



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

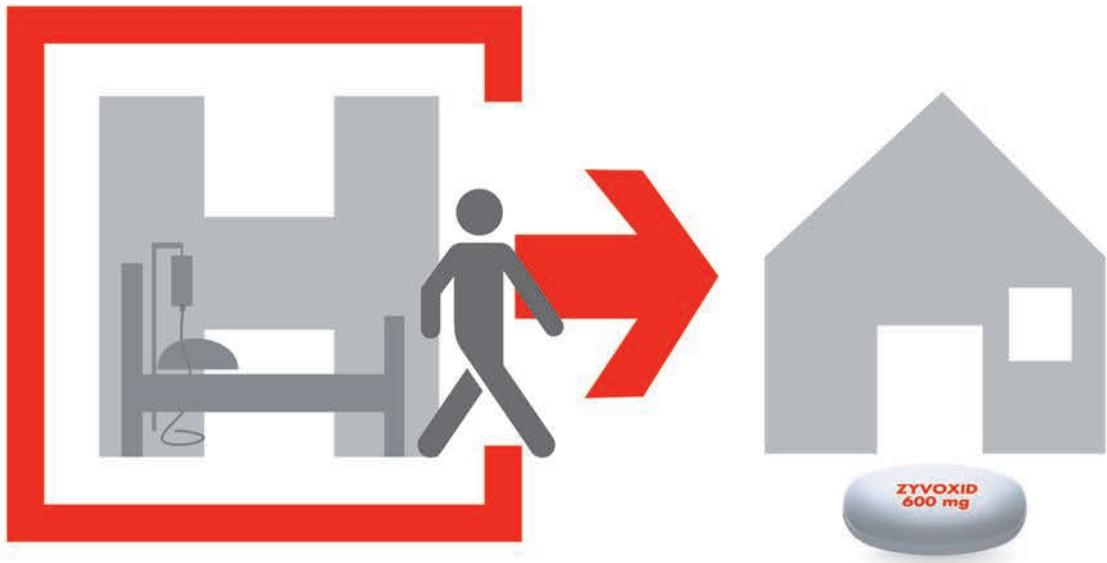
Número 1

Febrero 2016

Páginas: 1-54



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 color amarillo. **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 están 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 muestran 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 bacteremia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CrCl < 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	600 mg 2 veces al día	10-14 días consecutivos
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos		

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (Lista de excipientes). Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasa 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 carcinoidé, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT, 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), pethidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden dar pasos a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no existe 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 triptamina (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 reciben medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hemáticas o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave, o que reciben 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 reciben linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante períodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días. Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollan 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/dicloxacillina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influye en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver Indicaciones terapéuticas). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos. Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decubito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías. Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia renal grave solo 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 ha evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionadamente, 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 comienzan 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 consultar al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones. En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver Contraindicaciones). Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloruro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloruro de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de estos 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, hiperpéixia). Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produce una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial en humanos. Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos. **Reacciones adversas:** La información presentada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas; las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%), cefalea (2,1%) y candidiasis [principalmente oral (0,8%) y vaginal (1,1%), ver tabla a continuación]. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios, hipertensión, pancreatitis e insuficiencia renal. Durante los ensayos clínicos, se notificó un único caso de arritmia (taquicardia) relacionado con el fármaco. En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante períodos 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 ≤ 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 ≤ 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días. **Experiencia post-comercialización:**

Reacciones adversas del fármaco con frecuencia ≥ 0,1%	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes: Candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fungica.	
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: Escalofrios, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado.	
Exploraciones complementarias	
Bioquímica	
Frecuentes:	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, BUN, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemía 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 glucemía 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. Zyxoid 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:** Zyxoid 2 mg/ml Solución para perfusión. N° de autorización de comercialización: 64.106; Zyxoid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral.: 64.107.a.; : 64.108. Zyxoid 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):** Zyxoid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa x 10 bolsas: 667,76 €. Zyxoid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular x 10 comprimidos: 667,76 €. Zyxoid 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 2016
Sociedad Española de Quimioterapia

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



Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)
S. M. Finegold (Estados Unidos)
J. Fortún (Madrid)
X. Garau (Barcelona)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarello (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
B. Isidoro (Madrid)
R. Ithuriz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)
J. Liñares (Barcelona)

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

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

Sumario



Volumen 29
Número 1
Febrero 2016

Revisión	Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ebola	1
	Jordi Reina	
Originales	Tratamiento con ertapenem de la neumonía que requiere ingreso en el hospital en el paciente anciano	8
	Arturo Artero, Ángel Atienza, Sara Correa, Ian López, Alejandra Faus, Francesc Puchades, Manuel Madrazo	
	Bacteriemia e infección del catéter vascular en el ámbito hematológico: posicionamiento y actitudes de manejo basados en el método Delphi	15
	Jose Ramón Azanza-Perea, Javier López-Jiménez, Rocío Parody-Porras, Miguel Salavert-Lletí, Carlos Solano, David Valcárcel, Carlos Vallejo-Llamas, Lourdes Vázquez-López, Pablo Rivas-González	
	Biterapia como alternativa de tratamiento en los pacientes VIH pretratados: experiencia en un hospital de tercer nivel	25
	Lucía Yunquera-Romero, Rocío Asensi-Díez, Macarena Gajardo-Álvarez, Isabel Muñoz-Castillo	
	Candidiasis intraabdominal en pacientes críticos quirúrgicos tratados con anidulafungina: estudio retrospectivo multicéntrico	32
	Emilio Maseda, Marta Rodríguez-Manzaneque, David Domínguez, Matilde González-Serrano, Lorena Mouriz, Julián Álvarez-Escudero, Nazario Ojeda, Purificación Sánchez-Zamora, Juan-José Granizo, María-José Giménez on behalf of the Peri-Operative Infection Working Group of the Spanish Society of Anesthesiology and Critical Care (GTIPO-SEDAR)	
Original breve	Cumplimiento de las recomendaciones internacionales en la lucha contra las resistencias bacterianas - Diferencias relevantes entre el consumo ambulatorio en España y Dinamarca	40
	Sara Malo, María José Rabanaque, Lars Bjerrum	
Cartas al Director	Tratamiento libre de interferón de la infección por virus de la hepatitis C por manifestaciones extrahepáticas: vasculitis leucocitoclástica	44
	María Pilar Ortega-García, Enrique Ortega-González	
	Fungemia por <i>Saprochaete capitata</i> en un paciente grave sin alteraciones hematológicas y oncológicas	47
	Fabio Miglietta, Claudio Palumbo, Maria Pizzolante, Maria Letizia Faneschi, Marco Cucurachi, Luciano Velardi, Giambattista Lobreglio	
	Ulcera palmar en una paciente esplenectomizada	50
	Alba Ibañez, Guillermo Guhl, José Antonio Cortés, Francisco Javier Candel	
	Cambio en la dosificación de colistimeta sódico en el paciente crítico	53
	Maria Pilar Ortega-García, Vicente Abril-López de Medrano, Concepción Gimeno-Cardona	

Contents



Volume 29
Number 1
February 2016

Review	Current status of drug treatment against the disease caused by the Ebola virus Jordi Reina	1
Originals	Ertapenem therapy for pneumonia requiring hospital admission in elderly people Arturo Artero, Ángel Atienza, Sara Correa, Ian López, Alejandra Faus, Francesc Puchades, Manuel Madrazo	8
	Bacteraemia and infection of the vascular catheter in the haematology patient: positioning and management based on the Delphi method Jose Ramón Azanza-Perea, Javier López-Jiménez, Rocío Parody-Porras, Miguel Salavert-Lleti, Carlos Solano, David Valcárcel, Carlos Vallejo-Llamas, Lourdes Vázquez-López, Pablo Rivas-González	15
	Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital Lucía Yunquera-Romero, Rocío Asensi-Díez, Macarena Gajardo-Álvarez, Isabel Muñoz-Castillo	25
	Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study Emilio Maseda, Marta Rodríguez-Manzaneque, David Domínguez, Matilde González-Serrano, Lorena Mouriz, Julián Álvarez-Escudero, Nazario Ojeda, Purificación Sánchez-Zamora, Juan-José Granizo, María-José Giménez on behalf of the Peri-Operative Infection Working Group of the Spanish Society of Anesthesiology and Critical Care (GTIPO-SEDAR)	32
Brief Reports	Adherence to international recommendations in the fight against antimicrobial resistance - Substantial difference between outpatient consumption in Spain and Denmark Sara Malo, María José Rabanaque, Lars Bjerrum	40
Letters to the editor	Interferon-free treatment regimen for hepatitis C virus infection for extrahepatic manifestations: leukocytoclastic vasculitis María Pilar Ortega-García, Enrique Ortega-González	44
	A rare case of <i>Saprochaete capitata</i> fungemia in a critical ill patient without hematologic and oncological disorders Fabio Miglietta, Claudio Palumbo, Maria Pizzolante, Maria Letizia Faneschi, Marco Cucurachi, Luciano Velardi, Giambattista Lobreglio	47
	Palmar ulcer in a splenectomized patient Alba Ibañez, Guillermo Guhl, José Antonio Cortés, Francisco Javier Candel	50
	Changes in the dosing of colistimethate sodium in critically ill patients María Pilar Ortega-García, Vicente Abril-López de Medrano, Concepción Gimeno-Cardona	53

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



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.



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 Difidir 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 etexilate de dabigatran.

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 hepatobiliares		aumento de la alanina aminotransferasa	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobre dosis aguda.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

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

Recubrimiento:

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

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Periodo de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

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

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/001-004

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

05/12/2011

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Difícilir 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

Jordi Reina

Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

RESUMEN

La reciente epidemia de enfermedad causada por el virus Ébola ha puesto en evidencia la necesidad de desarrollar y disponer de fármacos específicos para hacer frente a esta entidad. De acuerdo con los datos virológicos se han diseñado algunos fármacos nuevos y se ha comprobado que otros podrían tener eficacia frente a este virus.

Las principales líneas terapéuticas se basan en la inmunoterapia (suero de pacientes convalecientes y anticuerpos monoclonales específicos), en fármacos antivirales (favipiravir, BCX4430, Brincidofovir), RNAs de interferencia (TKM-Ébola) y oligonucleótidos sin sentido (morpholino fosforodiamidato) y otros fármacos no antivirales (clomifeno, NSC62914, FGI-103, amilorida y la ouabaina).

Los estudios existentes son escasos y principalmente en modelos animales y los ensayos clínicos han quedado la mayoría inconclusos por la disminución drástica del número de nuevos casos.

A pesar de ello se ha avanzado en el conocimiento biológico del virus Ébola y se han localizado nuevas dianas terapéuticas para el futuro desarrollo de antivirales específicos.

Palabras clave: Virus Ébola; tratamiento; inmunoterapia; fármacos antivirales.

Current status of drug treatment against the disease caused by the Ebola virus

ABSTRACT

The recent epidemic of disease caused by the Ebola virus has highlighted the need to develop specific drugs and have to deal with this entity. According to virological analysis they have been designed to give you some new drugs and are proven to others might be effective against this virus.

The main lines of therapy are based on immunotherapy (convalescent serum of patients and specific monoclonal antibodies), antiviral drugs (favipiravir, BCX4430, brincidofovir), interfering RNAs (TKM-Ebola) and antisense oligonucleotides (morpholino phosphorodiamidate) and other drugs no antiviral (clomiphene NSC62914, FGI-103, amiloride and ouabain).

Existing studies are scarce and mainly in animal models and clinical trials have been inconclusive most by the drastic reduction in the number of new cases.

However, progress has been made in the biological knowledge of Ebola virus and have been located new therapeutic targets for the future development of specific antiviral.

Key words: Ebola virus; therapy; immunotherapy; antiviral drugs.

INTRODUCCIÓN

La reciente epidemia de enfermedad causada por el virus Ébola, que ha afectado a más de 28.000 personas y ha ocasionado un mínimo de 11.000 fallecimientos directos, ha puesto en evidencia la necesidad de disponer de algún tipo de arsenal terapéutico para hacer frente a este tipo de situaciones¹.

Aunque se habían producido anteriormente brotes de esta misma enfermedad, nunca con la magnitud de la actual. Por ello apenas se había avanzado en la búsqueda y análisis de posibles fármacos o terapias alternativas frente a esta enfermedad.

Correspondencia:
Jordi Reina
Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases. 07010
Palma de Mallorca
E-mail: jorge.reina@ssib.es

La OMS en 2014 instó a las industrias farmacéuticas y a la propia comunidad internacional a incrementar los recursos destinados a obtener y evaluar tratamientos eficaces frente al virus Ébola^{2,3}. En base a datos y estudios previos se han ido mejorando algunos fármacos y se han diseñado algunos de ellos específicamente para este virus. Así mismo, se ha comprobado que algunos antivirales eficaces frente a otros virus, podrían ser de cierta utilidad en esta enfermedad.

En estos momentos el abanico de opciones terapéuticas es amplio aunque con pocos estudios en primates o seres humanos. Sin embargo, debe conocerse la situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el Ébola, ya que la epidemia todavía no ha finalizado y puede resurgir en cualquier otro país.

INMUNOTERAPIA

Suero de pacientes convalecientes. La utilización de sueroterapia se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento empírico de ciertas enfermedades infecciosas. Por ello, frente al reto del Ébola, se planteó la posible utilidad del suero de los pacientes que sobrevivieran a la enfermedad y que por lo tanto tendrían concentraciones significativas de anticuerpos neutralizantes frente a este virus^{2,4}. Los pacientes que sobreviven al Ébola presentan niveles intensos de IgG frente a la NP y la VP40 del virus. En un brote en Kilwit en 1995 ya se pudo comprobar que el suero de estos pacientes producía mejoría clínica en pacientes de mayor gravedad⁵.

De acuerdo con la patofisiología del Ébola, durante los primeros días de la infección el ser humano apenas es capaz de producir anticuerpos específicos con actividad neutralizante; siendo la inmunidad celular la predominante en esta etapa^{4,6}. Así, parecería lógico ayudar al organismo humano con los anticuerpos ya existentes en el suero de las personas que sobrevivieran a la enfermedad. Basándose en esta hipótesis la propia OMS estableció un protocolo muy estricto y minucioso de cómo debería ser este tipo de tratamiento y de la recogida y procesado de este suero^{2,3}.

Los pocos casos tratados con este tipo de sueros no son suficientes para extraer conclusiones definitivas, ya que en general se han asociado con otras medidas terapéuticas. Se ha comprobado que los anticuerpos monoclonales neutralizantes de origen humano son capaces de proteger al ratón y al cobaya de la infección por el virus Ébola⁷. Sin embargo su eficacia disminuye drásticamente si se administran más allá del 3-4 día del inicio de las manifestaciones clínicas⁸.

En estos momentos la utilización de este tipo de suero está algo controvertida debido a su propia obtención, a pesar de las recopilaciones masivas que se han realizado durante la epidemia y que permanecen congeladas, no parece que aparezcan nuevos pacientes para obtener nuevos sueros. Además los controles biológicos y, especialmente microbiológicos, son esenciales sobre todo por el origen africano de estos sueros^{2,3,9}.

Anticuerpos monoclonales específicos. Siguiendo el principio de ayudar al sistema inmunológico del paciente en

los primeros días de la infección y ante las dudas de los sueros humanos, se ha intentado solucionar el problema con la producción *in vitro* de anticuerpos monoclonales específicos frente al virus Ébola^{10,11}.

La infección natural por el virus Ébola determina la inducción de anticuerpos neutralizantes dirigidos básicamente contra la glicoproteína transmembrana GP, la cual es esencial en los procesos de unión al receptor celular, el proceso de fusión y la entrada en el huésped¹². Los primeros estudios se realizaron en 2014, obteniéndose un panel de anticuerpos monoclonales murinos con capacidad para dar reacción cruzada, avidez y capacidad de fijación a los principales epítopos de la GP viral¹¹.

A partir de ellos se seleccionaron aquellos anticuerpos de mayor afinidad y especificidad (MB-003 y Zmab); cada uno de ellos contiene tres anticuerpos monoclonales únicos y propios^{12,13}. El MB-003 está formado por tres anticuerpos monoclonales quiméricos humanizados (c13C6, c6D8 y h13F6)¹⁴; mientras que el Zmab está compuesto por otros tres anticuerpos del mismo tipo biológico (m1H3, m2G4 y m4G7)^{14,15}. Ambos preparados aportan una inmunización pasiva frente al virus Ébola actuando y reaccionando directamente contra los principales epítopos del virus¹⁴⁻¹⁶.

El Zmab ha mostrado una eficacia del 100% en primates no humanos cuando se administra 24 horas después de la exposición al virus y otras dos dosis adicionales a los 3 días. Sin embargo, si la primera dosis se administra más allá de las 48 horas iniciales sólo se recuperan el 50% de los animales¹⁷. Por su parte el MB-003 también ha mostrado una buena eficacia protectora (67%) cuando se administra durante las primeras 48 horas postexposición^{15,16}.

Para optimizar la combinación de anticuerpos monoclonales presentes en los dos preparados, Qiu et al.¹⁷ estudiaron la eficacia protectora en animales de diferentes combinaciones de los anticuerpos presentes tanto en el Zmab como en el MB-003; así desarrollaron una combinación nueva (Zmapp) consistente en el monoclonal c13C6 del MB-003 y los monoclonales 2G4 y 4G7 del Zmab^{17,18}. Su utilización experimental en macacos demostró que a pesar de la aparición de síntomas de la enfermedad, todos los animales sobrevivieron a la misma.

A partir de estos datos, en julio de 2014 se trajeron en USA dos pacientes con esta combinación y ambos mostraron un descenso significativo de la viremia; sin embargo la mejoría no pudo atribuirse exclusivamente a este fármaco ya que recibieron de forma simultánea otras terapias¹⁹.

En febrero de 2015 se inició un ensayo clínico en Liberia destinado a evaluar la seguridad y eficacia del Zmapp en el tratamiento del Ébola. Sin embargo, debido a la disminución importante del número de nuevos de Ébola, el ensayo tuvo que modificarse y detenerse al carecer de potencia estadística²⁰.

FÁRMACOS ANTIVIRALES

Favipiravir (T-705). El favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) es un potente inhibidor de la RNA-

polimerasa viral de amplio espectro, capaz de bloquear la replicación de un gran número de virus de genoma RNA (figura 1)^{13,15,21,22}. El fármaco se desarrolló en Japón inicialmente para el tratamiento de la gripe^{22,23}. Los primeros estudios demostraron que este fármaco era capaz de inhibir la replicación del virus Ébola en los cultivos celulares^{9,10,16}. Posteriormente Oestreich et al.²⁴ demostraron que su administración después de la infección por el virus Ébola en ratones inducía un rápido aclaramiento sanguíneo del virus (disminución carga viral), un descenso de los parámetros bioquímicos que determinan la severidad de la enfermedad y prevenía la letalidad en el 100% de los animales estudiados.

En otros ensayos se comprobó que la administración oral de favipiravir 2 veces/día durante 14 días era capaz de proteger al 100% de los ratones inmunodeficientes infectados por vía aérea²⁵. Sin embargo los estudios realizados en primates no humanos dieron resultados subóptimos; sólo uno de los 6 animales sobrevivió. Están en proceso nuevos estudios sobre dosis superiores o mayor duración para ser aplicados en humanos³.

Los resultados de otros estudios todavía no han sido publicados pero se acepta su utilización como tratamiento compositivo²⁶. Aunque se han hecho cálculos matemáticos sobre la posible dosis humana (2.400 mg primer día y 1.400 mg/día el resto de los días), no existe ningún consenso sobre su utilización, aunque algunos autores apuntan la posibilidad de que a pesar de no existir datos definitivos, y en ausencia de otras terapias mejores, pueda utilizarse incluso como profilaxis post-exposición o pre-exposición durante el tiempo que la posible vacuna necesite para obtener eficacia protectora^{9,21}.

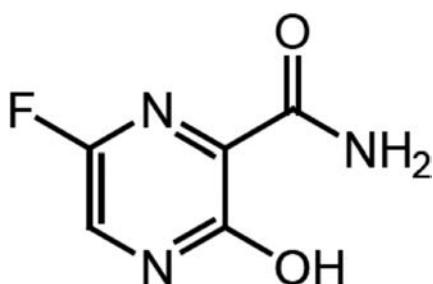


Figura 1 Estructura química del compuesto Favipiravir (T-705; (6-fluoro-3-hidrox-2-pyrazinecarboxamide).

BCX4430. El BCX4430 es un nuevo análogo de la adenosina capaz de inhibir la actividad de la RNA-polimerasa viral, lo cual comporta el bloqueo de la replicación del mismo (figura 2)^{21,22}.

Este compuesto ha demostrado resultados prometedores en ratones y chimpancés infectados por el virus Ébola; de este modo se ha comprobado que protege al 100% de los primates

infectados por el virus Ébola y Marburg cuando se administra 48 horas después de la infección viral^{27,28}. También se han observado disminución de la viremia y de los marcadores de severidad de la infección (coagulopatía, función hepática) cuando se administran a este tipo de animales^{22,27}.

No existen datos definitivos obtenidos en seres humanos y se desconoce la dosis o los posibles efectos adversos en el mismo. La administración oral ha mostrado bajos niveles séricos de modo que la ruta intramuscular sería, inicialmente, la más aconsejable. Recientemente se ha iniciado un ensayo clínico Fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en personas sanas²⁹.

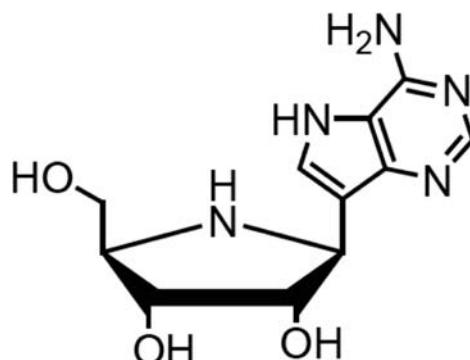


Figura 2 Estructura química del compuesto BCX4430 (análogo de la adenosina).

Brincidofovirus (CMX001). El brincidofovirus es un precursor del cidofovirus (conjugado éter lipídico) y un potente inhibidor de la DNA-polimerasa de los virus con genoma tipo DNA (figura 3)^{7,9,10,22}. Este fármaco se define como un antiviral lipídico conjugado formado por un lípido (1-O-hexadecil-1-oxipropil) unido covalentemente a un análogo nucleótido acíclico del cidofovirus. La porción lipídica facilita e incrementa la penetración celular y la obtención de elevadas concentraciones en la célula y bajas a nivel plasmático^{30,31}. De este modo puede adminis-

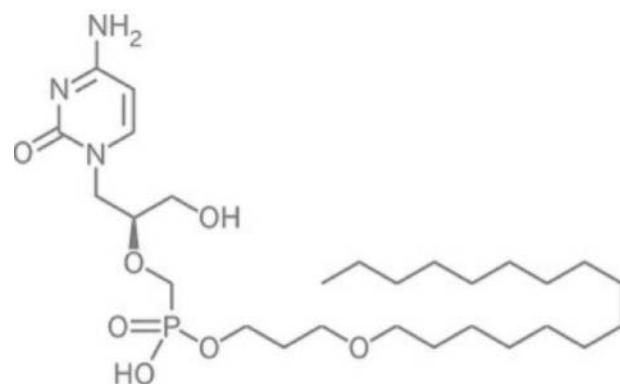


Figura 3 Estructura química del compuesto Brincidofovirus (CMX001).

trarse por vía oral y es más activo y carece de la nefrotoxicidad del cidofovir⁹. El brincidofovir ha mostrado una buena eficacia terapéutica frente a los herpesvirus, citomegalovirus y adenovirus³¹. Aunque se desconoce su verdadero mecanismo de acción, es capaz de inhibir *in vitro* la replicación del virus Ébola que posee un genoma de tipo RNA^{10,22}.

Se inició un ensayo clínico multicéntrico en Fase II para observar la seguridad y eficacia del brincidofovir en pacientes con enfermedad causada por el virus Ébola, pero el descenso drástico en el número de pacientes no ha permitido concluirlo y extraer datos definitivos^{32,33}.

RNAs DE INTERFERENCIA Y OLIGONUCLEÓTIDOS SIN SENTIDO

Los pequeños RNAs interferidores (siRNAs) actúan produciendo la rotura de los RNAs mensajeros virales que transportan la información a los ribosomas, determinando un bloqueo en la síntesis proteica viral^{9,22}. Uno de los más ensayados ha sido el TKM-Ébola, que ha demostrado su capacidad para prevenir la infección viral en animales infectados por el virus Ébola^{10,13,34}. El TKM-100802 es una combinación de tres siRNAs que se unen a la RNA-polimerasa RNA-dependiente tipo L, a la VP24 y a la VP35 viral^{34,35}. Estas moléculas están diseñadas en forma de partículas estables ácido nucleico-lipídicas (SNALPs).

El TKM-Ébola se administró por vía intramuscular a los 30 minutos de recibir la dosis infectiva viral. En los animales que recibieron este fármaco durante los días 1, 3 y 5 se obtuvo un 66% de protección³⁶. Debido que los pocos estudios en humanos se realizaron en pacientes tratados simultáneamente con otras terapias no se ha podido extraer una conclusión definitiva sobre su verdadera eficacia clínica^{35,36}.

En 2014 se inició un ensayo Fase I para evaluar la seguridad y farmacocinética en voluntarios. El ensayo tuvo que detenerse debido a la aparición en casi todos los voluntarios de manifestaciones inflamatorias mediadas por citoquinas³⁷. Se comprobó que los siRNAs estimulaban el sistema inmune innato dando lugar una elevación del factor de necrosis tumoral, IL-6, interferón-alfa y complemento. La FDA revisó el protocolo y estableció el inicio de uno nuevo con dosis inferiores al anterior.

A principios de 2015 se puso en marcha otro ensayo Fase II en Guinea, cuyos datos preliminares demostraron que el TKM-Ébola no mostraba ningún beneficio terapéutico en la enfermedad causada por el virus Ébola³⁸.

A pesar de ello están en estudio y desarrollo otros fármacos basados en los siRNAs, como los oligómeros antisentido morfolino fosforodiamidato (figura 4). Estos agentes incluyen los fármacos designados como AVIs (antiviral-interfering), que están formados por múltiples oligómeros con residuos pipericina positivamente cargados situados a lo largo del esqueleto oligomérico^{13,39}. El desarrollo de estos fármacos se basa en la inestabilidad *in vivo* de los oligonucleótidos no modificados, ya que rápidamente son hidrolizados por las RNAsas y penetran escasamente en las células¹³.

Para tratar al virus Ébola se han diseñado oligómeros basados en las secuencias genéticas de la VP24, VP30, GP, VP40, VP35 y NP; de todos ellos los que mostraron una mayor eficacia protectora en animales de experimentación fueron el VP35 (AVI-7539) y el VP24 (AVI-7537), constituyendo ambos el fármaco designado como AVI-6002^{39,40}.

Se han iniciado dos ensayos clínicos con estos compuestos en Fase I para analizar la seguridad y farmacocinética, obteniéndose resultados esperanzadores^{13,40}.

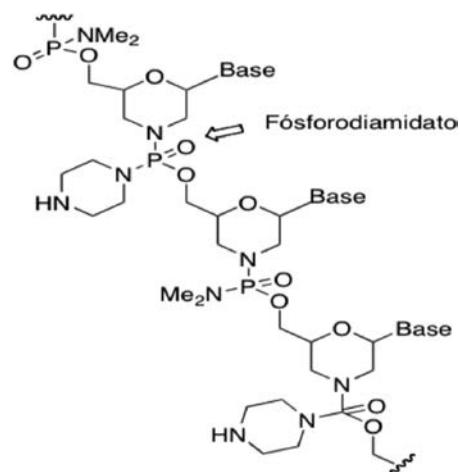


Figura 4 Estructura química de los compuestos morfolino fosforodiamidato (basados en los siRNA).

OTROS FÁRMACOS

La búsqueda de nuevas moléculas con posible eficacia frente al virus Ébola ha permitido conocer que algunos fármacos ya utilizados para otras entidades podrían presentar alguna eficacia antiviral⁷.

De este modo se ha podido demostrar que algunos compuestos modificadores de los receptores estrogénicos como el clomifeno o toremifeno (figura 5) son unos inhibidores potentes de la entrada del virus Ébola en la célula diana⁴¹. La actividad antiviral de estos compuestos no se debe a su actividad antagonista con los receptores de estrógenos sino en inducir un fenotipo Niemann-Pick C-like, bloqueando la entrada viral en las estructuras endosómicas celulares⁴². La administración de clomifeno y toremifeno (60 mg/Kg/día) ha mostrado una supervivencia del 90 y 50% en células infectadas por el virus Ébola, compradas con el 100% de mortalidad de las células no tratadas^{42,43}.

El compuesto NSC 62914 (figura 5) que posee actividad *in vitro* e *in vivo* frente a los virus del Ébola y Marburg entre otros, se encontró en el cribado de otras estructuras. Este compuesto es un antioxidante que atrapa especies reactivas de oxígeno, modulando así el estrés oxidativo. Sin embargo, dado que cuando se estudiaron otros compuestos antioxidantes no se observó ningún efecto antiviral, se cree que su acción anti-

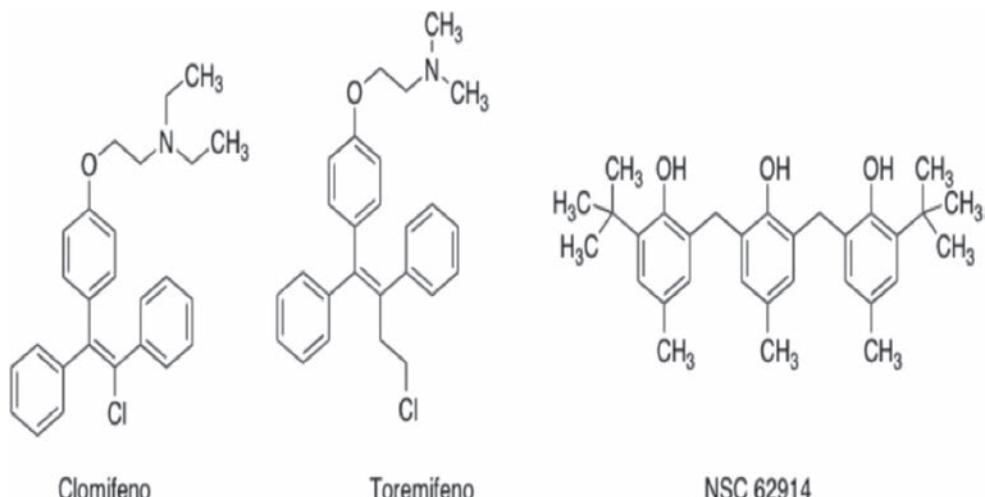


Figura 5 Otros compuestos químicos que han mostrado alguna eficacia *in vitro* frente al virus Ébola.

viral debe implicar la modulación de múltiples dianas o vías de señalización⁴⁴.

Los agentes FGI-103, FGI-104 y FGI-106 (quino[8,7-h]quinoline-1,7-diamine,N,N'-bis[3-(dimethylamino)propyl]-3,9-dimethyl-tetrahydrochlorid e) (Figura 6) son un conjunto de compuestos de amplio espectro que poseen capacidad para inhibir la replicación viral de varios virus, incluyendo el virus del Ébola⁶. En el modelo murino, Aman et al.⁴⁵ han demostrado que el FGI-106 aporta protección profiláctica frente a este virus; otros estudios también han aportado datos prometedores aunque no concluyentes y todos en animales^{6,9}.

La amilorida y sus derivados (intercambiadores de Na/K) se utilizan como potentes diuréticos para tratar la hiperten-

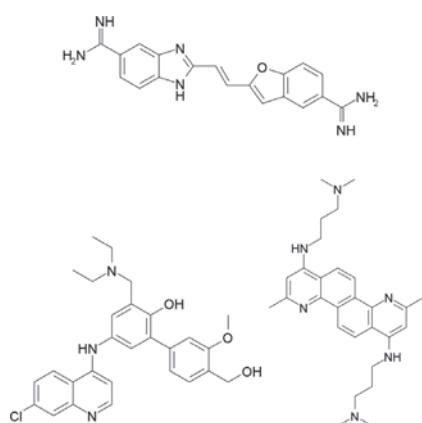


Figura 6 Estructuras químicas de los compuestos químicos FGI-103, FGI-104 y FGI-106.

sión arterial y la insuficiencia cardiaca. Además de actuar sobre la bomba de Na/K, también interactúan con el intercambio de otros iones como NA/Ca o Na/Mg⁶. La amilorida es capaz *in vitro* de inhibir la entrada de los virus que utilizan la ruta

macropinocítica para infec- tar las células. Este fármaco ha mostrado ser un potente inhibidor dosis-dependiente de la síntesis proteica del virus Ébola⁴⁶. Los resultados son sólo *in vitro* pero abre la puerta a una nueva línea de investigación en fármacos antivirales^{6,46}.

En otros estudios se ha descrito que otros inhibidores de la bomba de Na/K, como la ouabaina, son ca- paces de bloquear la replicación celular del virus Ébola a concentraciones no tóxicas. Se precisan más estudios para su confirmación y eva- luación en humanos^{6,9}.

En resumen se sigue la búsqueda de nuevos fármacos con actividad específica frente al virus Ébola, sin embargo los estu- dios sólo pueden realizarse en cultivos celulares y en modelos experimentales. Deberá tenerse en cuenta la evolución y las po- sibles mutaciones adaptativas del virus Ébola para actualizar los fármacos dirigidos contra su genoma. El descenso del número de casos no está permitiendo realizar ensayos clínicos controlados que demuestren la seguridad, reactogenicidad y eficacia clínica de estos nuevos antivirales.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Ebola situation reports: 14 october 2015. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-14-october-2015>.
2. World Health Organization Statement on the WHO consultation on potential ebola therapies and vaccines. <http://www.who.int/media-centre/news/statements/2014/ebola-therapies-consultation/en>.
3. World Health Organization: potential ebola therapies and vaccines. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-new-interventions-02-sep-2014.pdf>.
4. Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A, Wilder CL, Sands H. A current review of ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. Biol Res Nurs 2003; 4:268-75.
5. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M et al. Treatment of ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical committee. J Infect Dis 1999; 179(S):S18-S23.
6. Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of ebola hemorrhagic fever. Trends Microbiol 2001; 9:506-11.

7. Lai KY, Ng WY, Cheng FF. Human ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of ebola virus. *Infect Dis Pov* 2014; 3:43; doi:10.1186/2049-9957-3-43.
8. Dye JM, Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Muhammad MA, Zak SE et al. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:5034-9.
9. Martinez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola virus infection: overview and update on prevention and treatment. *Infect Dis Ther* 2015, doi:10.1007/s40121-015-0079-5.
10. Gao J, Yin L. Drug development for controlling ebola epidemic. A race against time. *Drug Dis Therap* 2014; 8:229-31.
11. Audet J, Wong G, Wang H, Lu G, Gao GF, Kobinger G et al. Molecular characterization of the monoclonal antibodies composing Zmab: a protective cocktail against ebola virus. *Science* 2014, doi:10.1038/srep06881.
12. Hernandez H, Marceau C, Halliday H, Callison J, Borisovich V, Escaffre O et al. Development and characterization of broadly cross-reactive monoclonal antibodies against all known ebolavirus species. *J Infect Dis* 2015; 212 (S):S410-S413.
13. Cardile AP, Mayers DL, Bavari S. Current status of chemically synthesized inhibitors of ebola virus. *Rec Pat Antifect Drug Dis* 2014; 9:97-103.
14. Pettitt J, Zeitlin L, Kim do H, Working C, Johnson JC, Bohorov O et al. Therapeutic intervention of ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. *Sci Transl Med* 2013; 5:199ra113.
15. Li H, Ying T, Yu F, Lu L, Jiang S. Development of therapeutics for treatment of ebola virus infection. *Microbes Infect* 2015; 17:109-17.
16. Bishop BM. Potential and emerging treatment options for ebola virus disease. *Ann Pharmacother* 2015; 49:196-206.
17. Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T et al. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 2012; 4:138ra81.
18. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB et al. Revision of advanced ebola virus disease in nonhuman primates with Zmapp. *Nature* 2014; 514:47-53.
19. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, Plyler L, McElroy AK et al. Clinical care of two patients with ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med* 2014; 371:2402-9.
20. Clinical Trials. gov. Putative investigational therapeutics in the treatment of patients with known ebola infection. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363322?term=zmapp&rank=1>.
21. Yuan S. Possible FDA-approved drugs to treat ebola virus infection. *Infect Dis Pov* 2015; 4:23, doi:10.1186/s40249-015-0055-z.
22. De Clerq E. Ebola virus (EBOV) infection: therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol* 2015; 93:1-10.
23. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446-54.
24. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 2014; 105:17-21.
25. Smith SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational ebola virus infection in mouse model. *Antiviral Res* 2014; 104:153-5.
26. Clinical Trials.gov. Efficacy of favipiravir against ebola (JIKI). 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329054?term=favipiravir&rank=5>.
27. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508:402-5.
28. Falzarano D, Feldmann H. Possible leap ahead in filovirus therapeutics. *Cell Res* 2014; 24:647-8.
29. BioCryst Pharmaceuticals: NIAID. A phase I study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BCX4430. 2014. In Clinical Trials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02319772NLM>.
30. Hostelter KY. Synthesis and early development of hexadecyloxypropylcidofovir. An oral antipoxvirus nucleoside phosphonate. *Viruses* 2010; 2:2213-25.
31. Painter W, Robertson A, Trost LC, Godkin S, Lampert B, Painter G. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2726-34.
32. Chimerix, Inc. An open-label, multicenter study of the safety and antiviral activity of brincidofovir (BCV, CMX001) for ebola virus disease. 2000. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02271347NLM>.
33. Chimerix, Inc. Brincidofovir will not be considered in further clinical trials in ebola virus disease. <http://chimerix.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=893927>.
34. Kole R, Krainer AR, Altman S. RNA therapeutics: beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:125-40.
35. Warren TK, Warfield KL, Wells J, Swenson DL, Donner KS, Van Tongeren SA et al. Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. *Nat Med* 2010; 16:991-4.
36. Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V et al. Post-exposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge using RNA interference. A proof-of-concept study. *Lancet* 2010; 375:1896-905.
37. Tekmira Pharmaceuticals Co. About investigational TKM-Ebola therapeutic. 2014. <http://www.tekmira.com/pipeline/tkm-ebola-php>.
38. Tekmira Pharmaceuticals Co. Tekmira establishes manufacturing and clinical trial agreement to provide TKM-Ebola-Guinea for clinical studies in West Africa. <http://investor.tekmirapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=888660>.
39. Iversen PL, Warren TK, Wells JB, Garza NL, Mourich DV, Welch LS et al. Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses* 2012; 4:2806-30.

40. Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, Sazani P, Charleston JS, Axtelle T et al. Safety and pharmacokinetic profiles of phosphorodiamidate morpholino oligomers with activity against ebola virus and marburg virus. Results of two single-ascending-dose studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:6639-47.
41. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2121-31.
42. Shoemaker CJ, Schornberg KL, Delos SE, Scully C, Pajouhesh H, Olinger GG et al. Multiple cationic amphiphiles induce a Niemann-Pick C phenotype and inhibit Ebola virus entry and infection. *PLoS One* 2013; 8:e56265.
43. Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stossel A, Lear C et al. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med* 2013; 5:190ra79.
44. Panchal, R. G.; Reid, S. P.; Tran, J. P.; Bergeron, A. A.; Wells, J.; Kota, K. P.; Aman, J.; Bavari, S. Identification of an antioxidant small-molecule with broad-spectrum antiviral activity. *Antiviral Res* 2012; 93, 23-9.
45. Aman MJ, Kinch MS, Warfield K, Warren T, Yunus A, Enterlein S et al. Development of broad-spectrum antiviral with activity against Ebola virus. *Antiviral Res* 2009; 83:245-51.
46. Saeed MF, Kolokotsov AA, Albrecht T, Davey RA. Cellular entry of ebola virus involves uptake by a macropinocytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1001110.

Original

Arturo Artero¹
Ángel Atienza¹
Sara Correa²
Ian López²
Alejandra Faus²
Francés Puchades²
Manuel Madrazo²

Ertapenem therapy for pneumonia requiring hospital admission in elderly people

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Peset. Universitat de València.

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

ABSTRACT

Background. Few studies examined ertapenem for the treatment of pneumonia. This study aims to compare ertapenem with other antibiotics commonly used for the treatment of pneumonia requiring hospital admission in elderly patients in daily clinical practice.

Methods. We conducted an observational, retrospective case-control study, between January 2011 and January 2014, in a university hospital. Patients ≥ 65 years of age admitted to the hospital with pneumonia treated with ertapenem were included as cases. A control patient treated with antibiotics other than ertapenem, matched for age and pneumonia severity index (PSI), was enrolled for each case. Hospital mortality was the primary outcome.

Results. A total of 150 patients with a mean age of 84.1 years were studied. Ninety percent of patients had pneumonia PSI grade IV-V and 82.7% had one or more comorbidities. Healthcare-associated pneumonia (HCAP) and aspiration pneumonia were significantly higher in the ertapenem group (66.7% vs. 24.0%, $p < 0.001$ and 73.3% vs. 54.7%, $p < 0.017$, respectively), whereas malignancy was most common in the control group. There was no difference in the hospital mortality rate between ertapenem and control groups (20.0% vs. 20.0%, $p = 0.500$), after adjusting for HCAP, aspiration pneumonia and malignancy. Transfer from hospital to hospital at home was significantly higher in the ertapenem group (25.3% vs. 9.3%, $p = 0.09$).

Conclusions. Ertapenem is as effective as other antibiotics commonly used for the treatment of pneumonia requiring hospital admission in elderly people. Ertapenem is associated with a higher transfer to hospital at home.

Tratamiento con ertapenem de la neumonía que requiere ingreso en el hospital en el paciente anciano

RESUMEN

Introducción. Existen pocos estudios que analicen el tratamiento de las neumonías con ertapenem. El objetivo de este estudio es comparar ertapenem con otros antibióticos usados comúnmente en el tratamiento de pacientes ancianos hospitalizados por neumonía en condiciones de práctica clínica habitual.

Métodos. Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, realizado entre enero de 2011 y enero de 2014, en un hospital universitario. Se incluyeron como casos a los pacientes de edad ≥ 65 años ingresados por neumonía que fueron tratados con ertapenem. Por cada caso se incluyó un control apareado por edad y *pneumonia severity index* (PSI) tratado con otros antibióticos distintos a ertapenem.

Resultados. Se estudiaron 150 pacientes con una edad media de 84,1 años. Noventa por ciento de los pacientes tuvieron neumonía con PSI grado IV-V y 82,7% tuvieron una o más comorbilidades. Neumonía asociada con los cuidados sanitarios (NACS) y neumonía por aspiración fueron significativamente más frecuentes en el grupo de ertapenem (66,7% vs. 24,0%, $p < 0,001$ y 73,3% vs. 54,7%, $p < 0,017$, respectivamente), mientras que el cáncer fue más común en el grupo control. No se observaron diferencias en la mortalidad entre los casos y controles (20,0% vs. 20,0%, $p = 0,500$), después de ajustar por NACS, neumonía por aspiración y cáncer. El traslado a una unidad de hospitalización a domicilio fue más frecuente en el grupo de ertapenem (25,3% vs. 9,3%, $p = 0,09$).

Conclusiones. Ertapenem es tan eficaz como otros antibióticos comúnmente empleados para el tratamiento de la neumonía en pacientes ancianos que requieren hospitalización. Ertapenem se asoció a una mayor utilización de la unidad de hospitalización a domicilio.

Correspondence:
Arturo Artero
Hospital Universitario Dr Peset Av Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain.
Tel.: +34 961622457
Fax: +34 961622301
E-mail: arturo.artero@uv.es

INTRODUCTION

Pneumonia is the leading cause of mortality from infectious diseases in developed countries and it is the ninth leading cause of mortality¹. Both the incidence and severity of pneumonia increase in elderly people. A wide range of microorganisms cause pneumonia, therefore, there is no one antibiotic or combination of antibiotics that it is adequate for all cases. From the many antibiotics that have proven useful for the treatment of pneumonia, especially for those severe cases requiring hospital admission, ertapenem offers some advantages on pharmacodynamic and microbiological levels. Ertapenem is a group 1 carbapenem active against most bacteria commonly recovered from community-acquired infections², including pneumonia^{3,4} used as a single daily dose. Ertapenem is not only active against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, some of the most frequent causes of community acquired pneumonia, but also against *Enterobacteriaceae* and anaerobes⁵. As is the case for any other β -lactam it is not active against *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia* species, therefore it is sometimes used in combination with other antibiotics active against these bacteria. Ertapenem is one of the β -lactams recommended by current international guidelines^{6,7} for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) and healthcare-associated pneumonia (HCAP) in patients admitted to hospital.

Articles demonstrating the efficacy of ertapenem in treating pneumonia were first published in the 1980's; since that time very few studies⁸⁻¹⁰ have backed up this initial finding, and there is a particular lack of information about its use for the treatment of pneumonia requiring hospital admission in elderly people. These facts motivate us to carry out a retrospective study of the treatment of elderly patients with CAP or community onset HCAP with ertapenem in order to compare its efficacy with other antibiotic regimens.

MATERIAL AND METHODS

Study setting. The Hospital Universitario Dr. Peset is a 531-bed urban tertiary care hospital in Valencia, Spain. It is a referral hospital for a population of 370,000 people. The study was approved by the ethics committee of the hospital.

Study design. We conducted an observational, retrospective case-control study, carried out between January 2011 and January 2014. All patients diagnosed in a consecutive manner with community acquired or community onset healthcare associated pneumonia ≥ 65 years of age and treated with ertapenem (1 g once a day for a minimum of 2 days) were included as cases in this study. A control patient treated with antibiotics other than ertapenem was enrolled for each case. The selection process of cases and controls is detailed in figure 1. The selection of control patients was made by two researchers (AA and IL) without knowledge of either the case patients' goal variables or those of the control patients.

Data collection. Data was obtained from the patients'

electronic medical records. The information collected included: demographic data; underlying illnesses; clinical, radiological and laboratory information necessary to classify patients according to HCAP¹¹, Pneumonia Severity Index (PSI)¹² and aspiration pneumonia¹³; nursing home residence; antibiotic treatment; microbiological tests, hospital mortality; length of hospital stay; admission to hospital at home and readmission within 30 days. In order to have thorough information about antibiotic treatment in the three months previous to hospital admission the authors also revised the patient's general practitioner's electronic prescription records.

The primary outcome measured was hospital mortality. Other prognostic variables analyzed were length of hospital stay, transfer to hospital at home and readmission within 30 days.

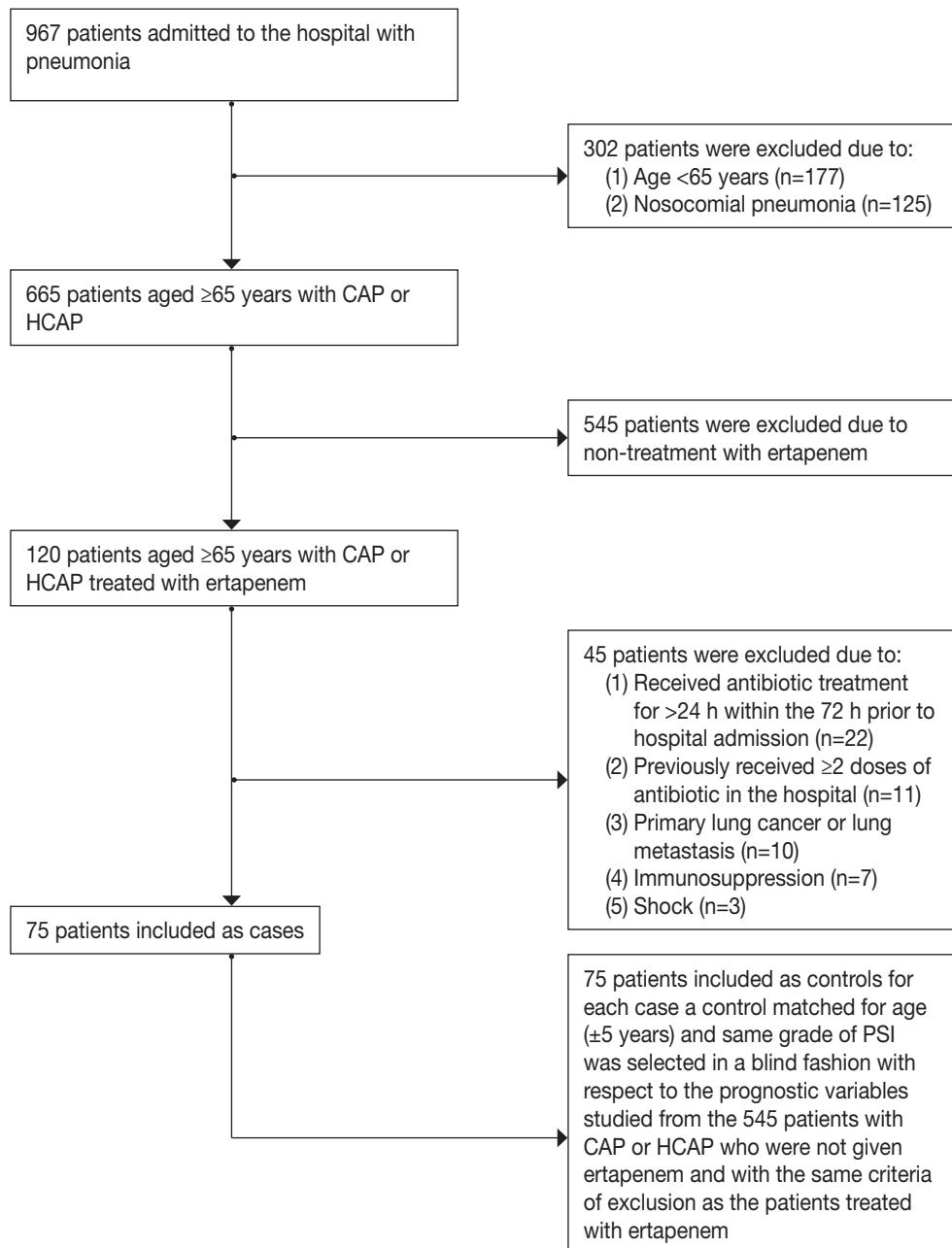
Literature search. A review of the literature for the treatment of pneumonia with ertapenem was done using PubMed with ertapenem and pneumonia as search terms. In addition, a manual search was conducted through reference lists of publications identified in the initial search.

Statistical analysis. To compare variables between the case and control groups we used the chi-squared test for categorical variables and the Student's t-test for continuous variables. Logistic regression was used to test the association between the prognostic variables (hospital mortality, length of hospital stay, transfer to hospital at home and readmission within 30 days) within the groups of case and control while adjusting for covariates (HCAP, aspiration pneumonia and cancer). Statistical significance was set at value of $p < 0.05$. SPSS v22.0.0 software (IBM Corp., Somers, NY) was used to perform statistical analyses.

RESULTS

Demographic data as well as clinical characteristics of the 150 patients included, 75 cases and 75 control patients, are shown in table 1. The mean age of the cohort was 84.16 ± 6.55 years, 88 patients (56.0%) were female, 136 (90.7%) had PSI grade IV or V and 124 (82.7%) had one or more comorbidities. While aspiration pneumonia and HCAP were significantly higher in the ertapenem group (66.7% vs. 24.0%, $p < 0.001$ and 73.3% vs. 54.7%, $p < 0.017$, respectively), no differences were found for Charlson's index or nursing home residence. Malignancy was the only comorbidity that was significantly higher in the control group (5.3% vs. 20.0%, $p = 0.007$).

The comparison of the patterns of antibiotic treatment between cases and controls is shown in table 2. No differences were observed between ertapenem and control groups for monotherapy treatment, length of antibiotic treatment, length of intravenous antibiotic treatment or sequential treatment. Ertapenem was given as monotherapy in 59 (78.7%) cases. The antibiotics associated with ertapenem were levofloxacin in 8 cases, vancomycin in 3 cases and in one case each with azithromycin, clindamycin, ceftriaxone, amoxicillin clavulanate and ciprofloxacin. Monotherapy was used in the control group in



Abbreviations: CAP, community acquired pneumonia; HCAP, healthcare-associated pneumonia; PSI, pneumonia severity index.

Figure 1

Flow chart of the case and control selection process and specific reasons for exclusion from the study.

53 (70.7%) cases. The antibiotics used in monotherapy were: levofloxacin in 23 cases, meropenem in 11 cases, amoxicillin clavulanate in 9 cases, ceftriaxone in 8 cases, and cefuroxime and piperacillin-tazobactam in 1 case. Twenty-two (29.3%) patients were treated with antibiotic combinations in the control group: meropenem and levofloxacin in 6 cases, ceftriaxone and azithromycin in 6 cases, ceftriaxone and levofloxacin in 2

cases, meropenem and vancomycin in 2 cases, levofloxacin and clindamycin in 2 cases, and in one case each with levofloxacin and aztreonam, levofloxacin and amoxicillin clavulanate, levofloxacin and vancomycin and ceftriaxone and clindamycin.

Hospital mortality was 7.1% in PSI-III class, 14.6% in PSI-IV class and 31.5% in PSI-V class ($p = 0.025$). There was no dif-

Table 1	Comparison of the epidemiological and clinical characteristics of 150 patients with pneumonia treated with ertapenem or other antibiotics (controls).			
	Total (N = 150)	Ertapenem (N = 75)	Controls (N = 75)	P value
Age, years, mean \pm SD ^a	84.16 \pm 6.55	83.92 \pm 7.73	84.41 \pm 6.40	0.750
Female gender, N (%)	83 (55.3%)	42 (56.0%)	41 (54.7%)	0.870
Health care associated pneumonia, N (%)	96 (64.0%)	55 (73.3%)	41 (54.7%)	0.017
PSI ^b , N (%)				
Class III	14 (9.3%)	7 (9.3%)	7 (9.3%)	
Class IV	82 (54.7%)	41 (54.7%)	41 (54.7%)	1,000
Class V	54 (36.0%)	27 (36.0%)	27 (36.0%)	
Nursing home residence, N (%)	42 (28.0%)	26 (34.7%)	16 (21.3%)	0.069
Aspiration pneumonia, N (%)	68 (45.3%)	50 (66.7%)	18 (24.0%)	<0.001
Charlson index ≥ 7 , N (%)	58 (38.7%)	24 (32.0%)	34 (45.3%)	0.094
Three months previous antibiotic therapy, N (%)	72 (48.0%)	39 (52.0%)	33 (44.0%)	0.327
Underlying illness, N (%)				
Congestive heart failure	41 (27.3%)	17 (22.7%)	24 (32.0%)	0.200
Pulmonary disease	24 (16.0%)	13 (17.3%)	11 (14.7%)	0.656
Malignancy	19 (12.7%)	4 (5.3%)	15 (20.0%)	0.007
Chronic kidney diseases	23 (15.3%)	7 (9.3%)	16 (21.3%)	0.041
Liver disease	3 (2.0%)	3 (4.0%)	0 (0.0%)	0.245
Cerebrovascular disease	33 (22.0%)	19 (25.3%)	14 (18.7%)	0.324
Diabetes mellitus	45 (30.0%)	21 (28.0%)	24 (32.0%)	0.593
One or more diseases	124 (82.7%)	65 (86.7%)	59 (78.7%)	0.196
Patients with pathogen identified, N (%)	14 (9.3%)	5 (6.7%)	9 (12.0%)	0.262

PSI: Pneumonia Severity Index. ^aVariables used to match the controls

ference in the hospital mortality rate between ertapenem and control groups (20.0% vs. 20.0%, p = 0.500), after adjusting for HCAP, aspiration pneumonia and malignancy. Hospital mortality in patients with aspiration pneumonia and in patients with nursing home residence were 24.0% vs. 27.8% and 15.5% vs. 31.3% in the ertapenem group and in the control group, respectively (p = 0.751 and p = 0.265). Transfer from hospital to hospital at home was significantly higher in the ertapenem group (25.3% vs. 9.3%, p = 0.09), while there were no differences in length of stay at hospital and readmission within 30 days (table 3). Length of hospital stay was not different between cases and controls neither in the cases overall (mean = 7.48 \pm 3.89 and 7.29 \pm 5.03 days, p = 0.80, respectively) nor in the subgroup of patients who were transferred from hospital to hospital at home (mean = 7.73 \pm 3.89 and 11.00 \pm 4.69 days, p = 0.87, respectively). Only one patient from the control group was transferred to the intensive care unit.

An aetiology of pneumonia was determined in 14 (9.3%) cases, 6.7% in the ertapenem group and 12.0% in the control group (p = 0.262). The microorganisms identified were: *S. pneumoniae* (n = 10), *Staphylococcus aureus* (n = 1),

Pseudomonas aeruginosa (n = 1), *Escherichia coli* (n = 1) and *Citrobacter* spp. (n = 1). *S. pneumoniae* was identified by detection of capsular polysaccharide antigen in urine in all 10 cases and also by isolation in sputum in 1 case. Other microorganisms were identified by isolation in sputum. No presence of bacteraemia was detected in any case. Two patients with pneumonia caused by *S. pneumoniae* died, the two of them in the control group (one case treated with cefuroxime and one with amoxicillin). One further patient from the control group with *Citrobacter* spp. identified in sputum died after 13 days of treatment with piperacillin-tazobactam. In the case group, one patient with isolation of methicillin resistant *S. aureus* in sputum was treated with ertapenem and levofloxacin and died after 7 days of treatment.

DISCUSSION

This study demonstrates that ertapenem is as effective as other antibiotics commonly used to treat pneumonia in elderly people requiring hospital admission, even though it is more frequently used in severe conditions such as healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia. Another interesting finding is that patients who are treated with ertapenem have a significantly higher rate of transfer to hospital at home.

The population studied is a good reflection of the typical elderly patient admitted to hospitals with pneumonia in developed countries in daily clinical practice, generally characterized by very old age and several comorbidities. The patients studied, with a mean age of 84.5 years, are older than the population of previous studies of ertapenem therapy for pneumonia in elderly people¹⁰⁻¹⁴. Besides, our patients also have a higher proportion of underlying illnesses (82.1%), mostly congestive heart failure and pulmonary diseases.

In this study cases were matched to controls by age and severity, determined by PSI, however, three clinical characteristics are statistically different between case and control groups. First, aspiration pneumonia, which usually implies a more severe disease with a longer hospital stay¹⁵, is more common in patients treated with ertapenem. Second, HCAP, which has a higher mortality and may be caused by more resistant

Table 2

Comparison of the patterns of antibiotic therapy among patients treated with ertapenem and those who received other antibiotics (controls).

Variables	Ertapenem	Controls	P value
Monotherapy, No. (%)	59 (78.7%)	53 (70.7%)	0.260
Duration of therapy, days (mean \pm SD)	10.78 \pm 5.30	12.18 \pm 4.90	0.284
Duration of IV antibiotic therapy, days (mean \pm SD)	8.29 \pm 5.06	5.97 \pm 4.35	0.288
Sequential antibiotic therapy, No. (%)	28 (37.3%)	26 (34.7%)	0.734

Table 3

Comparison of prognostic factors between patients who received ertapenem and those who received other antibiotics (controls).

Variables ^a	Ertapenem	Controls	P value	OR (95% CI)
Hospital mortality, No. (%)	15 (20.0)	15 (20.0)	0.500	0.72 (0.28 - 1.84)
Length of hospital stay < 7 days, No. (%)	34 (45.3%)	41 (54.7)	0.295	1.53 (0.68 - 3.40)
Transfer to hospital at home, No. (%)	19 (25.3)	7 (9.3)	0.009	4.68 (1.46 - 14.99)
Hospital readmission within 30 days, No. (%)	11 (14.7)	7 (9.3)	0.417	1.59 (0.51 - 4.88)

^aEvery variable was adjusted for health care associated pneumonia, aspiration pneumonia and malignancy.

OR = odds ratio; CI = confidence interval

microorganisms¹⁶⁻¹⁷, is also more common in patients treated with ertapenem. Third, malignancy, on the other hand, is more common in the control group. In order to avoid influence of these variables on prognostic factors every evaluated outcome was adjusted to them. Nursing home residence is slightly more common in the ertapenem group in this study without being statistically significant. A previous study of CAP found that ertapenem showed significantly higher clinical response in patients coming from nursing homes¹⁰. We do not find this association but due to the limited number of cases in our study it is not possible to establish a conclusion.

We analyze hospital mortality as the primary outcome and we find that ertapenem, in association with other antibiotics in 21.3% of cases, is as effective as other antibiotics usually used in clinical practice – mainly levofloxacin, meropenem, ceftriaxone and amoxicillin clavulanate – for the treatment of pneumonia (hospital mortality of 20.0% both in the ertapenem and control groups; p = 0.504). This high mortality rate, both in the ertapenem and control groups, may be due to the fact that most patients included in the study have severe pneumonia (PSI class IV or V in 90.7%) and most of them were very old and with comorbidities. Besides, treatment restrictions could have been applied to our patients as is suggested by the fact that only one patient was transferred to an intensive care unit. Due to the retrospective design of this study, clinical response based on signs and symptoms along with absence of progressive infiltration on chest X-ray is not analyzed given that some information necessary for its evaluation may not have been available in the medical records.

Another relevant finding of this study is that ertapenem

is associated with a greater use of hospital at home (25.3% vs. 9.3%). We do not know why patients in the ertapenem group have a higher rate of transfer to hospital at home, but we suggest that the once-a-day intravenous or intramuscular administration of ertapenem makes it more convenient and suited for use in hospital at home than other antibiotics that need to be administered twice or more times a day. If this increase in transfer to hospital at home were confirmed in future studies, it would represent the potential for significant savings in treatment cost given that the greatest cost in treating pneumonia lies in the cost of hospitalization¹⁸. We found that patients in the ertapenem group had a longer time of IV treatment than the control group (mean = 8.29 vs. 5.97 days), although this difference was not statistical-

ly significant. This finding was not due to a lower proportion of sequential treatment as shown in table 2. We suggest that this could be due to the fact that the patients with aspiration pneumonia, who usually require a long period of IV antibiotic treatment, were selected for ertapenem treatment.

Over 90% of the patients were treated without knowledge of the aetiology of pneumonia, mainly due to the difficulty of obtaining sputum samples from this profile of patients, and therefore it is not possible to evaluate the adequacy of the empiric antibiotic treatment according to susceptibility of the isolated microorganisms. A broad-spectrum antibiotic, such as ertapenem, may be the most appropriate choice for treating these patients due to the fact that they are a population with a high proportion of severe pneumonia (PSI score grade IV or V = 90.1%), aspiration pneumonia and HCAP. Broad-spectrum antibiotics are indicated in most patients with aspiration pneumonia since *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* and *Enterobacteriaceae* predominate in patients with community acquired aspiration pneumonia and in most cases no microorganism is identified in real clinical practice¹⁹. Previously, it had been accepted that HCAP is caused by a higher number of resistant microorganisms¹⁶⁻²⁰, however, some recent studies did not find evidence of a higher rate of resistant microorganisms in such cases^{21,22}. Ertapenem is active against *Enterobacteriaceae* and anaerobes but it is not active against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and *P. aeruginosa*. One case with isolation of MRSA in sputum was treated with ertapenem with an unsuccessful result, while no isolation of *P. aeruginosa* was obtained. *P. aeruginosa* is an uncommon cause of community acquired pneumonia unless there are some conditions such as chron-

ic lung disease or neutropenia²³. However, we do not know if these resistant microorganisms could have caused pneumonia in some of our other patients and, logically, ertapenem should not be used in cases in which these microorganisms are considered causative.

This investigation has several limitations. This is a retrospective study with data limited to the documentation in the electronic medical records and with a relative small number of patients. The study was carried out in a single institution, therefore the data obtained may not be applicable to other settings. Lastly, most of the pneumonias in the study lack identification of a microorganism, making the evaluation of infections caused by multi-drug resistant microorganisms impossible.

In conclusion, these findings support the use of ertapenem for the treatment of elderly people with CAP or HCAP requiring hospital admission. Ertapenem is as effective as other antibiotics commonly used to treat these conditions and, interestingly, ertapenem is associated with a higher transfer to hospital at home. We find a tendency to use ertapenem in patients with HCAP and aspiration pneumonia. Further studies in clinical practice are needed to validate these findings in other settings.

CONFLICTS OF INTEREST

None of the authors has any conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- The top 10 causes of death. Geneva: World Health Organization, 2013, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html/>
- Friedland I, Mixson LA, Majumdar A, Motyl M, Woods GL. In vitro activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14:483–91.
- Hilliard NJ, Johnson CN, Armstrong SH, Quarles S, Waites KB. In vitro activity of ertapenem (MK-0826) against multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with 13 other antimicrobials. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:136–40.
- Hicks PS, Pelak B, Woods GL, Bartizal KF, Motyl M. Comparative in vitro activity of ertapenem against bacterial pathogens isolated from patients with lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:753–57.
- Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:237–56.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27S –72S.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
- Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, Woods GL, Carides A. Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1076–83.
- Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J, Simon S, Carides A, Oliveria T et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1770–85.
- Murcia JM, González-Comeche, Marín A, Barberán J, Granizo JJ, Aguilar L et al; SCAPE Study Group. Clinical response to ertapenem in severe community-acquires pneumonia: a retrospective series in an elderly population. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1046–50.
- Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128:3854–62.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–50.
- Komiya K, Ishii H, Umeki K, Mizunoe S, Okada F, Johkoh T et al. Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a multi-center retrospective cohort study. *Respirology* 2013; 18: 514–21.
- Woods GL, Isaacs RD, McCarroll KA, Friedland IR. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1526–32.
- Lode H. Microbiological and clinical aspects of aspiration pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl C):83–90.
- Knauss WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–28.
- Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health Care-Associated Pneumonia Requiring Hospital Admission. *Arch Intern Med* 2007; 167:1393–99 .
- Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Resp J* 1997; 10:1530–34.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344:665–71.
- Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for healthcare associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168:2205–10.
- García-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1659–65.

22. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53:107-13.
23. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa* Part I: Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Source. *Chest* 2011; 139:909-19.

Original

Jose Ramón Azanza-Perea¹
Javier López-Jiménez²
Rocio Parody-Porras³
Miguel Salavert-Lletí⁴
Carlos Solano⁵
David Valcárcel⁶
Carlos Vallejo-Llamas⁷
Lourdes Vázquez-López⁸
Pablo Rivas-González⁹

Bacteriemia e infección del catéter vascular en el ámbito hematológico: posicionamiento y actitudes de manejo basados en el método Delphi

¹Clinica Universidad de Navarra. Navarra.
²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
³Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
⁴Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
⁵Hospital Clínico Universitario INCLIVA. Valencia.
⁶Hospital Vall de Hebrón. Barcelona.
⁷Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.
⁸Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca.
⁹Departamento de Investigación Médica. Luzán 5

RESUMEN

Introducción. Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes hematológicos con neutropenia febril. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un documento de recomendaciones consensuado para optimizar el manejo del paciente hematológico con neutropenia febril o infecciones por catéteres vasculares en áreas en las que no se dispone de una sólida evidencia científica.

Material y métodos. Tras la revisión de las evidencias científico-médicas, un comité científico formado por especialistas expertos en hematología y enfermedades infecciosas elaboró una encuesta con 55 aseveraciones. Para el consenso se utilizó un método Delphi modificado con dos rondas de evaluación.

Resultados. La encuesta fue respondida *online* por 52 especialistas en hematología y en enfermedades infecciosas. Tras las dos rondas de evaluación fue posible el consenso en 43 de los 55 ítems planteados (un 78,2%): 40 en el acuerdo y 3 en el desacuerdo. Con ello, se proporcionan una serie de recomendaciones relativas al tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril, a cuestiones relacionadas con mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en este contexto, a las modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril y al manejo de las infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico.

Conclusiones. Existe un alto grado de acuerdo entre los expertos consultados sobre algunos aspectos controvertidos relativos al manejo de la neutropenia febril y la infección por catéter en pacientes hematológicos. Este acuerdo se ha traducido en unas recomendaciones que pueden ser de utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: Neutropenia febril, Bacteriemia, Infecciones relacionadas con catéteres intravenosos, Antibacterianos

Correspondencia:
Dr. José Ramón Azanza Perea.
Clínica Universidad de Navarra. Navarra; Dirección Avda Pío XII 36.
Teléfono: 948296695
Fax: 948296500
E-mail: jraanza@unav.es

Bacteremia and infection of the vascular catheter in the haematology patient: positioning and management based on the Delphi method

ABSTRACT

Introduction. Infectious complications are an important cause of morbidity and mortality in haematological patients with febrile neutropenia. The aim of this study was to develop a consensus document of recommendations to optimize the management of febrile neutropenic patients with haematological or vascular catheter infections in areas where there is no solid scientific evidence.

Materials and Methods. After reviewing the scientific evidence, a scientific committee composed of experts in haematology and infectious diseases developed a survey with 55 statements. A two-round modified Delphi method was used to achieve consensus.

Results. The online survey was answered by 52 experts in the field of haematology and infectious diseases. After two rounds of evaluation, a consensus was possible in 43 of the 55 statements (78.2%): 40 in agreement and 3 in disagreement. Recommendations are given related to empirical antibiotic treatment of patients with febrile neutropenia, mechanisms of action, toxicity and synergism of antibiotics in this context, modifications of antibiotic treatment in the course of febrile neutropenia, and the management of central vascular catheter infections in the haematological setting.

Conclusions. There is a high degree of agreement among experts on some controversial issues concerning the management of febrile neutropenia and catheter infection in hematologic patients. This agreement has resulted in recommendations that may be useful in clinical practice.

Key words: Febrile Neutropenia, Bacteriemia, Catheter-Related Infections, Antimicrobial Agents.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes hematológicos con neutropenia tras un tratamiento de quimioterapia¹. El 10-25% de los pacientes con neutropenia febril desarrollan bacteriemia en algún momento de su evolución durante la fase de la neutropenia, lo que se asocia a una tasa de mortalidad entre el 5%-11%, a pesar del uso de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro². Los orígenes más frecuentes de infección en los pacientes hematológicos son el tracto digestivo, el aparato respiratorio y los catéteres vasculares (CV)¹.

Existen numerosas directrices diseñadas para guiar la toma de decisiones durante la atención de enfermos con neutropenia febril o infección por catéter³⁻⁹. Estas guías poseen una utilidad práctica indudable, pero tienen algunas limitaciones. En primer lugar, las guías no pueden hacer recomendaciones firmes en determinadas situaciones clínicas como las propias del grupo de enfermos con catéteres de larga permanencia y/o tunelizados, al no existir un nivel suficiente de evidencia científica. Además, las guías tienen diferente grado y momento de actualización y pueden quedar obsoletas en un breve plazo por los continuos avances científicos y la evolución de la epidemiología local o general de las infecciones. Por último, en la práctica clínica diaria, las recomendaciones no siempre se siguen de forma sistemática¹⁰. Por todo ello, consideramos que la opinión de un panel de expertos reconocidos en neutropenia febril y de la infección por CV en enfermos hematológicos puede ser valiosa para orientar la actuación de los profesionales sanitarios. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un documento de recomendaciones consensuado que adaptara, para

el paciente hematológico y en nuestro medio, las principales recomendaciones clínicas sobre el manejo de la neutropenia febril (NF) y de la infección por CV de las principales guías de práctica clínica, con particular interés en áreas en la que no se disponga de una suficiente o sólida evidencia científica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El método Delphi. En este estudio se ha empleado el método Delphi modificado^{11,12}, el cual solicita la opinión individual de un panel de expertos mediante una encuesta enviada por correo electrónico. La encuesta se repite en una segunda ronda tras difundir entre los participantes los resultados grupales de la primera. De esta forma se permite la reconsideración de las posturas manifiestamente divergentes entre el grupo. El grado de dispersión en las respuestas finales se analiza estadísticamente para determinar en qué cuestiones se ha logrado un grado suficiente de consenso entre los expertos, bien sea en el acuerdo o en el desacuerdo con cada ítem o supuesto presentado.

Participantes. Se constituyó un comité científico invitando a participar a un reducido grupo de médicos con prestigio profesional en el ámbito de la hematología y el manejo tanto de la NF como de las infecciones del CV en el enfermo neutropénico. Este comité científico fue el responsable de la elaboración del cuestionario. Posteriormente, se constituyó un panel de expertos empleando una estrategia de muestreo "en bola de nieve" a partir de los contactos personales de los miembros del comité científico. Estos contactos a su vez propusieron nuevos expertos en el tema de su entorno profesional hasta incluir un número total adecuado para el posterior análisis estadístico.

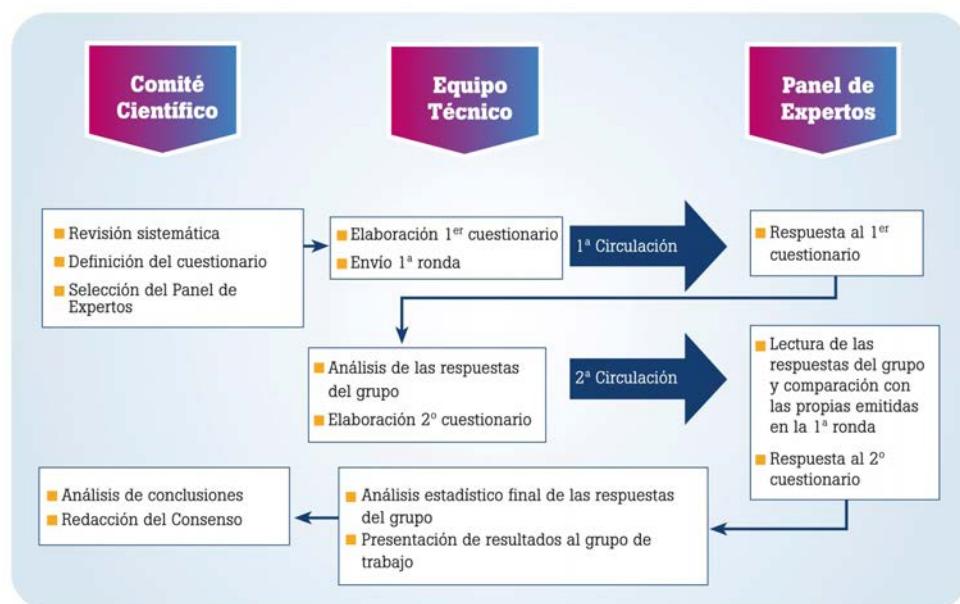


Figura 1 Proceso de elaboración del consenso.

Fases del proceso. Las fases del proceso y actividades desarrolladas por los participantes del estudio en cada una de las fases se resumen en la figura 1. En una primera reunión del comité científico se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía y se elaboró un cuestionario con aspectos relevantes a consensuar. Cada ítem resumía un criterio profesional sobre algún aspecto controvertido relacionado con la bacteriemia y/o la infección por CV en el paciente hematológico con neutropenia. Tras una revisión y agrupación temática de los ítems, se elaboró la versión final del cuestionario aceptada unánimemente por el comité científico.

El cuestionario fue distribuido a todos los panelistas a través del correo electrónico. Los ítems se evaluaron por medio de una escala ordinal tipo Likert de nueve puntos (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo), según el formato desarrollado por la UCLA-RAND Corporation¹². Las categorías de respuesta se describen mediante calificadores lingüísticos en tres regiones (1-3 = desacuerdo; 4-6 = ni acuerdo, ni en desacuerdo; 7-9 = acuerdo). En cada caso, el encuestado podía discriminar con detalle su opinión particular, eligiendo entre los tres puntos contenidos en cada región. El cuestionario ofrecía la posibilidad de que los participantes pudieran incluir observaciones libres y un apartado final para recoger, si lo deseaban, nuevas propuestas de ítems.

Análisis estadístico e interpretación de resultados. El resultado de cada ítem se muestra a través de la mediana y el rango intercuartílico. Además, se muestra el porcentaje de miembros que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]). Para analizar la presencia o ausencia de consenso en cada cuestión planteada se empleó la mediana de puntuaciones del grupo y el "nivel de concordancia" alcanzado por los encuestados. Se consideró consensuado un ítem cuando existía "concordancia" de opinión en el panel, esto es, cuando los expertos que puntuaron fuera de la región de tres puntos ([1-3], [4-6], [7-9]) que contiene la mediana fueron menos de la tercera parte de los encuestados. En tal caso, el valor de la mediana determinaba el consenso grupal alcanzado: "desacuerdo" mayoritario con el ítem, si la mediana ≤ 3 , o "acuerdo" mayoritario con el ítem si la mediana ≥ 7 . En cualquier otro caso, el ítem se consideró como no consensuado. También se consideraron como no consensuados los ítems en los que se apreciaba una alta dispersión de opiniones entre los encuestados, con un rango intercuartílico ≥ 4 puntos. Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso a favor o en contra de la cuestión planteada fueron reconsiderados por el panel en una segunda ronda. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo, facilitándose los comentarios y aclaraciones aportadas por cada participante. Tras la segunda ronda, se aplicaron criterios idénticos a los establecidos en la primera para discriminar los ítems definitivamente consensuados.

RESULTADOS

El panel de expertos se constituyó con 52 especialistas en Hematología y otras especialidades (en Enfermedades Infec-

ciosas, Microbiología y Farmacología clínica) procedentes de distintas CCAA y relacionados con el manejo de la NF y de las infecciones del CV en el enfermo onco-hematológico. El cuestionario constaba de 55 ítems divididos en 4 bloques (tablas 1-4). En la primera ronda de evaluación se consensuaron 28 de las 55 cuestiones (un 50,9%). De ellas, en 27 cuestiones hubo consenso en términos de "acuerdo" entre los panelistas y en un ítem hubo consenso en el "desacuerdo". Las 27 cuestiones restantes en las que no hubo consenso fueron sometidas a una segunda ronda de evaluación. Tras la misma se alcanzó un consenso en 15 de ellas (13 en la aceptación y 2 en el rechazo del ítem) y no hubo consenso en 12 cuestiones. Por lo tanto, tras las dos rondas de evaluación fue posible el consenso en 43 de los 55 ítems (un 78,2%): 40 en el acuerdo y 3 en el desacuerdo.

Bloque I. Tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril. Los miembros del panel consideran esencial la instauración del tratamiento antibiótico de manera temprana, una vez recogidas las muestras para estudios y cultivos microbiológicos y la adecuación del tratamiento empírico del paciente con NF a los patrones de resistencia y la epidemiología bacteriana local. Hubo consenso en incluir a las bacterias grampositivas entre los principales causantes de infección en el paciente neutropénico con fiebre, sin olvidar la emergencia de otras bacterias, especialmente de bacilos gramnegativos, como las enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o de carbapenemas, entre varios microorganismos con problemas de multirresistencia. En la evaluación inicial del paciente con NF se recomienda el uso de algún sistema de puntuación (o score) que sirva de clasificación del paciente en bajo o alto riesgo de infección, como por ejemplo propone el índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)⁵. En enfermos de bajo riesgo, el panel apoya la recomendación de considerar un tratamiento antibiótico por vía oral y un seguimiento domiciliario. En estos pacientes se considera que la terapia más indicada es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico, puesto que no deben haberse sometido a exposición de profilaxis antibiótica previa. En los pacientes con NF de alto riesgo se señala que el tratamiento empírico inicial debe incluir un antibiótico beta-lactámico con actividad frente a bacilos gramnegativos, tanto enterobacterias como bacilos gramnegativos no fermentadores, y, entre ellos, especialmente frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, los panelistas estuvieron de acuerdo en no recomendar el uso de ceftazidima en monoterapia por su baja eficacia ante *P. aeruginosa*, ante cepas de enterobacterias productoras de BLEE y ante grampositivos (tanto frente a estafilococos resistentes a meticilina como enterococos).

Respecto a las terapias combinadas, el panel reconoce que la adición de un aminoglucósido al tratamiento antibiótico empírico en monoterapia con beta-lactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* no aporta beneficio clínico y sí una mayor tasa de efectos adversos. Sin embargo, también se está de acuerdo en que, en casos de sepsis grave o de shock séptico, debería considerarse la adición de aminoglucósidos (especialmente tobramicina o amikacina) al régimen inicial con agentes beta-lactámicos. Por otra parte, el panel estuvo de acuerdo en

Tabla 1**Resultados del bloque I: tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril.**

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra ¹	Resultado final
1. El comienzo inmediato del tratamiento antibiótico, una vez realizada la toma de muestras para los estudios microbiológicos, es una medida esencial en el manejo de la fiebre/infección en el paciente neutropénico.	9	0	2,1	Aceptada
2. Los protocolos de política antibiótica de mi hospital tienen en cuenta la epidemiología bacteriana y los patrones de resistencia locales en las recomendaciones de tratamiento empírico del paciente con neutropenia febril.	8	2	20,8	Aceptada
3. La elección del tratamiento empírico del paciente con neutropenia febril en la práctica habitual tiene en cuenta los patrones de resistencia y la epidemiología bacteriana local.	8	2	22,4	Aceptada
4. En la valoración del tratamiento antibiótico empírico inicial de los pacientes con neutropenia febril es útil la clasificación del paciente en bajo o alto riesgo según el índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer).	8	2	22,9	Aceptada
5. El tratamiento empírico inicial de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo debe incluir un antibiótico betalactámico con actividad frente a bacilos gramnegativos, tanto enterobacterias como no fermentadores, y, entre ellos, frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	9	0	2,1	Aceptada
6. No se recomienda el uso de ceftazidima en monoterapia en el tratamiento empírico de la neutropenia febril por la alta tasa de resistencias que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tiene a este antibiótico en nuestro medio.	8	3	26,5	Aceptada
7. Se puede considerar un tratamiento antibiótico por vía oral y un seguimiento domiciliario o ambulatorio en algunos pacientes con neutropenia febril clasificados de bajo riesgo (MASCC ≥ 21).	8	2	8,2	Aceptada
8. En caso de indicar un tratamiento por vía oral en un paciente con episodio de neutropenia febril de bajo riesgo (MASCC ≥ 21) la terapia más indicada es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico.	8	2	16,0	Aceptada
9. Las bacterias grampositivas se incluyen entre los principales responsables de infección en el paciente neutropénico con fiebre.	8	1	10,4	Aceptada
10. La mayoría de los estafilococos negativos para la coagulasa (ECN) con implicación patógena son resistentes a meticilina (> 60%) y, por ello, al resto de betalactámicos.	8	2	16,0	Aceptada
11. La alta presencia de bacterias grampositivas resistentes a la meticilina en el paciente con neutropenia febril obliga al uso empírico en primera línea de antibióticos con actividad frente a dichos microorganismos.	3	1	25,0	Rechazada
12. Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son actualmente una causa frecuente de infección en el paciente neutropénico con fiebre.	7	0	23,3	Aceptada
13. Debe considerarse el uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen empírico inicial del paciente con neutropenia febril en caso de presentar sospecha de infección estafilocócica (por ejemplo, infección del catéter, infección cutánea o de tejidos blandos, mucositis intensa, etc.).	9	1	4,2	Aceptada
14. Debe considerarse la adición simultánea de aminoglucósidos y fármacos activos anti-grampositivos al régimen basal con betalactámicos en caso de sepsis grave o de shock séptico.	9	0	2,0	Aceptada

¹% de panelistas en contra = porcentaje de panelistas que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

Tabla 2**Resultados del bloque II: mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en los pacientes con neutropenia febril**

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra ¹	Resultado final
15. Para el tratamiento de la infección bacteriana en el paciente neutropénico es preferible emplear antibióticos con actividad bactericida.	9	1	4,0	Aceptada
La actividad bactericida de los siguientes antibióticos es suficiente como para recomendarla en el tratamiento de la neutropenia febril:				
16. Vancomicina.	7	2	27,1	Aceptada
17. Teicoplanina.	7	0	11,9	Aceptada
18. Daptomicina.	8	1	14,3	Aceptada
19. La adición de un aminoglucósido puede incrementar la actividad bactericida de los antibióticos con actividad frente a grampositivos multirresistentes.	7	0	13,6	Aceptada
20. La adición de un aminoglucósido puede incrementar la actividad bactericida de los antibióticos betalactámicos con actividad frente a gramnegativos multirresistentes.	8	2	8,0	Aceptada
21. La adición de un aminoglucósido al tratamiento antibiótico empírico en monoterapia con betalactámicos con actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no aportan beneficio clínico y sí una mayor tasa de efectos adversos.	8	3	25,6	Aceptada
Los siguientes antibióticos presentan una gran sinergia con los betalactámicos o aminoglucósidos:				
22. Vancomicina.	6	2	50,0	No consenso
23. Teicoplanina.	7	2	44,2	No consenso
24. Daptomicina.	7	2	32,6	Aceptada
25. Linezolid.	7	2	41,9	No consenso
26. La combinación de vancomicina y un aminoglucósido se debería evitar por su posible toxicidad renal.	7	1	23,3	Aceptada
27. Linezolid debe usarse con precaución en los pacientes neutropénicos debido a su potencial toxicidad medular.	7	1	23,3	Aceptada

¹%Panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntuaron fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

que no está indicado el uso empírico de antibióticos con actividad específica frente a microorganismos grampositivos en la primera línea del tratamiento, salvo en caso de presentar sospecha de infección estafilocócica o en caso de sepsis grave o de shock séptico.

Bloque II. Mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en los pacientes con NF. Para el tratamiento de la infección bacteriana en el paciente neutropénico el panel consideró preferible emplear antibióticos con actividad bactericida. Además, se consideró que vancomicina, teicoplanina y daptomicina son antibióticos con actividad antimicrobiana principalmente bactericida, en grado suficiente como para recomendarlos en el tratamiento de la NF. Respecto a los antibióticos anti-grampositivos que presentan sinergia eficaz con los beta-lactámicos o aminoglucósidos, sólo la daptomicina alcanzó un consenso positivo, aunque con el rechazo del 32,6% de los panelistas. Se resaltó el hecho de que la combinación de vancomicina con un aminoglucósido debería evitarse por su posible toxicidad renal, y que linezolid debe usarse con precaución en tratamientos prolongados en pacientes neutropénicos

debido a su potencial mielotoxicidad y neurotoxicidad. Ante la cuestión de qué hacer si hubiera que añadir un antibiótico con actividad frente a microorganismos grampositivos multirresistentes en un paciente neutropénico con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular y/o sistémico, los antibióticos que alcanzaron un consenso positivo y favorable fueron vancomicina y daptomicina.

Bloque III. Modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril. Si la evolución es favorable (descenso de curva térmica hasta la apirexia, mejoría clínica progresiva y descenso de los reactantes de fase aguda, como PCR- proteína C reactiva- y/o PCT -procalcitonina-) el panel aceptó que podría ser retirado el tratamiento antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia, aunque persistiera la neutropenia (siempre y cuando se cumplieran las premisas de encontrarse sin foco clínico infeccioso y con resultados microbiológicos negativos). Sin embargo, el panel rechazó que los reactantes de fase aguda (PCR, PCT) debieran ser usados de forma rutinaria como única herramienta para guiar las decisiones en el manejo del paciente con NF respecto al uso de

Tabla 3**Resultados del bloque III: modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril**

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra ¹	Resultado final
28. Si la evolución del paciente con neutropenia febril es favorable (apirexia, mejoría clínica y descenso de reactantes de fase aguda), se podría retirar el tratamiento antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia aunque persista la neutropenia (sin foco clínico infeccioso y resultado microbiológico negativo).	7	1	15,9	Aceptada
29. Los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina) deben ser usados de forma rutinaria para guiar las decisiones en el manejo del paciente con neutropenia febril respecto al uso de antibióticos.	3	0	23,3	Rechazada
En un paciente neutropénico que persiste febril al 3º-5º día de monoterapia con un betalactámico, en ausencia de foco infeccioso y resultado microbiológico negativo o en curso:				
30. Añadiría un tratamiento antibiótico activo frente a grampositivos (ECN en especial).	7	3	28,6	Aceptada
31. Añadiría un tratamiento antibiótico activo frente a gramnegativos.	3	4	39,5	No consenso
32. Añadiría ambos tratamientos antibacterianos (anti-gramnegativo y anti-grampositivo).	3	3	36,4	No consenso
33. No añadiría ningún antibiótico.	2	6	30,2	No consenso
34. Añadiría un tratamiento antifúngico empírico.	7	2	42,9	No consenso
Si tuviera que añadir al betalactámico un antibiótico con actividad para microorganismos grampositivos multirresistentes en un paciente con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular/sistémico optaría por:				
35. Vancomicina.	7	1	29,5	Aceptada
36. Teicoplanina.	7	1	34,1	No consenso
37. Daptomicina.	8	3	24,5	Aceptada
38. Linezolid.	7	2	50,0	No consenso
39. En un paciente con fiebre persistente de origen desconocido, en ausencia de datos clínicos de sepsis, habría que esperar hasta recibir el resultado del hemocultivo para decidir qué antibiótico se añade o se modifica.	6	4	72,7	No consenso
Las siguientes guías internacionales actuales sobre tratamiento antibiótico en el paciente neutropénico responden a las necesidades clínicas de los médicos de nuestro medio:				
40. IDSA.	7	1	24,0	Aceptada
41. ECIL.	7	1	24,0	Aceptada
42. Sería aconsejable disponer de una guía española actualizada sobre tratamiento antibiótico en el paciente neutropénico.	9	1	14,0	Aceptada

¹% de panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntuaron fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

antibióticos. Cuando el paciente neutropénico persiste febril al 3º-5º día de monoterapia con un beta-lactámico, en ausencia de foco infeccioso y resultados microbiológicos negativos o en curso, el panel consideró que se podría considerar la adición de un tratamiento antibiótico activo frente a cocos grampositivos, especialmente frente a estafilococos coagulasa-negativos (ECN), sin olvidar otros microorganismos muy relevantes como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Corynebacterium* spp, etc. No se llegó a un consenso respecto a la asociación de otros antimicrobianos. El panel consideró que las guías internacionales actuales sobre NF e infección del CV^{1,8} responden a las

necesidades clínicas en nuestro medio, aunque aconseja disponer de unas guías nacionales actualizadas sobre tratamiento de ambos procesos en el paciente neutropénico.

Bloque IV. Infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico. En un paciente con NF e infección no complicada del catéter vascular central (CVC) por ECN, el panel recomendó mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular y proceder al sellado con antibióticos del catéter infectado. El panel consensuó las opciones de vancomicina, daptomicina y linezolid como antibióticos que pueden esterilizar eficazmente el CV en el sellado.

Tabla 4**Resultados del bloque 4: infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico**

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra ¹	Resultado final
En un paciente con neutropenia febril e infección no complicada del catéter vascular central (CVC) por ECN optaría por:				
43. Mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos.	7	2	28,0	Aceptada
44. Mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular y proceder al sellado antibiótico del catéter.	7	1	20,0	Aceptada
45. Retirar el catéter.	3	3	29,2	Rechazada
46. En un paciente con neutropenia febril e infección del catéter por un bacilo gramnegativo el sellado antibiótico del catéter no está indicado y se debe retirar el CVC.	7	5	45,5	No consenso
47. La actividad sobre biopelículas de los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) es insuficiente para erradicar infecciones por cepas de estafilococo productoras de biopelículas.	7	1	18,6	Aceptada
Los siguientes antibióticos tienen una gran actividad para erradicar infecciones por cepas de estafilococos productoras de biopelículas:				
48. Daptomicina.	8	1	4,1	Aceptada
49. Linezolid.	7	1	20,9	Aceptada
50. La formación de biopelículas en resorvorios constituye un problema en la práctica diaria.	8	3	30,6	Aceptada
Los siguientes fármacos esterilizan eficazmente el catéter cuando se procede a su sellado antibiótico:				
51. Vancomicina.	7	2	31,8	Aceptada
52. Teicoplanina.	7	1	39,5	No consenso
53. Linezolid.	7	1	31,8	Aceptada
54. Daptomicina.	8	2	20,0	Aceptada
55. En un paciente hematológico hay que plantearse revisar la medicación para evitar sinergias nefrotóxicas entre distintos fármacos, tanto antibióticos como no antimicrobianos.	9	1	0,0	Aceptada

¹%de panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntuán fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

Sin embargo, sólo daptomicina y linezolid se consideraron con actividad suficiente como para erradicar infecciones por cepas de estafilococos productoras de biopelículas.

DISCUSIÓN

En este documento se abordan algunas cuestiones relativas al manejo de los pacientes hematológicos con NF o infecciones del CVC en nuestro medio, especialmente en áreas que no llegan a estar resueltas de manera satisfactoria en las principales guías internacionales. Para ello, se ha empleado el método Delphi modificado^{11,12}, llegándose a consensuar cerca del 80% de las cuestiones planteadas.

En el primer bloque se abordó el tratamiento antibiótico empírico del paciente con NF. En este sentido es interesante destacar los cambios que se han ido produciendo a lo largo de las últimas décadas en el espectro de infecciones bacterianas

identificadas en los pacientes neutropénicos. Así, a partir de los años 80 y 90 las bacterias grampositivas se hicieron predominantes¹. Actualmente, las bacterias gramnegativas han equiparado en porcentaje a los microorganismos grampositivos e incluso vuelven a ser en muchas series la primera causa de infecciones en general, y de bacteriemia en particular, en pacientes neutropénicos¹³. Este continuo cambio epidemiológico hace necesario ir adaptando las recomendaciones sobre el tratamiento antimicrobiano a las particularidades de los patógenos más prevalentes y a su perfil de resistencias.

En la evaluación inicial del paciente con neutropenia y fiebre, el panel recomienda el uso de la clasificación del paciente en bajo o alto riesgo según el índice MASCC⁵. El índice MASCC es un sistema de puntuación que predice el riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles. La máxima puntuación es 26 y una puntuación ≥ 21 se asocia a bajo riesgo de complicaciones⁵. El panel apoyó la opción de administración

de un tratamiento antibiótico oral de manera ambulatoria en pacientes con neutropenia de bajo riesgo.

La terapia más indicada en este caso es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico (en algunas ocasiones intercambiable con cefalosporinas de segunda o tercera generación), salvo que se haya usado una quinolona como profilaxis antibacteriana de la infección en el paciente neutropénico¹, lo cual no debería ser el caso del paciente con NF de bajo riesgo de infección.

Respecto a la terapia combinada, el uso de aminoglucósidos junto con los beta-lactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* ha sido con frecuencia objeto de debate. Las ventajas de la terapia combinada son la potencial actividad sinérgica contra algunos microorganismos, especialmente los gramnegativos más virulentos, y la necesidad de combatir la reducción de la eficacia y espectro ante la emergencia de cepas multirresistentes. Las principales desventajas del tratamiento combinado son el incremento de los efectos adversos (nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicodermia) y las interacciones farmacológicas^{14,15}. En este sentido, el panel recomienda la monoterapia antimicrobiana salvo en casos de sepsis grave o de shock séptico, o ante focos infecciosos determinados y conocidos (respiratorio o intraabdominal, por ejemplo), en los que sí se aconseja considerar la asociación de aminoglucósidos al régimen basal con agentes beta-lactámicos. En las guías internacionales también se recomienda el uso de aminoglucósidos de inicio cuando existe una alta sospecha de infección por *P. aeruginosa* o de bacterias gramnegativas multirresistentes, y también en casos de neumonía cuando es el foco de origen del proceso infeccioso¹.

El uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen de tratamiento antibiótico empírico inicial de la NF ha sido siempre un tema controvertido¹⁴. Los meta-análisis que han comparado el uso o no de vancomicina en el tratamiento empírico de la NF no han demostrado reducciones significativas ni en la duración de la fiebre ni en la mortalidad^{16,17}. En población oncológica pediátrica los estudios han mostrado resultados contradictorios^{18,19}. A este respecto, el panel consensuó que no se encuentra indicado el uso empírico de antibióticos con actividad frente a grampositivos en la primera línea del tratamiento de la NF. Los ECN, aunque están entre las causas más frecuentes de bacteriemia en los pacientes neutropénicos, no suelen causar un deterioro clínico rápido, ni constituir una causa de amenaza infecciosa vital, por lo que no suele ser necesario un tratamiento urgente inicial con antibióticos que exhiban actividad frente a ECN. Por otra parte, el panel recomendó considerar el uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen antibiótico empírico inicial en caso de presentar elevada sospecha de infección estafilocócica (especialmente por *S. aureus*), foco de origen probablemente causado por grampositivos (piel y tejidos blandos, CVC), o en caso de sepsis grave o de shock séptico, al igual que muchas de las guías internacionales^{1,7}.

El bloque II trató otro tema controvertido acerca de cuál sería el antibiótico de elección cuando se considerara el uso de un antibacteriano con actividad frente a microorganismos

grampositivos. Algunas guías, como la de NCCN⁷, señalan la vancomicina como el antibiótico de primera elección, reservando daptomicina, linezolid o quinupristina/dalfopristina en pacientes en los que no sea posible usar vancomicina por problemas de intolerancia, alergia o toxicidad de la misma, o en pacientes con una infección documentada por microorganismos con pérdida de sensibilidad a vancomicina⁷. Sin embargo, las guías de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) no ofrecen una recomendación específica en este sentido¹⁵. En pacientes neutropénicos con cáncer e infección probada o sospechada por microorganismos grampositivos, linezolid demostró una seguridad y eficacia equivalente a vancomicina²⁰. Los datos de la eficacia y seguridad de daptomicina en este contexto provienen de estudios observacionales de registro²¹. Sobre esta cuestión el panel consideró que los antibióticos con actividad bactericida suficiente como para ser recomendados en el tratamiento de la NF son vancomicina, teicoplanina y daptomicina. Cuando se preguntó sobre los antibióticos que presentan sinergia con los beta-lactámicos o aminoglucósidos, sólo la daptomicina alcanzó un consenso positivo. Se consideró que la combinación de vancomicina y un aminoglucósido debería evitarse por su posible toxicidad renal y que linezolid debe usarse con precaución en los pacientes neutropénicos debido a su potencial mielotoxicidad. Finalmente, en el caso y momento de añadir un antibiótico con actividad frente a grampositivos multirresistentes en un paciente con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular y/o sistémico, se consideraron adecuados vancomicina y daptomicina. Debe ser recordado que daptomicina no está indicada en caso de infiltrados pulmonares o de neumonías francas en el seno de la NF, debido a la inhibición de su actividad antimicrobiana causada por el secuestro que lleva a cabo sobre la misma el surfactante pulmonar²¹.

En el bloque III se trataba de responder la pregunta clínica de cómo modificar la pauta de antibióticos según la evolución del enfermo. Con evolución favorable, el panel consideró que se podría retirar el antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia, aunque persistiera la neutropenia (siempre y cuando no se documentara un foco clínico infeccioso y siendo los resultados microbiológicos negativos). Por otra parte, se planteó la pregunta de qué hacer cuando el paciente neutropénico persistiera febril al 3º-5º día de monoterapia con un agente beta-lactámico, en ausencia de foco infeccioso y con resultados microbiológicos negativos o en curso. La recomendación que hacen distintas guías es que, en pacientes hemodinámicamente inestables, se debe ampliar el espectro de los agentes antimicrobianos para cubrir posibles problemas de resistencias de bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobios y hongos¹. En pacientes estables persistieron dudas de cuál sería la mejor pauta a seguir. Los estudios en estos pacientes no han demostrado beneficio en la adición de vancomicina²² o teicoplanina²³.

Sin embargo, el panel consensuó (con un 28,6% de paneístas "discordantes") que se podría considerar la adición de un tratamiento antibiótico activo frente a grampositivos (especialmente sobre ECN) en este grupo de pacientes en los que persiste la fiebre. No se llegó a un consenso cuando se evaluaron otras posibilidades de tratamiento.

El último bloque se centró en las infecciones de CVC en el ámbito hematológico. En este contexto las decisiones son complejas, especialmente la decisión de retirar o no el catéter. Cuando existe una bacteriemia relacionada con el CV y está causada por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos como los del género *Candida*, o micobacterias (normalmente atípicas o no tuberculosas), se recomienda la retirada del catéter y tratamiento antibiótico sistémico durante al menos 14 días¹. La IDSA también recomienda la retirada del CV cuando existen signos de infección relacionados con el catéter. Por otra parte, en un paciente estable, no está indicado retirar el catéter cuando no existe evidencia clínica ni microbiológica de infección^{5,6}. Tampoco es necesaria la retirada del catéter en bacteriemias relacionadas con el catéter de larga duración causadas por ECN y sin signos locales de infección^{1,5}, y así lo ha considerado también nuestro panel. En caso de optar por la no retirada del CV, las guías IDSA más recientes recomiendan un tratamiento antibiótico sistémico con o sin sellado antibiótico del catéter¹. Sin embargo, el panel de expertos recomienda mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular diferente y proceder al sellado antibiótico del catéter implicado en la infección. Para este sellado se ha utilizado clásicamente vancomicina, o como alternativa teicoplanina. Sin embargo los glucopéptidos han demostrado una eficacia muy pobre en la erradicación de estafilococos productores de biopelículas en la superficie de los catéteres²⁴. En este sentido, el panel consideró las opciones de vancomicina, daptomicina y linezolid para esterilizar el catéter cuando se procede a su sellado antibiótico, pero solo daptomicina y linezolid en caso de cepas de estafilococos productoras de biopelículas. Conviene añadir que los estudios *in vitro* han mostrado que daptomicina tiene una mayor actividad erradicadora de SARM asociado a biopelículas que linezolid²⁵.

Debido al incremento preocupante de las resistencias bacterianas y al limitado arsenal terapéutico de escasez de nuevos antibióticos, los regímenes empíricos deberán ser diseñados muy cuidadosamente en los pacientes con NF, sin olvidar los programas más efectivos de control de la infección. En este sentido, se observa el compromiso de recientes paneles de expertos de escala europea confeccionando guías de manejo de la NF en cuanto al tratamiento empírico se refiere²⁶. Esta antibioterapia empírica debe establecerse en base a la epidemiología local de las resistencias y a los factores de riesgo intrínsecos al huésped para adquirir estas bacterias multirresistentes así como los elementos de riesgo para un curso clínico complicado.

El presente consenso y documento de recomendaciones tiene las limitaciones propias de la metodología Delphi modificada, como son la dificultad para matizar o aclarar las valoraciones personales expresadas y el hecho de no ser un método exento de posibles influencias de sus promotores, principalmente en la elección del panel de expertos y en la discusión de los resultados. Sin embargo, estas limitaciones se han tratado de solventar en lo posible a través de una selección del comité científico avalada por la autoría de publicaciones científicas en el tema, la elección de los panelistas por el método de "bola de nieve" y por el hecho de que el análisis e interpretación de resultados se realizó por una entidad externa que el comité científico supervisó.

En resumen, el presente documento ofrece algunas recomendaciones en cuanto al adecuado manejo de la bacteriemia y de las infecciones por CV en los pacientes hematológicos con neutropenia, y aclara también algunos de los aspectos controvertidos aún presentes en las guías internacionales más recientes. El desarrollo de unas directrices nacionales adaptadas a las circunstancias epidemiológicas propias sería de gran utilidad para los clínicos que tratan a estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A los panelistas encuestados, por su participación como expertos en la encuesta Delphi (véase Anexo). A la Unidad de Investigación y Consultoría de Luzán 5 (Madrid) por la asistencia al comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y obtención de resultados finales.

FINANCIACIÓN

Novartis España ha promocionado el presente proyecto sin participar en el diseño, análisis de datos, ni en la redacción del presente artículo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no presentan conflicto de intereses.

ANEXO (PANEL DE EXPERTOS)

Carmen Albo López, Itzasqun Alonso Aldama, Jesús Arias Sampredo, José Ramón Azanza Perea, Joan Bargay Leonart, Montserrat Batlle Manssana, José Luis Bello López, Ángeles Benadaña López, Lauren Benito, Juan Miguel Bergua Burgués, Miguel Cabezudo Moreno, Marisa Calabuig Muñoz, Luis Felipe Casado Montero, Raúl Córdoba Mascuñano, Rafael de la Camara Llanza, Ignacio de la Fuente Graciani, Javier de la Serna, Mª Pilar Delgado Beltrán, Lourdes Escoda Teigell, Pascual Fernández Abellán, David Gallardo Giralt, Raimundo García Boyero, Mª Ángeles Goñi Herranz, José M. Guinea de Castro, Inmaculada Heras Fernando, Isidro Jarque Ramos, Manuel Jurado Chacón, Esperanza Lavilla Rubira, Manolo Lizasoain Hernández, Guillermo Martín Aragón, Rodrigo Martino Bofarull, Mª Carmen Mateos Rodríguez, Josep Mensa Pueyo, Silvia Negri Arjona, Andrés Novo García, Teresa Olave Rubio, Rocío Parody Porras, Sonia Piernas Pontanilla, José Rifón Roca, Álvaro Rodríguez Pérez, Rafael Rojas Contreras, Monsterrat Rovira Tarrats, Daniel Rubio Félix, Isabel Ruiz Camps, Miguel Salavert Lleti, Raquel Saldaña Moreno, Jaime Sanz Caballer, José Luis Sastre Moral, Carlos Solano Vercet, Maricel Subira Caselles, David Valcarcel Ferreira, Carlos Vallejo Llamas, Lourdes Vázquez López, Lucrecia Yáñez San Segundo.

BIBLIOGRAFÍA

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents

- in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
2. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S240-5.
 3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30.
 4. León C, Ariza J. [Guidelines for the treatment of short-term intravascular catheter-related infections in adults; SEIMC-SEMICYUC Consensus Conference]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22(2):92-101.
 5. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Martí FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v252-6.
 6. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45.
 7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 18 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection
 8. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [Internet]. [citado 21 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>
 9. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(6):794-810.
 10. Wintenberger C, Epaulard O, Hincky-Vitrat V, Brion JP, Recule C, François P, et al. Outcome of central venous catheter-related bacteraemia according to compliance with guidelines: experience with 91 episodes. *J Hosp Infect* 2012;80(3):245-51.
 11. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311(7001):376-80.
 12. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet]. [citado 16 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
 13. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(5):474-9.
 14. Jarque I, Salavert M, Sanz MA. [Management of febrile neutropenic patients]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005;23 Suppl 5:24-9.
 15. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003038.
 16. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):436-44.
 17. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):431-9.
 18. Sheneep JL, Hughes WT, Roberson PK, Blankenship KR, Baker DK Jr, Meyer WH, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319(16):1053-8.
 19. Granowetter L, Wells H, Lange BJ. Ceftazidime with or without vancomycin vs. cephalothin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(3):165-70.
 20. Jakšić B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):597-607.
 21. Salavert M, Calabuig E. [Role of daptomycin in the treatment of infections in patients with hematological malignancies]. *Med Clin (Barc)* 2010;135 Suppl 3:36-47.
 22. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberghe M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillintazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):382-9.
 23. Erjavec Z, De Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-9.
 24. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7(10):645-57.
 25. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteraemic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(5):1656-60.
 26. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-35.

Original

Lucía Yunquera-Romero
Rocío Asensi-Díez
Macarena Gajardo-Álvarez
Isabel Muñoz-Castillo

Biterapia como alternativa de tratamiento en los pacientes VIH pretratados: experiencia en un hospital de tercer nivel

Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

RESUMEN

Introducción. La biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado con antirretrovirales (ARV) y una forma de simplificación del tratamiento antirretroviral (TAR) para mejorar la adherencia en determinados pacientes, además de una posible opción de tratamiento en pacientes en los que hayan fracasado TAR previos.

Métodos. El objetivo del estudio es describir la efectividad, grado de adherencia y costes de los regímenes de biterapia utilizados en los pacientes VIH pretratados en un hospital de tercer nivel.

Resultados. Se estudiaron 38 pacientes (8 se excluyeron). Los principales motivos de cambio a biterapia fueron evitar los efectos adversos del TAR anterior (40%), la simplificación (36,67 %) y el rescate virológico (20%). Los esquemas de biterapia más utilizados fueron: IP/r + INI (26,67%), IP/r + ITIAN (23,33%), IP/r + ITINN (23,33%), IP/r + CCR5 (16,66%) e INI + ITINN (10%). Los ARV más utilizados fueron: DRV/r + RAL en el 23,33 % de los pacientes; DRV/r + 3TC en el 20% y DRV/r + ETR en el 16,67 %. La adherencia antes del cambio a biterapia fue del 86,79% y tras el cambio a biterapia fue del 96,27%. El ahorro económico que supuso el cambio a biterapia de estos pacientes fue de 3.635,16 €.

Conclusión. La biterapia con IP/r se plantea como una alternativa eficiente comparada con la terapia convencional en pacientes pretratados.

Palabras clave: Biterapia, Inhibidores de la proteasa potenciados, VIH, pacientes pretratados

Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital

ABSTRACT

Introduction. Dual therapy regimen might be an effective alternative to prevent the occurrence of side effects and comorbidities associated with prolonged treatment with antiretroviral (ARV) and a way of simplification of antiretroviral therapy (ART) to improve adherence in certain patients. It also represents a potential treatment option for patients who have failed previous TAR.

Methods. The aim of the study is to describe the effectiveness, adherence and costs of dual therapy regimen used in pretreated HIV patients in tertiary hospital.

Results. Thirty-eight patients were studied (eight were excluded). Reasons for simplification to dual therapy were previous treatment toxicity (40%), simplification (36.67%) and virological rescue (20%). The dual therapy regimens most used were: IP/r + INSTIs (26.67%), IP/r + NRTIs (23.33%), IP/r + NNRTIs (23.33%), IP/r + CCR5 (16.66%) e INSTIs + NNRTIs (10%). ARV more used were darunavir/ritonavir (DRV/r) + raltegravir (23.33 %); DRV/r + lamivudine (20%) y DRV/r + etravirine (16.67 %). Adherence was 86.79% before switching to dual therapy and 96.27% after switching. The cost savings of switching to dual therapy of these patients was € 3,635.16.

Discussion. Dual therapy with IP/r might be an effective alternative to selected treatment experienced patients compared with conventional therapy.

Key Words: dual therapy, boosted protease inhibitors, HIV, treatment experienced patients.

Correspondencia:
Rocío Asensi Díez
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga. Dirección: Avenida de Carlos Haya s/n. CP.29010. Málaga.
Tfno: 951291435.
Fax: 951291493.
Email: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es.

INTRODUCCIÓN

El arsenal farmacoterapéutico disponible para el tratamiento del VIH ha experimentado una importante evolución desde la aparición de los primeros antirretrovirales (ARV). El descenso de la morbilidad y la disminución de la transmisión permiten hoy considerar la infección por VIH como una enfermedad crónica. Por esta razón, se ha producido un cambio en los objetivos del tratamiento antirretroviral (TAR): mejorar la calidad de vida del paciente y optimizar los recursos, sin comprometer la efectividad.

Tanto en primera línea, en pacientes "naïve", como en líneas posteriores tras fracaso del tratamiento ARV, los regímenes de tratamiento preferentes siguen siendo la combinación de tres principios activos frente al VIH: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido/nucleotido (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un inhibidor de la integrasa (INI) o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosido (ITINN)^{1,2}.

Actualmente, la biterapia, terapia dual o tratamiento con dos fármacos ARV, donde uno de ellos normalmente sea un IP/r, no es una práctica habitual, sin embargo en el caso de los pacientes pretratados, GESIDA¹ justifica el cambio a biterapia para evitar o prevenir la aparición de efectos adversos asociados a ITIAN. Esta opción, requiere que el paciente cumpla los siguientes criterios: ausencia de hepatitis crónica B, carga viral plasmática (CVP) (<50 copias/mL) durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos previos a IP/r o 3TC. Los esquemas estudiados con un buen perfil de efectividad y seguridad en estos pacientes son atazanavir/ritonavir (ATV/r) + 3TC³ y LPV/r + 3TC⁴. En pacientes que fracasan a un primer TAR basado en ITINN, LPV/r + raltegravir (RAL) resulta no inferior a lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 ó 3 ITIAN (estudio SECOND-LINE)⁵. Esta pauta puede ser una opción en pacientes que no pueden recibir tenofovir (TDF) o abacavir (ABC).

De acuerdo con otros estudios publicados recientemente³⁻⁷, se puede considerar que la biterapia que incluya un IP/r, puede ser una buena alternativa en pacientes pretratados. Estos regímenes pueden utilizarse en pacientes con carga viral suprimida, definiéndose como carga viral plasmática (CVP)<50 copias/mL, pero deben usarse con precaución en pacientes con recuentos bajos de CD4, así como una historia larga de tratamientos ARV.

La biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado con ARV y una forma de simplificación del TAR, para mejorar la adherencia en determinados pacientes, además de una posible opción de tratamiento en pacientes en los que hayan fracasado TAR previos. No obstante, los resultados obtenidos en los diferentes estudios deben interpretarse con cautela hasta que estas combinaciones sean validadas por grupos de expertos y pueda valorarse la eficacia y seguridad de este tipo de regímenes a largo plazo y en un mayor número de pacientes.

Todo ello, pone de manifiesto la necesidad de realizar un análisis de las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de los pacientes que actualmente están siendo tratados con biterapia, su adecuación a las guías de práctica clínica y discusión con los estudios existentes.

Es por ello, que el objetivo de nuestro estudio es describir la efectividad, grado de adherencia y costes de los regímenes de biterapia utilizados en los pacientes VIH pretratados en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes y búsqueda de datos. Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad ≥ 18 años) pretratados (al menos un TAR previo), entre Enero 2009- Enero 2015, ambos inclusive. Los pacientes debían haber estado al menos 48 semanas en tratamiento con biterapia. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes de los que no se disponía información clínica y/o analítica suficiente para su posterior análisis y aquellos pacientes con biterapia en primera línea de tratamiento.

La información se obtuvo de la base de datos AdvanCed HIV 2009 de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, de las historias clínicas electrónicas y de los registros de dispensaciones del programa informático de pacientes externos del Servicio de Farmacia.

Variables empleadas. Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel que incluía:

1-. Variables demográficas: edad y sexo.

2-. Variables clínicas. A distinguir:

- **Antes de la biterapia (ABT).** Familias de ARV, ARV y número diferente de combinaciones de ARV utilizados por los pacientes; semanas de tratamiento con otra/s combinación/es de ARV; respuesta virológica e inmunológica definida como % de pacientes con CVP suprimida y valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) respectivamente, antes del cambio a biterapia y motivo de cambio a biterapia.

- **Tras la biterapia (TBT).** Familias y combinación de ARV de biterapia; respuesta virológica e inmunológica definida como el % de pacientes con CVP suprimida y valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) respectivamente en 2 momentos distintos: a la semana 24 y 48 tras el cambio.

3-. Variable de adherencia. El cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

% adherencia: número de unidades de medicación ARV total dispensada/Número de unidades de medicación ARV prevista.

Se consideraron unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última en el periodo de tiempo considerado para el cálculo. Se calculó la adherencia en 2 períodos: 12 meses antes del cambio y posterior al cambio hasta la fecha de corte del estudio

En el caso de que alguno de los pacientes tuviera un ingreso en nuestro hospital, el Servicio de Farmacia le facilitaba el TAR durante todo el periodo de hospitalización, por lo que para el cálculo de la adherencia también se tuvo en cuenta el registro de medicación dispensada en dosis unitaria a pacientes hospitalizados.

4-. Variable de ahorro económico definida como el ahorro producido de la no utilización de la TAR previa al cambio. El ahorro fue calculado como el coste de la biterapia multiplicado por el periodo de días hasta la fecha de corte del estudio menos el coste del TAR antes del cambio multiplicado por el mismo número de días. Se han considerado exclusivamente los costes farmacológicos de los diferentes regímenes de TAR seleccionados. El cálculo se ha realizado teniendo en cuenta el coste diario de cada una de las alternativas. Para determinar el coste/día del tratamiento se ha considerado el precio venta laboratorio (PVL) más IVA de cada especialidad farmacéutica menos la deducción establecida sobre cada especialidad según el RD-Ley 8/2010⁸. Los precios se consultaron en la base de datos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (versión online)⁹ a 22 de abril de 2015 y las deducciones a aplicar sobre el precio de cada especialidad se establecieron según la lista publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en Marzo de 2015⁸. Se consideraron costes estables durante el periodo de evaluación. La dosis diaria recomendada para cada uno de los fármacos se ha extraído de las correspondientes fichas técnicas, obtenidas de la página Web de la European Medicines Agency (EMA)¹⁰.

El análisis estadístico de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medias \pm desviación estándar (DE), medianas y rangos y porcentajes.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes que fueron tratados con biterapia durante el periodo de estudio. Los pacientes con biterapia representaron un 1,93 % del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (N=1.965).

El régimen de biterapia fue elegido en cada momento por un facultativo médico de la UGC de Infecciosos de nuestro hospital en base al perfil acumulado de resistencias e historia individual de tratamientos ARV previos, características particulares de adherencia y tolerancia de cada paciente, CVP basal y recuento de CD4 que presentaba cada paciente antes del cambio y otras circunstancias clínicas propias de cada paciente: comorbilidades, otros fármacos, etc.

Se excluyeron 8 pacientes: 5 por no disponer de datos suficientes para su posterior análisis y 3 por tratarse de terapias de inicio (pacientes "naïve") en el periodo de estudio.

Tabla 1 Familia de TAR previo a la biterapia en los pacientes del estudio.

Familia ARV previo a biterapia	% Pacientes
2 ITIAN +IP/r	26,66
IP/r	20,00
IP/r +INI	10,00
IP/r +INI +CCR5	6,66
IP/r +INI +ITINN	6,66
IP/r +INI +ITIAN	6,66
2 ITIAN +INI	3,33
IP/r +INI +IF	3,33
2ITIAN +ITINN	3,33
ITIAN+ IP/r +CCR5	3,33
ITINN +IP/r	3,33
IP/r +ITIN+ ITIAN	3,33
ITIN +IP/r +IF	3,33

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosido/nucleótido.

IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; CCR5: antagonista del coreceptor CCR5; INI: Inhibidores de la integrasa; IF: inhibidores de la fusión.

Tabla 2 Motivos del cambio a biterapia en los pacientes del estudio.

Motivo de cambio	Número de pacientes	% del total
Efectos adversos	12	40,00
Osteoporosis	5	16,66
Lipodistrofia	3	10,00
Intolerancia gastrointestinal	2	6,66
Alteraciones renales	2	6,66
Simplificación	11	36,67
Rescate ("blips" o fracaso virológico)	6	20,00
Mejora de la adherencia	1	3,33
Tratamiento VIH+ Leishmania	1	3,33

De los 30 pacientes incluidos, el 86,67 % eran varones. La media de edad fue de $49,90 \pm 10,41$ años. Los pacientes tuvieron una media de 46 ± 15 meses de TAR previo a la biterapia (teniendo en cuenta que nuestros registros informáticos comenzaron en el año 2008) y una media de $3,93 \pm 2,21$ TAR previos, diferentes a la biterapia.

En cuanto a la situación basal de los pacientes, el 73,33% presentaba CV suprimida antes del cambio a biterapia y una mediana de CD4 de 469 (105-1.657) cel/ μ L.

Tabla 3

Pacientes con rescate (fracaso virológico/"blips"): CVP (copias/mL), CD4 (células/ μ L) y TAR previo y tras la biterapia.

Tratamiento previo a la biterapia	Nº de pacientes por tratamiento	CVP basal previo al cambio a biterapia	Valor de CD4 basal previo al cambio a biterapia	Biterapia	CVP a semana 24 tras el cambio a biterapia	Valor de CD4 a la semana 24 tras el cambio a biterapia	CV a semana 48 tras el cambio a biterapia	Valor de CD4 a la semana 48 tras el cambio a biterapia
DRV/r	P 1	121,9	289	DRV/r+3TC	<50	276	<50	295
	P 2	250,9	433	DRV/r+ETR	<50	487	<50	543
LPV/r, FTC, TDF	P 3	15.750	574	DRV/r+RAL	<50	815	<50	700
	P 4	154,4	489	DRV/r+RAL	<50	483	<50	691
DRV/r, ETR, RAL	P 5	89,86	603	DRV/r+ETR	<50	614	<50	614
LPV/r	P 6	55,63	760	DRV/r+RAL	<50	885	<50	700

P: paciente; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; ETR: etravirina; RAL: raltegravir.

Respecto al TAR previo a la biterapia: el 66,66% de los pacientes estaban en tratamiento con terapia triple, destacando la asociación de 2 ITIAN +IP/r (26,66%); el 20% estaban en tratamiento con monoterapia y el 13,33 % estaban en tratamiento con una biterapia diferente a la analizada en el periodo de tiempo del estudio (tabla 1).

Los principales motivos de cambio a biterapia fueron evitar los efectos adversos del TAR anterior (40%), la simplificación (36,67 %) y el rescate virológico (20%) (tabla 2). Se define fracaso virológico (FV)¹ como dos determinaciones consecutivas de CVP>50 copias/mL, a las 24 semanas del inicio del TAR. El FV puede ocurrir con o sin selección de mutaciones de resistencia (MR). Si la CVP basal es elevada, puede precisarse más de 24 semanas para alcanzar la CVP<50 copias/mL, particularmente en regímenes sin INI. Se entiende por fracasos virológicos transitorios ("blips")¹ como valores de CVP aislados y transitorios entre 50 y 200 copias/mL. Los "blips" no se asocian a mayor riesgo de FV, aunque algunos autores lo han reportado así como aparición de MR cuando son frecuentes. En presencia de "blips" se recomienda evaluar la adherencia y barrera genética del TAR.

Los efectos adversos más destacados, por los cuales el 40% (N=12) de los pacientes pasaron a un régimen de biterapia, fueron osteoporosis (16,66%), lipodistrofia (10%) y alteraciones gastrointestinales (6,66%, un paciente presentó diarrea y otro intolerancia gastrointestinal) principalmente. De los pacientes que sufrieron alteraciones renales, uno presentó un Síndrome de Fanconi y otro un cólico renal. Uno de los pacientes estudiados presentó más de un motivo de cambio (simplificación y osteoporosis) (tabla 2).

En el 20 % de los pacientes (N= 6), el cambio a biterapia se utilizó como tratamiento de rescate, al haber presentado estos pacientes fracaso virológico/"blips" en las analíticas de control realizadas. Todos presentaban CV suprimida a la semana 24 y 48 tras el cambio a biterapia. Los resultados analíticos y los esquemas de TAR utilizados en los pacientes con rescate (fracaso virológico/"blips") se describen en la tabla 3.

Un 20% de los pacientes pasaron de monoterapia a biterapia, tres de ellos lo hicieron por presentar fracaso virológico/"blips" (dos pacientes con DRV/r, uno con LPV/r), dos presentaron lipodistrofia (DRV/r) y en un paciente se buscó ampliar la cobertura farmacológica.

Los esquemas de biterapia más utilizados fueron: IP/r + INI (26,67%), IP/r + ITIAN (23,33%), IP/r + ITINN (23,33%), IP/r + CCR5 (16,66%) e INI + ITINN (10%). Los ARV más utilizados fueron: DRV/r + RAL en el 23,33 % de los pacientes; DRV/r + 3TC en el 20% y DRV/r + ETR en el 16,67 % (tabla 4).

La media de meses que estuvieron los pacientes en tratamiento con biterapia fue de $25,11 \pm 13,47$.

El % de pacientes con CVP suprimida fue del 90% y la mediana de CD4 fue de 540,5 (147-1.616) cel/ μ L a la semana 24 tras el cambio a la biterapia. El 100% de los pacientes presentaba CV suprimida y la mediana de CD4 fue de 591,5 (167-1.599) cel/ μ L a semana 48 tras el cambio a biterapia.

El 90% (N=27/30) de los pacientes continuaban con biterapia en la fecha de corte del estudio. El motivo de discontinuación de la biterapia en 10% de los pacientes (N=3) fue la simplificación a monoterapia.

La adherencia antes del cambio a biterapia fue del 86,79% y tras el cambio a biterapia fue del 96,27%.

El ahorro económico que supuso el cambio a biterapia de estos pacientes fue de 3.635,16 €, representando un 13,34% del coste total que habría supuesto el que hubieran continuado con el mismo TAR que tenían previo a la biterapia.

DISCUSIÓN

El 90% de los pacientes de nuestro estudio estuvieron en tratamiento con un régimen de biterapia que incluía un IP/r. La biterapia, donde uno de los fármacos ARV sea un IP/r se plantea como una alternativa eficiente en los pacientes VIH+ pretratados. Existen diversos estudios que ponen esta afirma-

Tabla 4 Familias de ARV y ARV más utilizados en los esquemas de biterapia en los pacientes del estudio.			
Familia ARV	FAR	Número de pacientes	% pacientes
IP/r + INI	DRV/r + RAL	7	23,33
	ATV/r + RAL	1	3,23
	TOTAL	8	26,67
IP/r + ITIAN	DRV/r + 3TC	6	20,00
	DRV/r + TDF	1	3,33
	TOTAL	7	23,33
IP/r + ITINN	DRV/r + ETR	5	16,67
	ATV/r + ETR	1	3,33
	DRV/r + RPV	1	3,33
	TOTAL	7	23,33
IP/r + CCR5	DRV/r + MVC	4	13,33
	ATV/r + MVC	1	3,33
	TOTAL	5	16,66
ITINN +INI	ETR + RAL	3	10

DRV/r: Darunavir/ritonavir; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; FTC: Emtricitabina; TDF: Tenofovir; ETR: Etravirina; RAL: Raltegravir; ATV/r: Atazanavir/ritonavir; MVC: Maraviroc; RPV: Rilpivirina; 3TC: Lamivudina;

ción de manifiesto. Zaccarelli et al⁶ publicaron en formato poster los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en Italia en el que se incluyeron 480 pacientes VIH+ procedentes de distintos centros y que cambiaron a biterapia que incluyera IP/r: DRV/r, LPV/r, ATV/r más un segundo fármaco que fuera RAL, MRV, ETR, 3TC o TDF. Concluyeron que la biterapia con IP/r era efectiva en pacientes con CVP<50 copias/ml, pero ha de ser usada con precaución en pacientes con niveles basales bajos de CD4 y una largo historial de tratamientos previos. DRV/r fue la mejor opción de tratamiento entre los IP/r, ATV/r fue efectivo, pero es el que presentó mayor frecuencia de interrupción por toxicidad y RAL fue el fármaco que mostró mejor tolerabilidad y su uso como segundo fármaco estuvo asociado a menor fallo virológico.

Burgos J et al⁷ realizaron un estudio retrospectivo en tres hospitales de España en el que se incluyeron 131 pacientes VIH+ pretratados a los que se les cambió a régimen de biterapia (que incluyera un IP/r). Las razones para el cambio a biterapia fueron toxicidad a ITIAN (46,6%), cambio de 3TC/FTC debido a resistencia (16,8%), simplificación de regímenes duales con IP, enfuvirtide o tipranavir (20,6%) y simplificación de otros regímenes complejos (16%). Los IP/r más utilizados fueron DRV/r, LPV/r o ATV/r en el 58%, 16,8% y 13% de los pacientes respectivamente usados en combinación con TDF (50,4%), RAL (22,1%) o ETR (12,2%). Concluyeron que la biterapia con IP/r podría resultar útil en cuanto a comodidad para el paciente y para disminuir la toxicidad en pacientes pretratados previamente seleccionados.

El estudio SALT³, publicado recientemente, es un estudio randomizado, doble ciego, abierto y de no inferioridad. Los criterios de inclusión fueron pacientes VIH+ con edad ≥ 18 años y con CVP suprimida durante al menos 6 meses, sin resistencias, ni fallo virológico, VHB negativo y en general buen estado de salud. ATV/r+3TC demostró ser una biterapia efectiva no inferior a triple terapia con ATV/r+3TC o FTC+ITIAN/ITINN, preservando futuras opciones de tratamiento a los pacientes VIH+, evitando los efectos adversos asociados a los ITIAN e ITINN y reduciendo los costes del TAR. Se calculó además la adherencia, siendo del 96% en el grupo de biterapia vs. 93% en el de terapia triple. Hay publicados otros 2 estudios con ATV/r+3TC: el estudio ATLAS^{11,12} y ATLAS-M¹³. El primero es un estudio con pequeño tamaño muestral, sólo 40 pacientes con terapia triple que incluyera ATV/r y CVP suprimida. A las semanas 48 y 144 habían discontinuado a causa de fallo virológico 1 y 2 pacientes respectivamente. ATLAS-M¹³ es un estudio de no inferioridad con 266 pacientes. Demostraron la no inferioridad de ATV/r+3TC vs. terapia triple. Todos estos buenos resultados contrastan sin embargo, con los obtenidos en el estudio HARNESS¹⁴ donde se evaluó la biterapia con ATV/r + RAL. Se randomizaron 109 pacientes con CVP suprimida. El 9,7% (N=7/72) de los pacientes del grupo de biterapia tuvo rebrote virológico vs 2,7% (N=1/37) en el grupo de terapia triple y por tanto se decidió parar el ensayo. Sin embargo cuando todos los pacientes habían alcanzado la semana 48, el rebrote virológico ocurrió a niveles bajos (50-200 copias/ml) en sólo 5/7 pacientes del grupo de biterapia.

En nuestro estudio el 10% de los pacientes tuvieron como IP/r: ATV/r y sólo un paciente en tratamiento con ATV/r + RAL presentó rebrote virológico a la semana 24 tras el cambio a biterapia, pero a semana 48 tenía CVP suprimida. El motivo de cambio de este paciente fue evitar la osteoporosis provocada por el régimen de terapia triple anterior que contenía ambos fármacos y TDF.

En el estudio OLE⁴, de diseño similar al estudio SALT, ponen de manifiesto que la biterapia con LPV/r+3TC fue no inferior a LPV/r+3TC o FTC+ ITIAN/ITINN. En nuestro estudio ningún paciente estuvo en tratamiento con biterapia que incluyera LPV/r.

En el estudio INROADSV¹⁵: estudio fase 2, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, de 48 semanas de duración se evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética del tratamiento con DRV/r+ETR administrado una vez al día en pacientes VIH+ previamente tratados o "naïve", pero con resistencia a alguno de los fármacos utilizados en las terapias de inicio habituales. Este estudio demostró que la combinación de DRV/r+ETR era un régimen de tratamiento eficaz. Sin embargo, presenta limitaciones como el pequeño tamaño muestral y la inclusión tanto de pacientes "naïve" como previamente tratados. Resultados similares demostró el estudio BITER¹⁶: estudio observacional, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con una CVP <1.000 copias/ml que cambiaron de TAR triple a biterapia con DRV/r + ETR a causa de los efectos adversos, falta de adherencia, tolerabilidad o prevención de futuras complicaciones. Este estudio demostró que el cambio a una biterapia basada en DRV/r + ETR es una estrategia eficaz en una selección de pa-

cientes pretratados. Es un régimen seguro y bien tolerado, que reduce el número de comprimidos al día y mejora la adherencia. Bernardino I et al¹⁷ llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 75 pacientes pretratados con DRV+ETR. Las razones para el cambio a biterapia fueron fallo virológico (36%), simplificación (33,3%), toxicidad (26,6%) y otras causas (4,1%). El 89,3% y 76% tuvieron CV indetectable a la semana 24 y 48 respectivamente en el análisis por intención de tratar.

Hay otros 2 estudios, uno italiano y otro español publicados en forma de poster por Borghetti A et al¹⁸ y Casado L et al¹⁹ respectivamente. En el primer estudio los pacientes debían tener supresión virológica al menos en los 6 meses previos, no tener mutaciones de resistencia a DRV/3TC y no tener VHB. El primero es un estudio retrospectivo con 94 pacientes, el segundo es prospectivo con 48 pacientes. En ambos los pacientes cambiaron a DRV/r + 3TC. En ambos, DRV/r + 3TC una vez al día resulta ser una opción eficaz y segura de tratamiento en pacientes con supresión virológica previa. Sterrattino M et al²⁰ estudiaron a 221 pacientes tratados con DRV/r + MRV o RAL o ETR. Entre los pacientes pretratados, los mejores candidatos a los regímenes de biterapia con DRV/r son los que tienen carga viral indetectable y superior puntuación de susceptibilidad genotípica.

En el 80% de nuestros pacientes el IP/r fue DRV/r. Los regímenes TAR de biterapia más utilizados fueron: DRV/r + RAL (23,33 %); DRV/r + 3TC (20%) y DRV/r + ETR (16,67%).

Los pacientes con biterapia de nuestro estudio representan sólo un 1,93% del total de pacientes VIH activos en tratamiento con TAR en nuestro hospital en el mismo periodo de tiempo. La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral como para poder extraer conclusiones fiables en cuanto a qué régimen de biterapia es el más eficaz. Esto, se debe en parte a las pocas recomendaciones que hay en las guías nacionales e internacionales de tratamiento acerca de biterapia en pacientes VIH+ pretratados y también a la ausencia de ensayos clínicos randomizados de superioridad que comparan la biterapia con la terapia triple convencional. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos en nuestro estudio son buenos, con el 100% de los pacientes con CV suprimida, aumento en los niveles de CD4 a lo largo del tiempo y una adherencia del 96,27% a la semana 48 tras el cambio a la biterapia. Además, los regímenes de biterapia utilizados están en su mayoría en consonancia con los usados en otros estudios publicados.

Por otra parte, el uso de regímenes de biterapia representó en nuestro hospital un ahorro de 3.635,16 €, por lo que la biterapia con IP/r se plantea como una alternativa eficiente comparada con la terapia convencional en pacientes pretratados, lo que permitirá usar pautas que ahorren fármacos en pacientes estables, disminuyendo toxicidades innecesarias, guardando fármacos para el futuro y reduciendo los costes del tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A la UGC de Infectiosos del Hospital Regional Universitario de Málaga por la cesión de parte de los datos clínicos para la realización de este estudio.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:544-56.
2. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in hiv-1-infected adults and adolescents. Department of health and human services. [Consultada el 18.11.2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.Nih.Gov/guidelines>.
3. Perez-Molina J, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir-lamivudine vs. triple treatment with atazanavir-ritonavir plus 2 nucleos[t]ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 weeks results from a randomised, open label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 775-84.
4. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 785-92.
5. Group S-LS, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381:2091-9.
6. Zaccarelli M, Fabbiani M, Pinnelli C, Borghi V, Giannetti A, Sterrattino G. Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter analysis. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19802.
7. Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10):2479-86.
8. España. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE, 24 de mayo de 2010, núm. 126, p. 45070-45128.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS

- WEB. [Consultada el 30.06.2015]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
10. European Medicines Agency. EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. [Consultada el 30.06.2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
11. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafogli M, Ciccarelli M, Farina S, Sidella L, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for Treatment Simplification, ATLAS pilot study). *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1364-72.
12. Mondi A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafogli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(6):1843-9.
13. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Quiros-Roldan E, Latini A, Vullo V, Antinori A. Simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in virologically suppressed HIV-infected patients: 24-weeks interim analysis from ATLAS-M trial. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19808.
14. Van Lunzen J, Pozniak A, Gatell J, et al. HARNESS study: ritonavir boosted atazanavir (ATV/r) +raltegravir (RAL) switch study in virologically suppressed, HIV-1-infected patients. 20th International AIDS Conference; Melbourne, Australia; July 20-25, 2014. Poster LBPE19.
15. Ruane PJ, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, et al. The Intelence aNd pRezista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. *HIV Med* 2015; 16(5):288-96.
16. Portilla J, Arazo P, Crusells J, Pérez-Martínez L, Martínez-Madrid O, Boix V, et al. Dual therapy with darunavir/r plus etravirine is safe and effective as switching therapy in antiretroviral experienced HIV-patients. The BITER Study. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19803.
17. Bernardino JL, Zamora FX, Valencia E, Moreno V, Vergas J, Tellez MJ, et al. Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19787.
18. Borghetti A; Mondi A; Piccoli B; Gagliardini R; Lamonica S; Ciccarelli N, et al. Switching to lamivudine plus darunavir/r dual therapy in a cohort of treatment-experienced HIV-positive patients: the experience of an Italian centre. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19817.
19. Casado JL, Bañón S, Moreno A, de Santiago AD, Gomez C, Pérez-Elías MJ, et al. Lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir as simplification dual regimen in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19801.
20. Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Rosi A, Bruzzone B, Cicconi P, et al. Darunavir-based dual therapy in HIV experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19782.

Original

Emilio Maseda¹
Marta Rodríguez-
Manzaneque²
David Domínguez³
Matilde González-Serrano⁴
Lorena Mouriz⁵
Julián Álvarez-Escudero⁶
Nazario Ojeda⁷
Purificación Sanchez-
Zamora⁸
Juan-José Granizo⁹
María-José Giménez¹⁰
on behalf of the Peri-
Operative Infection Working
Group of the Spanish
Society of Anesthesiology
and Critical Care
(GTIPO-SEDAR)

Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study

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

²Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, Spain.

³Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

⁴Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

⁵Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.

⁶Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain.

⁷Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

⁸Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, Spain.

⁹Preventive Medicine Dpt., Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, Spain.

¹⁰PRISM-AG, Madrid, Spain.

ABSTRACT

Introduction. Patients with recent intraabdominal events are at uniquely risk for intraabdominal candidiasis (IAC). *Candida* peritonitis is a frequent and life-threatening complication in surgically ill patients. International guidelines do not specifically address IAC. This study describes clinical features of IAC in critical patients treated with anidulafungin in Surgical ICUs (SICUs).

Material and methods. A practice-based retrospective study was performed including all adults with IAC admitted to 19 SICUs for ≥24h treated with anidulafungin. IAC was documented (*Candida* isolation from blood/peritoneal fluid/abscess fluid and/or histopathological confirmation) or presumptive (host factors plus clinical criteria without mycological support). Total population and the subgroup of septic shock patients were analyzed.

Results. One hundred and thirty nine patients were included, 94 (67.6%) with septic shock, 112 (86.2%) after urgent surgery. Of them, 77.7% presented peritonitis and 21.6% only intraabdominal abscesses. Among 56.8% cases with documented IAC, *C. albicans* (52.8%) followed by *C. glabrata* (27.8%) were the most frequent species. Anidulafungin was primarily used as empirical therapy (59.7%), microbiologically directed (20.9%) and anticipated therapy (15.8%). Favourable response was 79.1% (76.6% among patients with septic shock). Intra-SICU mortality was 25.9% (28.7% among patients with septic shock).

Conclusions. Among IACs managed at SICUs, peritonitis was the main presentation, with high percentage of patients

presenting septic shock. *C. albicans* followed by *C. glabrata* were the main responsible species. Anidulafungin treatment was mostly empirical followed by microbiologically directed therapy, with a favourable safety profile, even among patients with septic shock.

Key words: Intraabdominal candidiasis; *Candida* peritonitis; Septic shock; Surgical ICU; Anidulafungin; Echinocandins

Candidiasis intraabdominal en pacientes críticos quirúrgicos tratados con anidulafungina: estudio retrospectivo multicéntrico

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con cirugía intraabdominal reciente presentan alto riesgo de candidiasis intraabdominal (CIA). La peritonitis por *Candida* es una complicación frecuente y comporta riesgo vital en los pacientes críticos quirúrgicos. Las recomendaciones internacionales no abordan específicamente la CIA. Este estudio describe las características de la CIA en pacientes críticos tratados con anidulafungina ingresados en Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos (UCCQs).

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo incluyendo a todos los pacientes con CIA ingresados en 19 UCCQs durante al menos 24h y tratados con anidulafungina. La CIA se consideró documentada cuando se aisló *Candida* de sangre/líquido peritoneal/absceso y/o hubo confirmación histopatológica, y presumible cuando estaban presentes factores del huésped y criterios clínicos sin aislamiento microbiológico. Se analizó el grupo total de pacientes, así como el subgrupo de pacientes que presentaban shock séptico por separado.

Resultados. Se incluyeron 139 pacientes, 94 (67,6%)

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

con shock séptico, 112 (86,2%) tras cirugía urgente. De ellos, 77,7% presentaban peritonitis y 21,6% absceso intraabdominal exclusivamente. Entre los 56,8% casos con CIA documentada, *C. albicans* (52,8%) seguido de *C. glabrata* (27,8%) fueron las especies más frecuentes. Anidulafungina se utilizó principalmente como tratamiento empírico (59,7%), dirigido (20,9%) o anticipado (15,8%). La respuesta fue favorable en el 79,1% de los pacientes (76,6% en pacientes con shock séptico). La mortalidad intra-UCCQ fue del 25,9% (28,7% en pacientes con shock séptico).

Conclusiones. Entre las CIAs tratadas en UCCQs, la peritonitis es la presentación clínica más frecuente, con un alto porcentaje de pacientes con shock séptico. *C. albicans* seguido de *C. glabrata* fueron las principales especies responsables de la infección. Anidulafungina se utilizó en la mayoría de casos como tratamiento empírico seguido de como tratamiento dirigido, con un perfil de seguridad favorable, incluso entre los pacientes que presentaban shock séptico.

Palabras claves: Candidiasis intraabdominal; *Candida* peritonitis; Shock séptico; Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos; Anidulafungina; Echinocandinas

INTRODUCTION

2012 ESCMID guidelines for the diagnosis and management of *Candida* disease in non-neutropenic adult patients strongly recommend (A-I evidence, "strong support") echinocandins as initial therapy of candidaemia¹. This new class of antifungals is recommended for moderate to severely ill patients or patients with previous azole exposure by the IDSA guidelines². Nowadays, the progressive approach appears to be treating all critically ill patients with invasive *Candida* infection (ICI) with echinocandins³. Echinocandins are concentration-dependent compounds, active against biofilm-producing strains and fungicidal against *Candida* spp. except for *Candida parapsilosis* (ICI by this species presents lower mortality rates than ICI by other species⁴). In contrast, fluconazole is fungistatic, time-dependent and has no activity against biofilm-producing strains⁵. The literature on anidulafungin supports its efficacy^{6,7}, and pharmacokinetic data from patients with septic shock and hemodialysis^{8,9} support its use in critically ill patients⁵.

Patients are frequently admitted to mixed (medical-surgical) Intensive Care Units (ICUs) because of multi-organ failure due to intraabdominal infection¹⁰. Since the subset of patients with recent intraabdominal events are at uniquely risk for intraabdominal candidiasis (IAC)³, *Candida* peritonitis is a frequent and life-threatening complication in surgical patients^{11,12}, being associated with a poor prognosis¹³. IAC acquires special importance in surgical ICUs where high number of patients are admitted after high-risk intraabdominal surgical interventions.

The aim of the present study was to describe clinical features of IAC in a series of critically ill patients treated with anidulafungin in 19 Surgical ICUs (SICUs) in Spain.

PATIENTS AND METHODS

A multicenter practice-based study was carried out in 19 Spanish SICUs. A retrospective analysis was performed on prospectively acquired data recorded in medical records of all adult patients with IAC admitted to SICUs for ≥ 24 h and treated with anidulafungin (200 mg loading dose followed by 100 mg/day) from October 2010 to June 2012. The informed consent was waived due to the observational and retrospective nature of the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of each participating hospital.

Demographic, clinical, analytical and microbiological data, details of antifungal treatment, length of SICU stay and of hospitalization, outcome and mortality in the SICU were recorded. The *Candida* score¹⁴, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹⁵ and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)¹⁶ scores were calculated with data at the time of initiation of anidulafungin treatment. IAC was categorized as documented (isolation of *Candida* from blood and/or peritoneal fluid and/or abscess fluid and/or histopathological confirmation) or presumptive (host factors plus clinical criteria without mycological support). Anidulafungin treatment was classified as prophylaxis, anticipated therapy in colonized patients, empirical (severe sepsis without microbiological identification), microbiologically directed, or rescue therapy (due to failure or toxicity of previous antifungals).

Favorable outcome was defined as complete clinical and microbiological resolution or improvement of signs/symptoms of IAC, and non-favorable outcome as persistence of infection, reinfection or change of anidulafungin by other antifungal.

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 – Smirnoff test, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, when necessary, were used. Comparisons of all variables were performed distributing patients by outcome (favorable versus non-favorable) considering both total study population and only the subgroup of patients presenting septic shock. Logistic regression models (step-wise procedure) were performed using as dependent variable "non-favorable outcome" and as independent variables those showing differences ($p \leq 0.05$) in bivariate analyses. 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 139 patients were included, 94 (67.6%) of them with septic shock at anidulafungin treatment initiation. A total of 112 (86.2%) patients had been admitted to the SICU after

Table 1

Clinical data. Demographic data, underlying conditions (in >10% patients) and clinical scores at treatment initiation in SICU; n (%) except indicated

n	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
Age, mean ± SD	64.5 ± 13.9	64.0 ± 14.1	66.6 ± 13.1	0.388	64.9 ± 13.5	66.2 ± 12.4	64.5 ± 13.8	0.605
Males	85 (61.2)	69 (62.7)	16 (55.2)	0.458	57 (60.6)	45 (62.5)	12 (54.5)	0.504
COPD	32 (23.0)	21 (19.1)	11 (37.9)	0.032	23 (24.5)	15 (20.8)	8 (36.4)	0.138
Heart disease	28 (20.1)	21 (19.1)	7 (24.1)	0.547	17 (18.1)	13 (18.1)	4 (18.4)	1.000
Chronic renal disease	15 (10.8)	12 (10.9)	3 (10.3)	1.000	10 (10.6)	8 (11.1)	2 (9.1)	1.000
Chronic liver disease	17 (12.2)	11 (10.0)	6 (20.7)	0.198	13 (13.8)	8 (11.1)	5 (22.7)	0.167
Hemodynamic instability	102 (73.2)	79 (71.8)	23 (79.3)	0.416	90 (95.7)	69 (85.8)	21 (95.5)	1.000
Mechanical ventilation	109 (78.4)	85 (77.3)	24 (82.8)	0.523	86 (91.5)	65 (90.3)	21 (95.5)	0.676
Candida score, median (P_{25}, P_{75})	4.0 (3.0,4.0)	3.0 (3.0,4.0)	4.0 (3.0,4.0)	0.077	4.0 (3.0,4.0)	4.0 (3.0,4.0)	4.0 (3.0,4.0)	0.181
SAPS, mean ± SD	47.8 ± 15.5	46.7 ± 14.8	51.7 ± 17.7	0.128	52.4 ± 14.0	51.5 ± 13.2	55.2 ± 16.2	0.296
Affected organ/system (SOFA >2)								
Respiratory	87 (62.6)	67 (60.9)	20 (69.0)	0.425	65 (59.1)	49 (68.1)	16 (72.7)	0.795
Cardiovascular	98 (70.5)	73 (66.4)	25 (86.2)	0.041	86 (91.5)	64 (88.9)	22 (100)	0.192
Renal	64 (46.0)	45 (40.9)	19 (65.2)	0.018	50 (53.2)	34 (47.2)	16 (72.7)	0.036
CNS	16 (11.5)	9 (8.2)	7 (24.1)	0.017	13 (13.8)	7 (9.7)	6 (27.3)	0.037
Coagulation	54 (38.8)	40 (36.4)	14 (48.3)	0.242	42 (44.7)	31 (43.1)	11 (50.0)	0.566
Hepatic	40 (28.8)	29 (26.4)	11 (37.9)	0.221	26 (27.7)	17 (23.6)	9 (40.9)	0.112

urgent surgery. One-hundred ten (79.1%) patients presented favorable response: 89 (80.9%) showing complete resolution and 21 (19.1%) improvement. Among 29 (20.9%) patients with non-favorable response, 19 (65.5%) presented persistence, 2 (6.9%) reinfection and in 8 (27.6%) patients anidulafungin was changed to other antifungal. In the subgroup of patients with septic shock, 72 (76.6%) patients presented favorable response (81.9% complete resolution and 18.1% improvement) and 22 (23.4%) non-favorable response (63.6% persistence, 9.1% reinfection and 27.3% change of anidulafungin).

Table 1 shows demographic data and underlying conditions in total population and in the subgroup of patients presenting septic shock. Mean age was 64.5 years and 61.2% patients were males. Among patients with non-favorable response percentages of patients presenting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular and/or central nervous system as affected system (SOFA>2) were higher than among those with favorable response, both considering total population and the subgroup of patients with septic shock. Median ($P_{25}-P_{75}$) values of CRP, lactate and procalcitonin were 35.85 (19.85-240.75) mg/l, 2.02 (1.20-3.40) mmol/l and 3.30 (1.11-14.38) ng/ml, respectively; the subgroup of patients with septic shock presenting higher values [39.2 (22.0-254.45) mg/l, 2.55 (1.57-3.62) mmol/l and 8.44 (1.99-33.52) ng/ml,

respectively]. In both populations, no differences in values of biomarkers were found between patients with favorable and non-favorable response.

Table 2 shows risks factors for IAC, classification of cases as documented/presumptive IAC and type of intraabdominal infection. Most patients had undergone major surgery, presented vascular catheter and parenteral nutrition and had been previously treated with antibiotics. Distribution of cases as documented/presumptive IAC did not show differences between total population and patients with septic shock. Overall, 56.8% of all cases were documented IAC. Distribution by type of infection was similar in the total population and in patients with septic shock. In the total population, 77.7% patients presented peritonitis, 24.1% of them with concomitant intraabdominal abscess, while in 21.6% cases only intraabdominal abscesses were present.

Table 3 shows microbiological data in patients with documented IAC. *C. albicans* (52.8%) was the most frequent species isolated followed by *C. glabrata* (27.8%), without differences between patients with favorable and non-favorable response or between patients with and those without septic shock.

Table 4 shows antifungal treatment. Anidulafungin was used as empirical therapy in most patients (59.7%), followed

Table 2

Risk factors and type of ICI. Risks factors for ICI, classification of IAC cases, and type of intraabdominal infection; n (%)

	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
n	139	110	29		94	72	22	
Neutropenia (<500/mm ³)	8 (5.8)	6 (5.5)	2 (6.9)	0.672	6 (6.4)	4 (5.6)	2 (9.1)	0.622
Major surgery	128 (92.1)	102 (92.7)	26 (89.7)	0.698	89 (94.7)	70 (97.2)	19 (86.4)	0.082
Vascular catheter	135 (97.1)	108 (98.2)	27 (93.1)	0.192	92 (97.9)	72 (100)	20 (90.9)	0.053
Malignancies	49 (35.3)	38 (34.5)	11 (37.9)	0.734	33 (35.1)	26 (36.1)	7 (31.8)	0.712
Parenteral nutrition	111 (79.9)	88 (80.0)	23 (79.3)	1.000	75 (79.8)	59 (81.9)	16 (72.7)	0.346
Chronic renal failure	13 (9.4)	10 (9.1)	3 (10.3)	0.734	9 (9.6)	7 (9.7)	2 (9.1)	1.000
Renal replacement therapy	27 (19.4)	20 (18.2)	7 (24.1)	0.471	22 (23.4)	16 (22.2)	6 (27.3)	0.774
Diabetes mellitus	34 (24.5)	27 (24.5)	7 (24.1)	0.964	24 (25.5)	19 (26.4)	5 (22.7)	1.000
Previous treatment with								
Antibiotics	110 (79.1)	86 (78.2)	24 (82.8)	0.589	73 (77.7)	54 (75.0)	19 (86.4)	0.383
Steroids	30 (21.6)	21 (19.1)	9 (31.3)	0.164	20 (21.3)	13 (18.1)	7 (31.8)	0.167
Azoles	50 ^a (36.0)	37 (33.6)	13 (44.8)	0.264	31 (33.0)	23 (30.6)	9 (40.9)	0.366
Presumptive IAC	60 (43.2)	50 (45.5)	10 (34.5)	0.289	43 (45.7)	35 (48.6)	8 (36.4)	0.312
Documented IAC	79 (56.8)	60 (54.5)	19 (65.5)	0.289	51 (54.3)	37 (51.4)	14 (63.6)	0.312
Peritonitis	82 (59.0)	66 (60.0)	16 (55.2)	0.638	59 (62.8)	48 (66.7)	11 (50.0)	0.157
Intraabdominal abscess	30 (21.6)	24 (21.8)	6 (20.7)	0.895	16 (17.0)	11 (15.3)	5 (22.7)	0.514
Both	26 (18.7)	19 (17.3)	7 (24.1)	0.399	19 (20.2)	13 (18.1)	6 (27.3)	0.371
Others ^b	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

^aFluconazole in 48 patients (96.0%); ^bOne hepatic abscess

by microbiologically directed (20.9%) and anticipated therapy (15.8%). Only in a small number of cases (3.6%) anidulafungin was used as rescue therapy and in no cases as prophylaxis. Combined therapy was used in 24.5% patients in the total population and in 23.4% patients with septic shock, without significant differences between the groups of patients with favorable and non-favorable response. Fluconazole was the most frequent concomitant antifungal. No significant differences in favorable response were found between patients treated with anidulafungin alone and those treated with anidulafungin plus fluconazole, both in the total population [84/105 (80.0%) vs. 25/30 (83.3%), p=0.683] and in the subgroup of patients with septic shock [57/72 (79.2%) vs. 14/18 (77.8%), p=0.771].

Table 5 shows length of stay and mortality. Length of stay in the SICU was similar for patients with favorable and those with non-favorable response, both in the total population and among patients with septic shock. Intra-SICU mortality was 25.9% in the total population, rising to 28.7% among patients with septic shock.

In the multivariate analysis in the total population ($R^2=0.102$, $p=0.001$), non-favorable response was associated with central

nervous system (OR=3.818, 95%CI=1.217, 11.980, p=0.022) or renal system (OR=2.761, 95%CI=1.132, 6.736, p=0.026) as affected organ/system (SOFA >2) and COPD (OR=2.971, 95%CI=1.162, 7.597, p=0.023) as underlying condition.

Only two adverse events were recorded, both in patients with documented IAC: a mild rash considered as drug-related and one severe renal insufficiency considered as no drug-related event.

DISCUSSION

Thirty to forty percent of patients with secondary and tertiary peritonitis may develop IAC, mainly represented by *Candida* peritonitis or intraabdominal abscess¹⁷. Most published studies in critically ill patients include patients with different type of pathologies and candidemia treated at mixed (medical-surgical) ICUs and, unfortunately, international guidelines (focused on candidemia)^{2,18-20} do not specifically address the particular setting of IAC¹⁷ in surgical ICUs. IAC pathogenesis is different from medical candidemia since in IAC the yeast pathway is favored by anatomical breach. In this context, the

Table 3**Microbiological data. Microbiological data among patients with documented IAC; n (%)**

	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
n	79	60	19		51	37	14	
Samples								
Blood	16 (20.3)	11 (18.3)	5 (27.8)	0.506	10 (19.6)	8 (21.6)	2 (14.3)	1.000
Peritoneal fluid	52 (65.8)	41 (68.3)	11 (57.9)	0.418	39 (76.5)	30 (81.1)	9 (64.3)	0.272
Abscess fluid	28 (35.4)	21 (35.0)	7 (36.8)	1.000	16 (31.4)	11 (29.7)	5 (35.7)	0.742
Species isolated								
<i>C. albicans</i>	46 (58.2)	36 (60.0)	10 (52.6)	0.602	28 (54.9)	22 (59.5)	6 (42.9)	0.353
<i>C. glabrata</i>	22 (27.8)	19 (31.7)	3 (15.8)	0.245	14 (27.5)	12 (32.4)	2 (14.3)	0.297
<i>C. krusei</i>	8 (10.1)	7 (11.7)	1 (5.3)	0.672	5 (9.8)	4 (10.8)	1 (7.1)	1.000
<i>C. parapsilosis</i>	5 (6.3)	2 (3.3)	3 (15.8)	0.087	4 (7.8)	1 (2.7)	3 (21.4)	0.058
<i>C. tropicalis</i>	3 (3.8)	2 (3.3)	1 (5.3)	0.567	3 (5.9)	2 (5.4)	1 (7.1)	1.000
Other <i>Candida</i>	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (10.5)	0.055	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (14.3)	0.087

Table 4**Treatment. Antifungal treatment: type and duration; n (%) except indicated**

	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
Anidulafungin								
n	139	110	29		94	72	22	
Anticipated therapy	22 (15.8)	18 (16.4)	4 (13.8)	1.000	14 (14.9)	11 (15.3)	3 (13.6)	1.000
Empirical	83 (59.7)	67 (60.9)	16 (55.2)	0.575	60 (63.8)	47 (65.3)	13 (59.1)	0.597
Microbiologically directed	29 (20.9)	23 (20.9)	6 (20.7)	1.000	16 (17.0)	12 (16.7)	4 (18.2)	1.000
Rescue therapy	5 (3.6)	2 (1.8)	3 (10.3)	0.661	4 (4.3)	2 (2.8)	2 (9.1)	0.232
Length (days) of anidulafungin treatment, median (P_{25}, P_{75})	10.0 (6.0, 17.0)	11.0 (6.0, 19.0)	32.0 (15.5, 46.5)	0.024	10.0 (6.0, 19.0)	10.0 (6.3, 19.0)	8.0 (3.0, 16.3)	0.214
Patients with combined antifungal therapy								
n (%)	34 ^a (24.5)	26 (23.6)	8 ^a (27.6)	0.660	22 ^a (23.4)	15 (20.8)	7 ^a (31.8)	0.287
Patients (among those with combined therapy) with:								
Azoles	30 ^b (88.2)	25 (96.2)	5 (62.5)	0.033	18 ^c (81.8)	14 (93.3)	4 (57.1)	0.077
Echinocandins	3 ^d (8.8)	0 (0.0)	3 (37.5)	0.009	3 ^d (13.6)	0 (0.0)	3 (42.9)	0.022
Amphotericin	2 (5.9)	1 (3.8)	1 (12.5)	0.421	2 (9.1)	1 (6.7)	1 (14.3)	1.000
Length (days) of other antifungals, median (P_{25}, P_{75})	10.0 (8.0, 16.0)	10.0 (8.0, 14.5)	14.0 (8.0, 19.0)	0.709	12.0 (7.8, 16.0)	12.0 (7.8, 15.5)	11.0 (7.3, 19.3)	0.963

^aOne patient with two additional antifungals; ^b25 patients with fluconazole and 5 patients with voriconazole; ^c15 patients with fluconazole and 3 patients with voriconazole; ^dTwo patients with caspofungin and one patient with micafungin

Table 5**Outcome. Length of stay and mortality; n (%) except indicated**

	Total population				Patients with septic shock			
	Total	Favorable	Non-favorable	p	Total	Favorable	Non-favorable	p
n	139	110	29		94	72	22	
Length (days) of stay in the SICU,	15.0	15.0	15.0		15.0	16.0	17.5	
median (P_{25}, P_{75})	(9.0, 30.0)	(8.8, 35.0)	(8.5, 27.5)	0.684	(9.8, 29.3)	(10.3, 30.0)	(8.8, 28.0)	0.778
Length (days) of hospitalization,	46.0	53.0	35.0		42.5	52.5	30.5	
median (P_{25}, P_{75})	(29.0, 75.0)	(31.0, 81.0)	(15.5, 46.5)	<0.001	(25.8, 76.0)	(31.3, 80.0)	(14.8, 47.0)	0.002
Mortality in the SICU	36 (25.9)	11 (10.0)	25 (86.2)	<0.001	27 (28.7)	8 (11.1)	19 (86.4)	<0.001

novelty of the present study reside in its focus on patients with IAC (most of them after major surgery) admitted to surgical ICUs. Apart from describing clinical features of this entity, analysis of patients treated with anidulafungin provided data on the efficacy of this compound.

It has been postulated that severe sepsis/septic shock should alert of the possibility of *Candida* involvement in intraabdominal infections²¹. In our study, the percentage of patients presenting septic shock (67.6%) was higher than the one reported in general ICUs due to ICI (23–38%)^{22–24}, and this could be related to the surgical ICU setting where the study was performed. In addition, more than 50% patients in the total population and in the subgroup of patients with septic shock presented documented IAC, peritonitis being present in three-quarter of patients. Left untreated, *Candida* may spread within the peritoneal space to distant organs, causing abscesses, multiple organ failure and finally death²¹. Due to this, therapeutic delay in the treatment of *Candida* peritonitis significantly increases mortality, and *Candida* spp. should be covered in any patient with high degree of intraabdominal contamination²¹. In this sense, most patients in our series (75.5%) received anidulafungin as empirical or anticipated therapy. There is no significant benefit of combining antifungals for the treatment of ICI in non-neutropenic patients³. Although approximately one-quarter of patients in the present series received combined antifungal therapy, no differences in favorable response were found, regardless the presence of septic shock or not, by comparing patients treated with anidulafungin alone and those concomitantly treated with fluconazole.

Candida spp. has been reported as the second most frequent pathogen cultured in peritonitis patients and it has been associated with increased mortality in most studies^{11,25}, with reported mortality rates between 25% and 60%^{11,17}. Mortality rates in the present series were closed to the lower value of this range, even in the subgroup of patients with septic shock.

The involvement of *C. albicans* as predominant species in IAC (65 to 82%) has been reported in European ICUs^{26,27}. However, gastrointestinal surgery by itself is a risk factor for acqui-

sition of non-*C. albicans* related infections¹⁷. In our series, up to 58.2% isolates were *C. albicans*, with *C. glabrata* and *C. krusei* as the most common non-*C. albicans* species. In a previous study in critically ill patients with ICI, *C. albicans* and inadequate antifungal therapy were identified as factors associated with increased mortality³. In our study, no significant differences were found by species in clinical response. No specific predictors of mortality have been identified in IAC, and overall prognosis is influenced by site-dependent (extension, origin...) and host-related factors as comorbidities¹⁷. In accordance with this, in the multivariate analysis, non-favorable response was associated with central nervous or renal system as affected organ/system (SOFA >2) and COPD as underlying condition.

Despite the multicenter design of the study (19 SICUs) and the fact that the present study probably represents the largest series of IAC cases treated with anidulafungin, with a high percentage of patients with septic shock, results should be taken with caution due to the retrospective non-comparative nature of the study. However, the safety profile of anidulafungin in this study with high number of patients with septic shock is valuable and is in accordance with its recognized safe administration to patients with comorbidities and/or concomitant drugs and/or with any degree of renal or hepatic impairment without dose adjustment^{28,29}, which is important in the treatment of IAC in surgical ICUs.

The results of this study showed that in IAC managed at surgical ICUs, peritonitis was the main presentation, with a high percentage of patients developing septic shock, and with *C. albicans* followed by *C. glabrata* as main responsible species. Anidulafungin treatment in these critically ill patients was mostly empirical followed by anticipated therapy, with a favorable safety profile, even in the subgroup of patients with septic shock.

ACKNOWLEDGEMENTS

Other members of the Peri-Operative Infection Working Group of the Spanish Society of Anesthesiology and Critical Care (GTIPO-SEDAR) are:

F. Gilsanz, M.J.Villagrán, C. Hernández-Gancedo, A. López-Tofiño, A. Suárez-de-la-Rica (H. Universitario La Paz, Madrid); J. García-Suárez, A. Villafranca, C. Sánchez-González, M. Sánchez-Castilla, L. Soto, V. Molnar, L. Ghaddar (H. Universitario Puerta de Hierro, Madrid); E. Espinosa, A. Rodríguez-Gil (H. Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife); E. López-López, M. García-Gómez, O. González-González, A. Hermira, A. García-Campos (H. Universitario 12 de Octubre, Madrid); H. Trujillo, R. Cruz, Y. Quintana, C. Barajas, Y. Domínguez (H. Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); Y. González-Salvador (H. Universitario Severo Ochoa, Leganés); L. Pérez- Guillama, J. Solera (H. Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife); M. Delgado (H. Quirón Torrevieja, Torrevieja); F.J. Redondo (H. General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real); F. Álvarez-Refojo, A. Yáñez (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña); F. Tarin (H. de Denia, Alicante); R. Fernández-García, R. Ayala, B. Quintana (H. Universitario de Móstoles, Móstoles); V. Torres, J. Román, M. García-Romero, A. Veger, O. Romero, P. Terrasa, M. García-Vasallo, A. Ferrer (H. Universitario Son Espases, Palma de Mallorca); J.J. Gómez (H. de Basurto, Bilbao); R. Casas (H. Universitario Ramón y Cajal, Madrid); J.L. Guerrero (H. Universitario Virgen de la Victoria, Málaga); J.M. Marcos (Complejo Asistencial de León, León); L. Aguilar (PRISM-AG, Madrid)

FUNDING

This study was supported with an unrestricted educational grant from Pfizer S.L.U., Madrid, Spain.

CONFLICT OF INTEREST

EM has received payments for lectures from Astellas Pharma, Pfizer and Merck Sharp & Dohme. For the remaining authors none were declared.

REFERENCES

- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl 7):19-37.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503-35.
- León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. Intensive Care Med 2014; 40:808-19.
- Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Anesth Analg 2008; 106:523-9.
- De Rosa FG, Motta I, Corcione S, Cattel F, Di Perri G, D'Avolio A. Anidulafungin versus fluconazole: clinical focus on IDSA and ESC-MID guidelines. Infez Med 2014; 22:107-11.
- Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pachl J, Grigoras I, Sganga G, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18:680-7.
- Dimopoulos G, Paiva JA, Meersseman W, Pachl J, Grigoras I, Sganga G, et al. Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive *Candida* infections: a post hoc analysis. Int J Antimicrob Agents 2012; 40:521-6.
- De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in two critically ill patients with septic shock undergoing CVWH. J Chemother 2013; 25:376-8.
- Burkhardt O, Kaeber V, Burhenne H, Kielstein JT. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. Int J Antimicrob Agents 2009; 34:282-3.
- de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. Infection 2009; 37:522-7.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med 2006; 34:646-52.
- Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. Intensive Care Med 2013; 39:2226-30.
- Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Llinares P, Rodríguez A; EPICO PROJECT GROUP. EPICO 2.0 PROJECT: Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations. Rev Esp Quimioter 2014; 27:196-212.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006; 34:730-7.
- 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.
- 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.
- Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med 2013; 39:2092-106.
- Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl 7):53-67.
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recom-

- mendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011; 54:279-310.
20. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update [Article in Spanish]. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2011; 29:345-61.
 21. Hasibeder W, Halabi M. *Candida* peritonitis. *Minerva Anestesiol* 2014;80:470-81.
 22. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839-45.
 23. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res* 2011; 3:65-71.
 24. Gutiérrez SM, Heredia M, Gómez E, Gómez JI, Tamayo E. Candidemia in ICU patients with sepsis. *Crit Care Med* 2013; 41:e385.
 25. Hughes MG, Chong TW, Smith RL, Evans HL, Pruitt TL, Sawyer RG. Comparison of fungal and nonfungal infections in a broad-based surgical patient population. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:55-64.
 26. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137:1341-6.
 27. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30:541-7.
 28. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:461-70.
 29. George J, Reboli AC. Anidulafungin: when and how? The clinician's view. *Mycoses* 2012; 55:36-44.

Original Breve

Sara Malo¹
María José Rabanaque¹
Lars Bjerrum²

Cumplimiento de las recomendaciones internacionales en la lucha contra las resistencias bacterianas- Diferencias relevantes entre el consumo ambulatorio en España y Dinamarca

¹Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza

²Section and Research Unit of General Practice, Department of Public Health. University of Copenhagen

RESUMEN

Introducción. El aumento de la resistencia a antibióticos representa una amenaza para la salud pública al poner en riesgo el tratamiento futuro de las infecciones bacterianas. Este estudio tiene como objetivo describir el cumplimiento de las recomendaciones del Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en España y Dinamarca, en cuanto al uso ambulatorio de Critically Important Antimicrobials (CIA), así como analizar la relación entre éste y las resistencias bacterianas a ellos.

Material y métodos. Los sistemas Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net) y Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) aportaron el consumo ambulatorio (2010-2013) de los CIA (fluoroquinolonas, macrólidos y cefalosporinas de 3^a y 4^a generación) y los porcentajes de aislamientos de los principales patógenos causantes de serias infecciones, resistentes a estos agentes, en ambos países.

Resultados. En España, el uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas, así como los porcentajes de bacterias resistentes a estos antibióticos son elevados, y superiores a los recogidos en Dinamarca. Aunque el consumo de macrólidos en ambos países es similar, la proporción de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos es mayor en España.

Conclusión. La elevada utilización de agentes CIA en atención primaria en España se aleja de las recomendaciones de la OMS de limitar su uso. Además tiene como consecuencia unas elevadas tasas de resistencias bacterianas, que son más moderadas en Dinamarca.

Palabras clave: Antibióticos, agentes CIA, comparación internacional, resistencias bacterianas, cumplimiento de recomendaciones

Adherence to international recommendations in the fight against antimicrobial resistance- Substantial difference between outpatient consumption in Spain and Denmark

ABSTRACT

Introduction. Increasing antibiotic resistance represents a major public health threat that jeopardises the future treatment of bacterial infections. This study aims to describe the adherence to recommendations proposed by the World Health Organization (WHO) Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), in Spain and Denmark, and to analyse the relation between the outpatient use of Critically Important Antimicrobials (CIA) and the bacterial resistance rates to these agents.

Material and methods. The Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net) and Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) provided data on outpatient use (2010-2013) of CIA (fluoroquinolones, macrolides, and 3rd and 4th generation cephalosporins) and the percentages of isolates of the main pathogens causing serious infections, resistant to these agents.

Results. The use of cephalosporins and fluoroquinolones, as well as the percentage of bacteria resistant, is higher in Spain than in Denmark. Although consumption of macrolides in both countries is similar, the proportion of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides is significantly higher in Spain.

Conclusion. The high outpatient consumption of CIA agents in Spain deviates substantially from the WHO recommendations. Moreover, it has the effect of elevated rates of antimicrobial resistance, that are lower in Denmark.

Keywords: Antibiotics, CIA agents, international comparison, bacterial resistance, compliance with recommendations

Correspondencia:

Sara Malo

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública,

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza,

Domingo Miral s/n 50009 Zaragoza

Tel: (+34) 976 761 761

E-mail: smalo@unizar.es

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la era post-antibiótica es una posibilidad real en el siglo XXI¹. Ante la elevada prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos y la falta de desarrollo de agentes con nuevos mecanismos de acción, es necesario proteger la eficacia de los antibióticos de los que disponemos². En este sentido se han desarrollado numerosas actuaciones orientadas a los diversos ámbitos en los que se utilizan estos fármacos. Entre otras, en el año 2008 se creó el World Health Organization (WHO) Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), formado por 30 expertos internacionales que definieron una lista de agentes Critically Important Antimicrobials (CIA) for Human Medicine³, compuesta por tres grupos de antimicrobianos: macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3^a y 4^a generación. Según el consenso adoptado, estos agentes deben reservarse al tratamiento de enfermedades graves en humanos, especialmente en atención primaria, donde se consumen la mayor parte de los antibióticos².

El objetivo de este trabajo es describir el cumplimiento de las recomendaciones de AGISAR, valorando la utilización de agentes CIA en atención primaria, y analizando las tasas de resistencia de los microorganismos más relevantes para la salud pública a dichos agentes. Se comparan los datos correspondientes a España y Dinamarca, países con entornos y hábitos distintos, y que han mostrado diferentes patrones de uso de antibióticos⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información sobre consumo de antibióticos en atención primaria y sobre resistencias bacterianas, en España y Dinamarca, durante 2010-2013, fue obtenida de las bases European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)⁵ y Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net)⁶.

Los datos de utilización total de antibióticos (código Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) J01) son anualmente recogidos por cada país y remitidos al European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). En el caso de España, el consumo ambulatorio declarado incluye todos los antibióticos reembolsados a cargo del Sistema Nacional de Salud, pero no los prescritos en recetas privadas o a cargo de mutuas, ni los obtenidos en oficinas de farmacia sin prescripción médica. En Dinamarca, el consumo reportado para atención primaria comprende los antibióticos vendidos en este ámbito, siendo prácticamente todos prescritos por un médico. La utilización de antibióticos es medida a través del número de Dosis Diaria Definida (DDD)/1.000 Habitantes/Día (DHD), según la metodología ATC/DDD, versión 2013⁷. Se obtuvo el número de DHD, utilizadas en los dos países, de los tres grupos de agentes CIA: cefalosporinas de 3^a y 4^a generación (J01DD y J01DE), fluoroquinolonas (J01MA) y macrólidos (J01FA).

En relación a las cifras de bacterias resistentes a antibióticos, el Instituto de Salud Carlos III en España, y el Danish Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (DANRES) en Dinamarca, aportan al ECDC los datos recogidos en aproximadamente 40 laboratorios en España, y 13 en Dinamarca, sobre susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en pacientes hospitalarios con infecciones invasivas. Los resultados de los test de susceptibilidad son validados según protocolos estándar, permitiendo la comparabilidad entre países. Los datos presentados por EARS-Net corresponden a patógenos causantes de serias infecciones, para las que existen escasas opciones terapéuticas. Se obtuvieron los porcentajes de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los agentes CIA con los que frecuentemente se tratan las infecciones provocadas por estos microorganismos.

Se analiza la posible relación existente entre la evolución de utilización de cada subgrupo de CIA y la del porcentaje de

Tabla 1 Utilización* de Critically Important Antimicrobials (cefalosporinas de 3^a y 4^a generación, fluoroquinolonas y macrólidos) y porcentaje de microorganismos aislados resistentes a estos grupos terapéuticos, en España y Dinamarca (2010-2013).

Año	Cefalosporinas 3 ^a y 4 ^a generación						Fluoroquinolonas						Macrólidos					
	DHD		% <i>E. coli</i> resistentes		% <i>K. pneumoniae</i> resistentes		DHD		% <i>E. coli</i> resistentes		% <i>P. aeruginosa</i> resistentes		% <i>K. pneumoniae</i> resistentes		DHD		% <i>S. pneumoniae</i> resistentes	
	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk
2010	0,5	0,0	12,1	7,6	10,2	10,6	2,5	0,5	32,8	13,7	24,8	6,1	13,6	11,3	1,9	2,3	26,7	4,2
2011	0,5	0,0	12,0	8,5	13,4	11,1	2,5	0,6	34,5	14,1	24,2	6,9	17	11,6	2,0	2,6	24,8	5,1
2012	0,5	0,0	13,5	7,9	16,7	10,5	2,6	0,6	33,9	14,1	21,0	4,1	16,5	8,8	1,9	2,2	26,4	6,0
2013	0,5	0,0	13,3	8,1	19,8	11,5	2,8	0,5	34,9	12,4	22,7	3,2	21,8	8,9	2,1	1,8	25,7	4,8

*Medida en DDD/1.000 Habitantes/Día (DHD).

España: Esp; Dinamarca: Dk.

Fuentes: ESAC-Net⁵ y EARS-Net⁶.

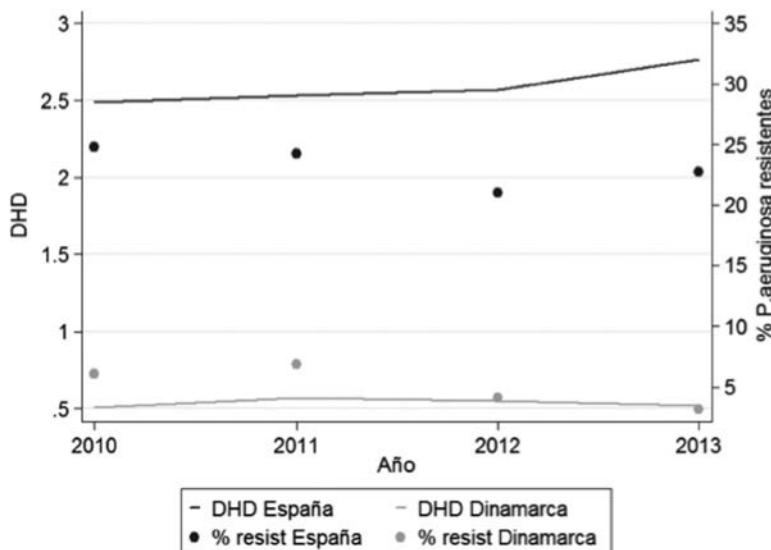


Figura 1 Utilización (número de DHD) de quinolonas y proporción de aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a quinolonas, en España y Dinamarca (2010-2013).

resistencias bacterianas a dicho agente, para los años 2010-2013, en España y Dinamarca.

RESULTADOS

La utilización extrahospitalaria de antibióticos fue en España de 20,3 (2010), 20,9 (2011), 20,9 (2012) y 24,2 DHD (2013), y en Dinamarca de 16,5 (2010), 17,4 (2011), 16,4 (2012) y 16,4 DHD (2013).

A pesar de que el consumo de cefalosporinas de 3^a y 4^a generación en España se mantiene estable durante el periodo estudiado, la proporción de *K. pneumoniae* resistentes a estos antibióticos se duplica. El uso de estas cefalosporinas en atención primaria en Dinamarca es inexistente, y los niveles de resistencias de *E. coli* y *K. pneumoniae* a ellas son bajos, aunque muestran un ligero incremento (tabla 1).

En cuanto al consumo de fluoroquinolonas, éste representa más del 10% del consumo total de antibióticos en España. La presencia de bacterias resistentes a este subgrupo terapéutico es importante, observándose una tercera parte de los aislamientos de *E. coli* y una cuarta parte de *P. aeruginosa* no sensibles. Se aprecia en España, además, un incremento significativo del porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas (del 14 al 22%). En el país danés, la utilización de este subgrupo es menor (3% de las DHD totales), y el porcentaje de gérmenes resistentes aislados es más bajo que en el caso de España, reduciéndose ligeramente (tabla 1). La figura 1 refleja las diferencias entre ambos países en relación a las tasas de utilización de fluoroquinolonas y los porcentajes de *P. aeruginosa* resistentes a estos agentes.

El uso de macrólidos, medido en DHD, es bastante similar en ambos países. Sin embargo, alrededor del 25% de los aislamientos de *S. pneumoniae* en España presentan resistencia a estos antibióticos, mientras que en Dinamarca es en torno a un 5%, en todos los años estudiados (tabla 1).

DISCUSIÓN

Los datos de utilización de antibióticos y de resistencias antimicrobianas correspondientes a los dos países estudiados son obtenidos de grandes sistemas de vigilancia con elevada cobertura nacional. Sin embargo, una parte significativa de los antibióticos utilizados a nivel extrahospitalario en España, que Campos et al.⁸ estiman en un 30%, no se incluyen, lo que infraestimaría el consumo real de España. Otra limitación a considerar, para los datos de ambos países, es el origen hospitalario de las cifras de resistencias antimicrobianas, frente al consumo reportado, que corresponde a atención primaria. No obstante, se sabe que la inadecuada utilización de antibióticos en atención primaria, donde se produce el 90% del consumo en humanos, está directamente relacionada con la aparición de resistencias en el ámbito hospitalario⁹.

El desarrollo de resistencias a un antibiótico, por parte de un agente bacteriano, es un proceso natural, que se ve acelerado por una exposición continua a éste, como refleja el caso de las fluoroquinolonas y cefalosporinas en España. Asimismo, la similitud estructural entre distintos subgrupos da lugar a resistencias cruzadas, lo que puede justificar la existencia en Dinamarca de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3^a y 4^a generación, semejantes en estructura a las penicilinas. Por otra parte, la importante presencia de *S. pneumoniae* resistente a macrólidos en España, podría explicarse por la elevada frecuencia de prescripción de estas sustancias en el ámbito hospitalario, por su acción antibiótica, inmunomoduladora y procinética.

La utilización extrahospitalaria de agentes CIA representa casi una cuarta parte del volumen total de antibióticos consumido en este ámbito, y no se aprecia una disminución en su uso durante los últimos años. Por ello se considera que estos datos reflejan una práctica prescriptora en España alejada de las recomendaciones de la OMS. Igualmente, la presencia de bacterias resistentes es importante. Por el contrario, los datos recogidos en Dinamarca son radicalmente diferentes. Este país, al igual que otros del norte de Europa, ha mostrado repetidamente un compromiso firme con el uso racional de antibióticos, y ha liderado, durante la última década, numerosas iniciativas de lucha contra las resistencias bacterianas, a nivel europeo o mundial, que parecen no haber impactado en exceso en España. En nuestro país, la venta de antibióticos sin receta en las farmacias o la automedicación por parte de la población son prácticas preocupantemente frecuentes¹⁰. Asimismo se ha

observado un bajo cumplimiento de las recomendaciones contenidas en las guías por parte de los prescriptores^{11,12}, hecho complicado de justificar. En primer lugar porque estos documentos ya han sido diseñados considerando las características particulares de la población a la que van dirigidas (prevalencia de enfermedades infecciosas, que parece no diferir de forma importante entre España y Dinamarca¹³, patrón de resistencias bacterianas, disponibilidad de diferentes presentaciones en el mercado, etc.). Segundo, podría pensarse que el uso de antibióticos CIA o de amplio espectro "fuera de las recomendaciones" es adecuado en pacientes con comorbilidades, complicaciones o recaídas. Sin embargo es difícil creer que estos pacientes sean la mayoría¹³.

Los hallazgos evidencian la necesidad de mejorar la utilización de antibióticos, especialmente de agentes CIA, en España. Para ello, es urgente un cambio de mentalidad y de actuación en nuestro entorno. La pérdida de efectividad de los antibióticos actuales tiene consecuencias graves, como el incremento de fracasos terapéuticos y complicaciones en el paciente infectado, estancias hospitalarias mayores, e importantes costes sanitarios¹. Las recomendaciones, por tanto, deben ser oídas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance; 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drug-resistance/documents/surveillancereport/en/> [consultada 26 Febrero 2015].
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1057-98.
3. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 2nd Revision; 2009. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf [consultada 5 Marzo 2015].
4. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (Suppl 6):vi3-12.
5. European Center for Disease Prevention and Control: European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net); 2015. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx> [consultada 27 Febrero 2015].
6. European Center for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net); 2015. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx [consultada 28 febrero 2015].
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. Oslo: World Health Organization; 2013.
8. Campos J, Ferech M, Lazaro E, De Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos; 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf> [consultada 16 Marzo 2015].
10. Zapata-Cachafeiro M, Gonzalez-Gonzalez C, Vaquez-Lago JM, Lopez-Vazquez P, Lopez-Duran A, Smyth E, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3156-60.
11. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria* 2010;42:28-35.
12. Ramos-Martinez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, Sanchez-Romero I, Millan-Santos I, Romero-Pizarro Y. Pronóstico de las infecciones urinarias con tratamiento antibiótico discordante. *Rev Clin Esp* 2010;210:545-9.
13. Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:409-11.

Carta al Director

Maria Pilar Ortega-García¹
Enrique Ortega-González²

Tratamiento libre de interferón de la infección por virus de la hepatitis C por manifestaciones extrahepáticas: vasculitis leucocitoclástica

¹Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Sr. Editor: la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se asocia a manifestaciones extrahepáticas que pueden llegar a ser graves. La vasculitis leucocitoclástica (VL) es una de ellas y clínicamente cursa con púrpura palpable y petequias normalmente en extremidades inferiores y con mononeuritis múltiple cuando además se afecta el vasa nervorum de los nervios periféricos de las extremidades inferiores¹. La carga viral del VHC juega un papel fundamental en el desarrollo de la VL y niveles altos de viremia se han asociado significativamente con la VL². El tratamiento antiviral, incluyendo interferón-alfa (IFN) y la eliminación de la carga viral, ha mejorado los síntomas de la vasculitis, pero el IFN también puede exacerbar la vasculitis o incluso en algunos casos provocarla, en forma de vasculitis neuropáticas por su efecto neurotóxico y antiangiogénico. Esto se ha descrito tanto para la vasculitis crioglobulinémica como no crioglobulinémica³ y también para la VL⁴. Por ello en pacientes con vasculitis relacionadas con la infección por el VHC deben buscarse alternativas antivirales que no incluyan IFN.

Mujer de 68 años diagnosticada de hepatopatía por VHC en 1995. Se trata de un virus con genotipo 1b con un grado de fibrosis F2 (7,5 Kpa, 1,1 IQR, 100% tasa de éxito) estimado por fibroscan. Desde 2008 presenta brotes episódicos de púrpura palpable en miembros inferiores. Ante la sospecha de vasculitis se determinó la presencia de autoanticuerpos, siendo negativos los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) y positivos los anticuerpos antinucleares (ANA). La presencia de crioaglutininas y crioglobulinas también fue negativa. El estudio histológico de una de las lesiones de púrpura de las piernas permitió el diagnóstico de VL. Desde 2010 la paciente presenta además sintomatología neuropática: mononeuritis múltiple sensitiva desde 2010 y

motora desde 2014 en miembro inferior derecho. Se le realizó en octubre de 2014 una biopsia del nervio sural con hallazgo de neuritis con infiltrado inflamatorio.

En septiembre de 2014 la paciente ingresó por fiebre que tras descartarse una infección activa, se atribuyó a su proceso autoinmune por lo que se inició tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona.

En octubre de 2014 ingresó para la realización de plasmaféresis pautada por Neurología que se complicó con hemotorax masivo, hematoma pleural paramediastínico superior derecho sin sangrado activo e hidroneumotorax derecho libre serohemático.

En noviembre de 2014 ingresó de nuevo por proceso febril, derrame pleural derecho posiblemente por trombosis de la vena subclavia derecha y afección renal con proteinuria. Al ingreso la paciente presentaba púrpura generalizada de predominio en miembros inferiores, edema con fóvea en miembros inferiores en región dorsal y perimaleolar, pie equino en miembro inferior derecho que conservaba fuerza en región plantar y 2/3 en flexión dorsal, pérdida de sensibilidad superficial perimaleolar inferior y pérdida de fuerza en mano derecha, sin alteración de la sensibilidad.

Se confirmó una infección por *Escherichia coli* en orina con bacteriemia asociada (hemocultivo positivo) que se resolvió con tratamiento antibiótico dirigido y se inició tratamiento con acenocumarol por la sospecha de trombosis de la vena subclavia.

Durante el ingreso se produjeron varias complicaciones que prolongaron la estancia hospitalaria a 48 días: infección respiratoria nosocomial tras resolverse la infección del motivo de ingreso; descompensación hiperglucémica por el tratamiento esteroideo; insuficiencia respiratoria multifactorial; clínica sugerente de pericarditis.

Antes del ingreso de noviembre la carga viral del VHC era de 5.000.000 UI/mL, tras 43 días de ingreso se había incrementado a 15.900.000 UI/mL (figura 1). Ante la mala evolución de

Correspondencia:
Maria Pilar Ortega García
Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Av/Tres Cruces nº2 46014 Valencia
Tfno.: 963131855
E-mail: ortega_mpi@gva.es

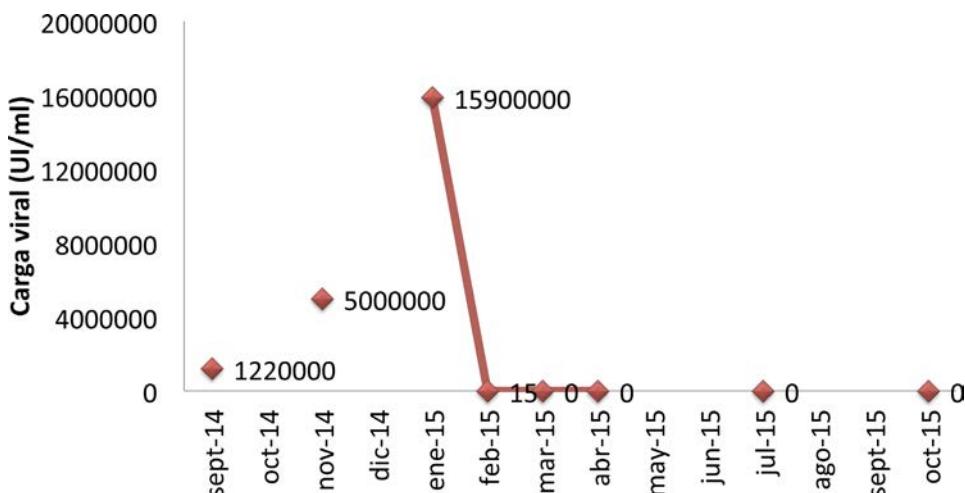


Figura 1

Evolución de la carga viral antes y durante el tratamiento antiviral. RVS
12 y 24 semanas

la paciente y la persistencia de la sintomatología neurológica se decidió iniciar tratamiento para la hepatitis C. La paciente era NAIIVE porque la vasculitis contraindicaba el uso de IFN. Al estar ya disponibles terapias libres de IFN se propuso tratamiento con sofosbuvir 400 mg/día y simeprevir 150 mg/día durante 12 semanas, que era la única pauta libre de IFN comercializada en España en ese momento.

En el momento de la propuesta de dicho tratamiento, en la Comunidad Valenciana el tratamiento de la hepatitis C con antivirales directos requería de la autorización previa de la Consejería de Sanidad dentro del Programa de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (PAISE). Dentro de este programa existe un Subcomité Especializado de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (SAISE) de antivirales para la hepatitis C, que eran los responsables de autorizar las prescripciones. La prescripción se realizaba de forma telemática en un formulario que requería de la firma médica, del Servicio de Farmacia y de la Gerencia del hospital.

Estos trámites se realizaron con la paciente del caso y el día 44 de ingreso pudo iniciar tratamiento con sofosbuvir y simeprevir. El tratamiento fue bien tolerado y coincidió con una mejoría del estado general de la paciente que permitió el alta 5 días después. Junto con el tratamiento antiviral se redujo la dosis de corticoides hasta suspender sin que se produjera un empeoramiento de las manifestaciones vasculíticas. A las 4 semanas de tratamiento antiviral la carga viral era inferior a 15 UI/ml (1,18 lgC/mL) y a las 8 y 12 semanas indetectable. Se ha alcanzado respuesta viral sostenida a las 12 y 24 semanas de finalizar el tratamiento (figura 1).

El ensayo clínico COSMOS⁵ en pacientes infectados por genotipo 1 del VHC (F0-F2 y F3-F4) encuentra tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con sofosbuvir, simeprevir+ribavirina 12 o 24 semanas, siempre superior al 90%, sin diferencias en función del geno/subtipo del VHC y del polimorfismo basal Q80K. En base a es-

tos resultados, las guías europeas de la European Association for the Study of Liver (EASL) del 2014⁶ recomendaban el uso de simeprevir y sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes genotipo 1. Del mismo modo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en sus Informes de Posicionamiento Terapéutico⁷, sitúa el uso de simeprevir con sofosbuvir +/- ribavirina durante 12 semanas, como alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con IFN y existe una necesidad de tratamiento urgente. En el momento en que la paciente inició tratamiento las opciones terapéuticas comercializadas en España eran sofosbuvir y simeprevir y por eso se eligió este tratamiento. Más tarde se publicó la "Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"⁸, el documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C⁹ de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, las nuevas guías europeas de la EASL¹⁰, la actualización del documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C¹¹ y las guías de la AASLD-IDSA¹². En todos estos documentos se sigue recomendando el uso de sofosbuvir+simeprevir en pacientes con genotipo 1b, NAIIVE y no cirróticos, aunque también otras pautas como sofosbuvir-ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir y sofosbuvir+daclatasvir, comercializadas en España en abril de 2015. Ni las guías ni el plan estratégico nacional son estrictos recomendando una pauta sobre otras, aunque en el momento actual y para la paciente del caso se hubiera podido elegir una pauta con sofosbuvir-ledipasvir o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir, no tanto sofosbuvir+daclatasvir que se reserva más para genotipo 3. El papel del PAISE ha sido controvertido, ya que al principio era percibido más como una barrera a la prescripción que como una herramienta para la mejora de los resultados de salud y equidad de acceso de los medicamentos de alto impacto sanitario/económico. Tras la publicación del plan estratégico nacional se incorporaron sus recomendaciones

y se agilizaron los trámites con la informatización de la prescripción y sólo teniendo que evaluar el SAISE los tratamientos en pacientes F0-F1 o de más de 12 semanas.

La paciente en la actualidad permanece con carga viral indetectable, habiéndose alcanzado la respuesta viral sostenida a las 12 y 24 semanas.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Chopra S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection (last updated: Dec 02, 2013). UpToDate® [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/extrahepatic-manifestations-of-hepatitis-c-virus-infection?source=machineLearning&search=vasculitis+leucocitocl%C3%A1stica&selectedTitle=4~150§ionRank=1&anchor=H5758040#H19109716..>
2. El-Darouti MA, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Eissa AM, Abdel-Halim MR, Fawzi MM et al. Leukocytoclastic vasculitis and necrolytic acral erythema in patients with hepatitis C infection: do viral load and viral genotype play a role?. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):259-65.
3. Beuthien W, Mellinghoff HU, Kempis Jv. Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24(5):507-15.
4. Adisen E, Dizbay M, Hizel K, Ilter N. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:60-2.
5. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A. Simeprevir PLUS sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384(9956):1756-65.
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). AEMPS. 20 de noviembre de 2014 [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
8. Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2015. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/a77478e2a1147600cb9979b5992281cb.pdf>
9. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (AEEH). 12 de abril de 2015 [consultado 8-05-2015]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 [consultado 8-05-2015]. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
11. Documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: http://seimc.org/contenidos/grupos-deestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC_actualizaciJun2015.pdf
12. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD-IDSA. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>

Letter to the editor

Fabio Miglietta¹
Claudio Palumbo¹
Maria Pizzolante¹
Maria Letizia Faneschi¹
Marco Cucurachi²
Luciano Velardi³
Giambattista Lobreglio⁴

A rare case of *Saprochaete capitata* fungemia in a critical ill patient without hematologic and oncological disorders

¹Laboratory of Microbiology, Vito Fazzi Regional Hospital, Lecce, Italy.

²Anesthesiology Unit, Vito Fazzi Regional Hospital, Lecce, Italy.

³Istituto di Nanotecnologia, CNR-NANOTEC, Bari, Italy.

⁴Laboratory of Clinical Pathology, Vito Fazzi Regional Hospital, Lecce, Italy.

Sir,

Increasingly, invasive fungal infections (IFI) are occurring in non-neutropenic patients treated in Intensive Care Unit (ICU)¹. The majority of fungal infections in ICU is due to *Candida* species whereas fungemias due to filamentous or yeast-like fungi have rarely been encountered in the intensive care settings. Invasive geotrichosis has been reported exclusively in patients that showed signs of severe immunodeficiency, particularly those affected by hematological malignancies². We describe a rare case of *Saprochaete capitata* fungemia preceded by RSV community-acquired pneumonia with secondary lung infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. This patient showed no signs of immunosuppression at the time of hospital admission; medical record and cell blood count test did not disclose any hematologic and oncological disorder; HIV, HBV and HCV tests resulted also negative. A previously healthy 60 year-old man was admitted to our hospital in May 2014 because of dry cough, fever (37.3°C), wheezing and rare signs of dyspnea. The laboratory data on hospital admission included white blood-cells count (WBC) of $12.2 \times 10^9/\text{L}$ with a differential of 39.6% neutrophils, 55.1% lymphocytes, 4.5% monocytes, 0.6 % eosinophils, 0.2% basophils, C-Reactive protein of 12.1 mg/L (reference < 10 mg/L) and Procalcitonin < 0.05 ng/mL (reference < 0.05 ng/ml). At admission, he resulted positive for IgM class antibodies anti-Respiratory Syncytial Virus; RSV infections was, at a later stage, confirmed through Real-time RT-PCR assay from bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in absence of other microbial isolates from BAL culture. For worsening of dyspnea, the patient was transferred in ICU. Chest computed tomography (CT) scan performed on day +7 showed small mediastinal lymph nodes and bilateral subpleural areas of airspace opacity

with air bronchograms. A supportive therapy with the administration of antipyretics and intravenous fluids was performed, with an empirical antibiotic treatment with clarithromycin (for 5 days) to prevent possible secondary bacterial infections. In the first week of ICU hospitalization, the patient showed an initial improvement of the clinical picture and hemogasanalysis parameters and a reduction of fever and WBC count. Unfortunately at day +12, he showed increasing signs of respiratory failure and fever (38.7°C) as well as a cough with purulent sputum and pleuritic chest pain. Physical examination indicated a blood pressure of 110/70 mm Hg with a respiratory rate of 29 breaths/min.

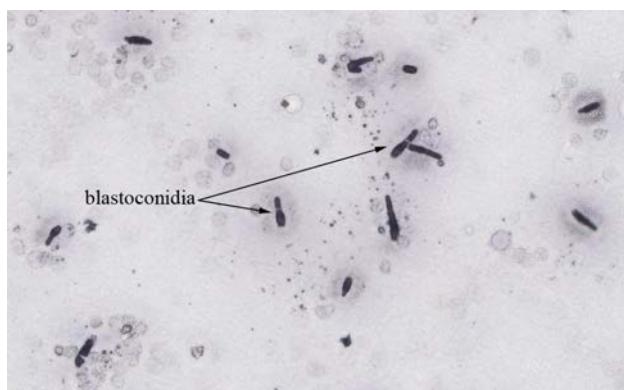
A *P. aeruginosa* ESBL producing strain (according to EUCAST criteria) was isolated on day +13 from a purulent sputum with 10^6 colony forming units/mL in absence of other microbial isolates in the lower respiratory tract. The sputum gram stain showed numerous neutrophils with intra and extra-cellular gram-negative rods suggestive of *P. aeruginosa*. Antimicrobial therapy with ciprofloxacin and imipenem was started. In the following week his condition rapidly deteriorated leading to the definition of severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) according to the Berlin definition³, moreover hemogasanalysis parameters confirmed a significant worsening of the respiratory functions. For these reasons, the patient was intubated and connected to the automatic respiratory system and subsequently to extracorporeal membrane oxygenation treatment (ECMO). A new chest CT scan showed the presence of pneumomediastinum, right pneumothorax with worsening of the areas of parenchymal consolidation. In absence of improvements in the pulmonary framework, antimicrobial therapy was modified using meropenem and colistin in aerosol. At day +26, abdominal ultrasound showed the appearance of consolidations, absent at the time of hospital admission, in the liver parenchima. In the following 48 hours β -D-Glucan of 97 pg/mL (reference < 60 pg/mL) was detected and *S. capitata* was isolated in two blood cultures (figure 1).

Furthermore serum alkaline phosphatase went from 88 U/L

Correspondence:
Fabio Miglietta:
83, Montegrappa Street, 73018, Squinzano, Lecce, Italy.
Tel. +39 3492548568
Fax. +39 0832782033
E-mail: miglietta_fabio@yahoo.it

Table 1**Susceptibility testing for *S. capitata* isolate.**

Antifungal agent tested	MIC (mg/L)
Amphotericin B	0.25
Micafungin	8
Caspofungin	8
Anidulafungin	4
5-Fluorocytosine	0.06
Posaconazole	0.25
Voriconazole	0.12
Itraconazole	0.25
Fluconazole	8

**Figure 1**

Microscopy of isolated *S. capitata* from Sabouraud dextrose agar visualized by Gram stain technique, 40x objective.

(day 25th) to 266 U/L (day 27th) (reference 40 – 130 U/L) while total bilirubin increased from 8.2 mg/dL (day 25th) to 17.06 mg/dL (day 27th) (reference < 1.25 mg/dL). At day +30, empiric antifungal therapy with caspofungin, begun the previous day, was replaced by combination treatment with liposomal amphotericin B and flucytosine according to MIC's information (table 1), in addition to colistin and meropenem.

In the days that followed the patient's conditions remained still severe. The clinical picture worsened dramatically at day +40 with neutropenia, signs of multiple organ failure and hypotension refractory to inotropic treatments leading to the patient death (at day +41).

Fungal isolate from blood cultures was plated on Sabouraud dextrose agar, incubated at 35°C for 24 h and identified by using Maldi-TOF analysis (Bruker Daltonik Maldi Biotyper, Germany). Molecular identification was performed by amplification and sequencing of the ITS1 region of ribosomal DNA using universal fungal primers ITS1 and ITS4. DNA extraction was carried out by NucliSens easyMAG platform (bioMérieux,

France) following manufacturer instructions. Hotstart Taq Master Mix Kit (Qiagen, Hilden, Germany) and universal fungal primers ITS1 and ITS4 were used for ITS region amplification as previously described⁴. PCR products were sequenced by ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA). Species identification was performed using the Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>). The sequence of the 416-bp (ITS1 region) yielded a match of 100% with more than two sequences identified as *Dipodascus capitatus*. These included JN573270 and AF455443. Susceptibility testing was performed by colorimetric microdilution (Trek Diagnostic System, UK).

Bacterial superinfections RSV-related have been often described in children, furthermore Falsey et al.⁵ affirmed that 11% to 30% of RSV-infected older patients may have evidence of mixed viral-bacterial infection. Van Ewijk et al.⁶ studied the influence of RSV infection on adherence of *P. aeruginosa* to IB3-1, HEp-2, and A549 epithelial cell monolayers *in vitro*. RSV infection of epithelial cells as well as simultaneous addition of RSV and *P. aeruginosa* to non-infected cells both strongly enhanced the pseudomonad adherence to epithelial cells. A clinical setting of severe pneumonia with the connection to the automatic respiratory system and subsequently to ECMO could open the way to systemic geotrichosis together with the prolonged antibiotic therapies performed. It is important to point out that these risk factors are common to most patients hospitalized in ICU, therefore systemic geotrichosis may represent a risk for critical patients, especially in geographical areas, such as Italy or Spain² in which this rare pathogen is endemic. The route of fungal infection was not clear; our patient showed no evidence of skin lesions ascribable to this fungus, moreover *S. capitata* was not isolated from urinary or respiratory tract. The appearance of consolidations in the liver parenchima made it possible to presume that the invasive fungal infection departed from gastrointestinal tract. The suspicion of liver involvement seems to be confirmed by the significant increases in serum alkaline phosphatase and bilirubin at the time of blood culture positivization, as previously described⁷. In the case series of Martino et al.⁸, which represents the largest series of patients with probable or definite invasive infection with *S. capitata*, the heterogeneity of drug combinations used did not allow, for any evidence-based, suggestions about the drugs of choice for treating this infection. No clinical breakpoints values are available for *S. capitata*, furthermore *in vitro* antifungal susceptibility findings are sometimes contradictory to those observed in the clinical practice⁹. Based on *Candida* species breakpoints, *S. capitata* seems poorly susceptible or even resistant to echinocandins; on the contrary, MIC levels for amphotericin B, voriconazole and posaconazole often fall in the susceptibility range. Clinical experience suggests that amphotericin B is the most effective treatment and most experts currently recommend this agent, alone or in combination with another drug¹⁰. In this case, the patient was unsuccessfully treated with liposomal amphotericin B and flucytosine despite their *in vitro* susceptibility.

ACKNOWLEDGEMENTS

This paper has not been presented in any congress. The authors thanks the Institute of Microbiology, Catholic University of the Sacred Heart (Rome, Italy) for technical support. Dedicated to Dr. Mina Folletto now away from here.

FUNDING

None

TRANSPARENCY DECLARATIONS

None to declare

REFERENCES

1. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis.* 2006; 10:6:21.
2. Miglietta F, Vella A, Faneschi ML, Lobreglio G, Rizzo A, Palumbo C, et al. *Geotrichum capitatum* septicaemia in a haematological patient after acute myeloid leukaemia relapse: identification using MALDI-TOF mass spectrometry and review of the literature. *Infez Med* 2015; 23:161-7.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
4. White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, eds. *PCR protocols—a guide to methods and applications*. San Diego: Academic Press. 315–22, 1990.
5. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006; 42:518-24.
6. Van Ewijk BE, Wolfs TF, Aerts PC, Van Kessel KP, Fleer A, Kimpen JL, et al. RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res* 2007; 61:398-403.
7. Amft N, Miadonna A, Viviani MA, Tedeschi A. Disseminated *Geotrichum capitatum* infection with predominant liver involvement in a patient with non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1996; 81:352-5.
8. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomás JF, de la Cámara R, Vázquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 335-41.
9. García-Ruiz JC, López-Soria L, Olazábal I, Amutio E, Arrieta-Aguirre I, Velasco-Benito V, et al. Invasive infections caused by *Saprochaete capitata* in patients with haematological malignancies: Report of five cases and review of the antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30: 248-55.
10. Chittick P, Palavecino EL, Delashmitt B, Evans J, Peacock JE Jr. Case of fatal *Blastoschizomyces capitatus* infection occurring in a patient receiving empiric micafungin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5306-7.

Carta al Director

Alba Ibañez¹
Guillermo Guhl²
José Antonio Cortés³
Francisco Javier Candel⁴

Úlcera palmar en una paciente esplenectomizada

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

²Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁴Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

Sr. Editor: en las deficiencias de la inmunidad humoral es frecuente el desarrollo de infecciones por bacterias encapsuladas y con menos frecuencia, por enterovirus y parásitos. La mayor parte de las infecciones en esplenectomizados se producen en los dos primeros años tras la extirpación del bazo, aunque el riesgo está presente durante toda la vida¹; de hecho se han documentado infecciones fulminantes más de 20 años tras la esplenectomía, incluso con más frecuencia en algunas series entre los 10 y 40 años². La mayoría de las infecciones se debe a bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*³. Aunque la frecuencia de estas infecciones varía según las distintas series, la sepsis neumocócica es la más importante, llegando a ser mortal en un 60% de los casos⁴⁻⁵. La infección por *H. influenzae*, menos frecuente, cobra mayor protagonismo en el ámbito pediátrico⁶. También existe una mayor predisposición a infecciones por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2 bacillus, asociada a contacto con perros), *Babesia* sp o *Plasmodium* sp⁷⁻⁹.

Presentamos el caso de una mujer de 53 años, enfermera de hospital, sometida a esplenectomía post-traumática hace más de 20 años, sin otros antecedentes personales de interés, que presentaba lesión ulcerosa única, dolorosa y exudativa, en cara palmar de la mano derecha (figura 1A). La lesión se inició como una pápula pruriginosa de pequeño tamaño. Unas 24-48 horas más tarde, la lesión comenzó a aumentar de tamaño con distribución centrífuga, ulcerándose en el centro con un fondo purulento (figura 1B). No refería traumatismo ni punción en la zona con anterioridad a la aparición de la lesión. Tampoco refería antecedentes epidemiológicos de contacto con ganado que pudiesen hacer sospechar una zoonosis por *Bacillus*

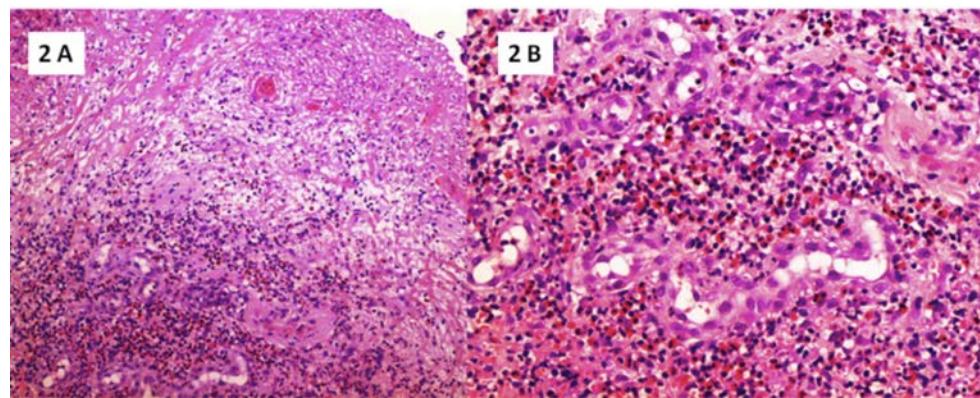
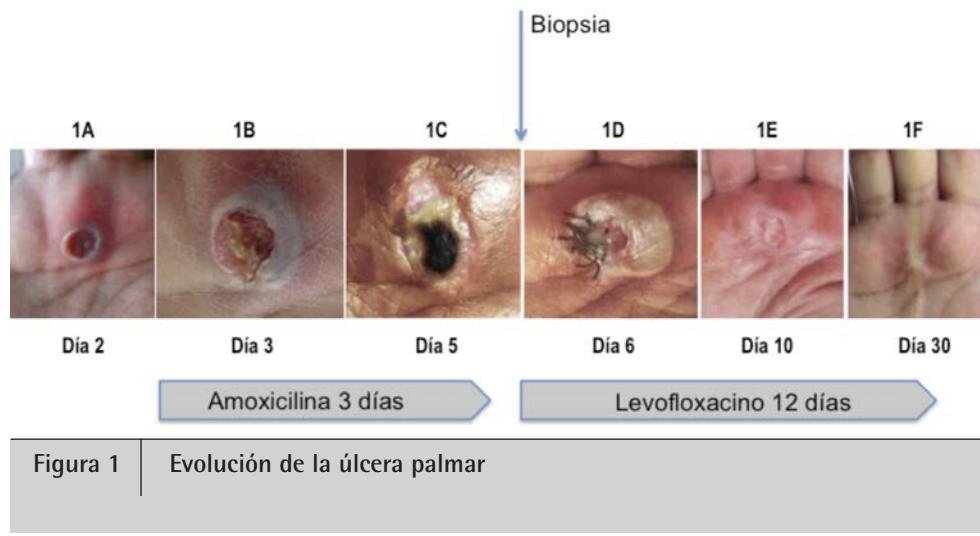
anthracis o *Poxviridae* (nódulo de los ordeñadores). La paciente presentó además fiebre durante esas 48 horas, manteniendo buen estado general. Tras consultar a su médico de atención primaria, éste le recomendó tratamiento con amoxicilina, sin experimentar mejoría y presentando un aumento progresivo del tamaño de la úlcera (figura 1C).

Los estudios de laboratorio solo revelaban una discreta reacción inflamatoria sistémica con leucocitosis de 11400 sin desviación izquierda y PCR de 0,64 mg/dl, sin otras alteraciones. Se practicó biopsia cutánea en quirófano (figura 1D) y se inició antibioterapia empírica con Levofloxacino 500 mg cada 12 horas. Paralelamente se completó estudio con un perfil proteico-calórico, un proteinograma con niveles de inmunoglobulinas (Ig A, M, G y E) y fracciones del complemento (C3 y C4), todos ellos en rango de la normalidad. Los anticuerpos anti-nucleares fueron negativos, así como la serología frente a VIH.

Se enviaron fragmentos de la biopsia a Microbiología Clínica y a Anatomía Patológica. El estudio histopatológico mostró un infiltrado inflamatorio agudo y tejido de granulación (figura 2A). Se observó un predominio de eosinófilos (figura 2B), sugiriendo como posible origen de la lesión una picadura de insecto. También se realizó tinción de PAS sin encontrarse microorganismos. Se descartó *Leishmania* sp. en la tinción Giemsa. El cultivo de la pieza de biopsia cutánea descartó la presencia de hongos y micobacterias, sin embargo se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, identificada mediante MALDI-TOF (Bruker Diagnostic) con un score de 2,1. Se analizó la sensibilidad de la cepa mediante el sistema automatizado Vitek (Biomerieux) siendo sensible a ciprofloxacino (CMI < 0,25 mg/L) y levofloxacino (CMI 0,5 mg/L), a ceftazidima (CMI = 2 mg/L) y cefepima (CMI < 1 mg/L), a imipenem (CMI < 0,25 mg/L), a piperacilina-tazobactam (CMI 8 mg/L). Era resistente a trimetroprim-sulfametoaxazol (CMI > 32 mg/L); ampicilina-sulbactam (CMI > 32 mg/L) y a fosfomicina (CMI > 256 mg/L). El aislamiento de *Pseudomonas* sp y la morfología de la lesión nos orientó al diagnóstico de un *ectema gangrenoso*¹⁰. Se completó el tratamiento antimicrobiano con levofloxacino vía oral

Correspondencia:

Alba Ibáñez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense.
Avda Doctor Martín Lagos s/n. 28040. Madrid.
E-mail: alf.mir@live.com



durante 7 días y cada 24 horas durante otros 5 con buena evolución clínica (figuras 1E y 1F), manteniendo un seguimiento estricto de la lesión por los Servicios de Dermatología y Microbiología Clínica.

La entidad clínica más importante con la que realizar el diagnóstico diferencial es el *pioderma gangrenoso*¹¹. La presentación más común es una pápula inflamatoria o una pústula que progresiona a una úlcera dolorosa, con margen violáceo y base purulenta. Puede presentarse inicialmente como una lesión bulliosa, exofítica, o extracutánea. La progresión suele ser rápida y es frecuente la disociación del dolor con el aspecto de la úlcera, siendo característicamente mayor de lo esperado. La profundidad de la úlcera es variable pero puede alcanzar tejido subcutáneo y la fascia. Es más común en extremidades inferiores y en el tronco, aunque puede presentarse en cualquier otra zona. Puede aparecer fiebre y puede ocurrir a cualquier edad aunque presenta un pico de incidencia entre los 40-60 años, y un discreto predominio en el sexo femenino. Más de la mitad de los pacientes presentan además una enfermedad sistémica subyacente, siendo las más frecuentes las inflamato-

rias sistémicas, las enfermedades hematológicas y la artritis. Es típica la mejoría del cuadro con la administración de corticoides sistémicos. Sin embargo, aunque la presentación clínica era característica, (úlcera inflamatoria, dolorosa y de rápida evolución); el cultivo de *P aeruginosa* y la curación de la lesión con el tratamiento antibiótico y en ausencia de esteroides descartó esta opción diagnóstica¹².

El *ectima gangrenoso* es una lesión cutánea resultante de la invasión bacteriana perivascular en la media y la adventicia de arterias y venas, que causa de forma secundaria una necrosis isquémica de la zona afecta¹³. La lesión característica evoluciona desde un nódulo, una pústula o vesícula hacia una ulceración necrótica, con una rápida evolución en 12-18 horas. Se produce una úlcera que se extiende por la epidermis y profundiza a la dermis, con un área central necrótica y con borde violáceo, muy similar a la que presentaba nuestra paciente (figura 1). Entre los agentes causales se encuentran bacterias (*Pseudomonas spp*, *Aeromonas spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Citrobacter spp*, *Staphylococcus aureus* y micobacterias atípicas), virus y hongos (*Fusarium spp*)¹⁴. La presencia de ec-

timia gangrenoso con frecuencia se asocia a cuadros de sepsis y bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes inmunocomprometidos (neutropénicos, en tratamiento inmuno-modulador, VIH...), diabéticos y malnutridos; aunque también se han descrito en infecciones locales tras transgresión de la barrera cutánea sin presencia de bacteriemia¹⁵. De forma excepcional se ha descrito ectima gangrenoso en áreas cutáneas localizadas de pacientes inmunocompetentes, evidenciándose con posterioridad en algunos de ellos un proceso oculto^{16,17}.

Presentamos por tanto un ectima gangrenoso por *P. aeruginosa* sin enfermedad hematológica de base, en la que los únicos factores de predisposición fueron la esplenectomía y el hecho de ser enfermera en activo, situación que pudiera facilitar la exposición a microorganismos de ámbito nosocomial¹⁸. El predominio eosinofílico en la histología así como el inicio del cuadro con una lesión habonosa pruriginosa, sugieren la posibilidad de una picadura de insecto como lesión inicial¹⁹, con posterior contaminación por rascado y desarrollo del ectima gangrenoso.

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982; 248:2279.
- Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991; 78:716.
- Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome - review study. *Int J Surg* 2014; 12(12):1314-6.
- Gopal V, Bisno AL. Fulminant pneumococcal infections in 'normal' asplenic hosts. *Arch Intern Med* 1977; 137:1526.
- Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006; 119:276.
- Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990; 88(5N):33N-42N.
- Sawmiller CJ, Dudrick SJ, Hamzi M. Postsplenectomy *Capnocytophaga canimorsus* sepsis presenting as an acute abdomen. *Arch Surg* 1998; 133:1362.
- Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS. Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am J Med* 1984; 76:696.
- Demar M, Legrand E, Hommel D, et al. Plasmodium falciparum malaria in splenectomized patients: two case reports in French Guiana and a literature review. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71:290.
- Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:302.
- Binus AM, Qureshi AA, Livw, Whinter Field LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1244.
- Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:302.
- Binus AM, Qureshi AA, Livw, Whinter Field LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1244.
- and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1244.
- Chang AY, Carlos CA, Schuster M, Xu X, Rosenbach M. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2012 Aug;90(2):67-9.
- Khan MO, Montecalvo MA, Davis I, Wormser GP. Ecthyma gangrenosum in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 2000;66(2):121-3.
- Zomorodi A, MD; Wald ER. Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. *Pediatric Infect Dis J* 2002; 21:1161-4.
- Mouna K, Akkari H, Faten H, Yosra K, Hichem B, Maha M et al. Gangrenosum Caused by *Escherichia coli* in a Previously Healthy Girl. *Pediatric Dermato* 2015;32(4):e179-80.
- Misago N, Okwa T, Tanaka M, Narisawa Y. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) and an insect bite-like reaction in a patient with non-Hodgkin B cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3):422-3.
- Ozden MG, Yildiz L, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Is it really possible to differentiate insect bite-like reaction and nodular variant of eosinophilic cellulitis in a healthy person? *Eur J Dermatol* 2009;19(6):635-6.

Carta al Director

Maria Pilar Ortega-García¹
Vicente Abril-López de
Medrano²
Concepción Gimeno-
Cardona³

Cambio en la dosificación de colistimato sódico en el paciente crítico

¹Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

³Servicio de Microbiología Clínica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Sr. Editor: las bacterias gramnegativas multirresistentes constituyen un grave problema emergente en nuestro entorno y la optimización terapéutica se torna fundamental, especialmente en el paciente crítico. La colistina es un antibiótico de la familia de las polimixinas activo frente a bacterias gram negativas. Debido a la antigüedad del fármaco y al largo periodo en desuso, la evidencia científica disponible sobre eficacia, seguridad y farmacocinética es escasa¹⁻². Se comercializó en España como medicamento de uso intravenoso en forma de colistimato sódico (CMS), que es un profármaco inactivo de la colistina. La conversión sistémica es baja, 7-16%, y se debe a que el aclaramiento de CMS a colistina es menor que el aclaramiento renal de CMS, que es del 60%. Esto es especialmente relevante en pacientes con función renal normal, en cambio a menor aclaramiento de creatinina (ClCr) menor aclaramiento renal de CMS y por tanto, una parte mayor del CMS se convierte en colistina¹. Los datos de los últimos estudios observacionales publicados ponen de manifiesto la utilidad de CMS como terapia de rescate frente a microorganismos multirresistentes y una menor incidencia de nefro y neurotoxicidad respecto a los estudios iniciales², así como que la dosis recomendada en ficha técnica es infraterapéutica porque no permite alcanzar un área bajo la curva (AUC) suficiente¹. Con todas estas incertidumbres se planteó desde la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica (ClyPA) la necesidad de revisar las últimas evidencias sobre dosificación de colistina-CMS.

Colistina es un antibiótico bactericida concentración-dependiente, por lo que el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) más predictivo de actividad bactericida y por tanto de efectividad es el AUC/CMI. En modelos murinos de infección muscular y pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*

y *Acinetobacter baumannii* se requería un $AUC_{0-24h}/CMI = 60^1$. Teniendo en cuenta que CMS se usa para el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos multirresistentes con CMI para colistina de alrededor de 1 mg/L, se debería alcanzar un $AUC_{0-24h} = 60 \text{ mg} \times \text{h/L}$. Para ello es necesario alcanzar una concentración plasmática media en estado estacionario de como mínimo 2,5 mg/L, aunque en algunos casos podría ser necesario alcanzar los 4 mg/L³. Con estas premisas se realizó un estudio de farmacocinética poblacional de CMS y colistina en pacientes críticos que propuso unas fórmulas para el cálculo de dosis de CMS. El ClCr es la variable clave para calcular la dosis de mantenimiento, sin embargo la dosis de choque depende del peso³. Con los datos de este estudio se consensuó en la ClyPA una recomendación de dosificación de CMS en pacientes críticos que se muestra en la figura 1 y que se puso en marcha el mes de mayo de 2015.

Se ha evaluado la efectividad y seguridad del uso de altas dosis de colistina en pacientes críticos con infecciones por microorganismos gram negativos sensibles. Dosis de choque de 9 millones y dosis de mantenimiento de 4,5 millones cada 12 horas de CMS alcanzaron un 82,1% (23/28) de curación clínica y 17,8% (5/28) pacientes presentaron deterioro de la función renal que requirió reducción de la dosis, pero no suspensión, y que fue reversible tras la retirada del CMS⁴.

La dosis de choque y las dosis altas de mantenimiento cada 12 horas son muy importantes para alcanzar la curación clínica ya que aumentan las concentraciones pico, necesarias para alcanzar $AUC_{0-24h}/CMI > 60$, y disminuyen los valles que podrían estar relacionados con la nefotoxicidad como sucede con los aminoglucósidos. Un estudio farmacocinético reciente encuentra que mayores dosis con mayor ampliación del intervalo aumentan la exposición a CMS permitiendo alcanzar un AUC_{0-24h}/CMI por encima de 60⁵.

Una reciente revisión recoge todos estos datos y concluye en la necesidad de usar dosis de choque, de ajustar la dosis de mantenimiento según la función renal o si el paciente es-

Correspondencia:
Maria Pilar Ortega García
Servicio de Farmacia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Av/Tres Cruces nº2 46014 Valencia
Teléfono: 963131855
E-mail: ortega_mpi@gva.es

- En pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes pero sensibles a colistina se deben usar dosis altas divididas en 2 dosis diarias, con una dosis de choque previamente, además de combinar el CMS con otros antibióticos. La equivalencia entre colistina y CMS es 30 mg CB = 80 mg CMS = 1 millón UI CMS.

- Dosis de choque: CMS (millones UI)

$$\frac{\text{Css} \times 2 \times \text{peso}}{30}$$

Css: concentración plasmática objetivo de colistina en estado estacionario. Depende de la CMI, de la gravedad y de la localización de la infección y oscila entre 2,5-4 mg/L.

Peso (kg): usar el valor más bajo del peso real o del ideal

De forma estándar la dosis de choque puede ser 9 millones. Nunca se deben superar los 10 millones UI de CMS.

- Dosis de mantenimiento: A las 24 de la dosis de choque. CMS (millones UI)

$$\frac{\text{ClCr} (\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2) + 30}{30}$$

Esta dosis se reparte en 2 dosis diarias si ClCr < 10 mL/min/1,73m² o 2-3 dosis diarias si ClCr ≥ 10 mL/min/1,73 m². Este cálculo se puede simplificar asumiendo para un adulto de unos 70 kg con función renal normal una dosis de 4,5 millones cada 12 horas. Se recomienda mantener el criterio de utilizar como máximo 10 millones UI de CMS/día.

- En pacientes en hemodiálisis la dosis de choque es la misma, 9 millones UI y la dosis de mantenimiento 1-1,5 millones UI cada 12 horas. Los días de HD se deberá suplementar con el 50% de la dosis diaria de mantenimiento calculada, si la dosis de CMS se inicia una hora antes de finalizar la HD o con un 30% de la dosis de mantenimiento si la dosis de CMS se administra tras haber finalizado la HD.

- En pacientes con técnicas continuas de reemplazo renal la dosis de CMS es la misma que en pacientes con función renal normal.

Figura 1

Recomendación de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica para la dosificación de colistimato sódico (CMS) en pacientes críticos

tá sometido a técnicas de reemplazo renal y la necesidad de combinar con otros antibióticos en infecciones producidas por microorganismos con CMI > 1 mg/L o cuando el inóculo es muy grande o la infección afecta a tejidos profundos (pulmón), especialmente en pacientes con buena función renal, haciendo hincapié en que a pesar de los estudios más recientes aún quedan preguntas importantes que resolver como por ejemplo el efecto sinérgico de las combinaciones⁶.

La implementación de protocolos de uso adecuado de colistina nos parece crucial para conseguir el éxito terapéutico y evitar el desarrollo de resistencias.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin – back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11(5): 464–9.
2. Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2011; 29(4):287–96.

3. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3284.
4. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Luigia Spada M, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12):1720–6.
5. Luque S, Grau S, Valle M, Sorlí L, Horcajada JP, Segura C, et al. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistimethate sodium (CMS) and colistin between three different CMS dosage regimens in a critically ill patient infected by a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:178–81.
6. Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: How should it be dosed for the critically ill?. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:126–35.



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



Available on the
App Store

<http://itunes.apple.com/pt/app/recomendaciones-ifis-seq/id508339029?l=es&ls=1&mt=8>