

A large, stylized white letter 'Q' logo, which is the primary branding element for the journal. It is positioned in the upper left corner of the cover.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 30

Número 3

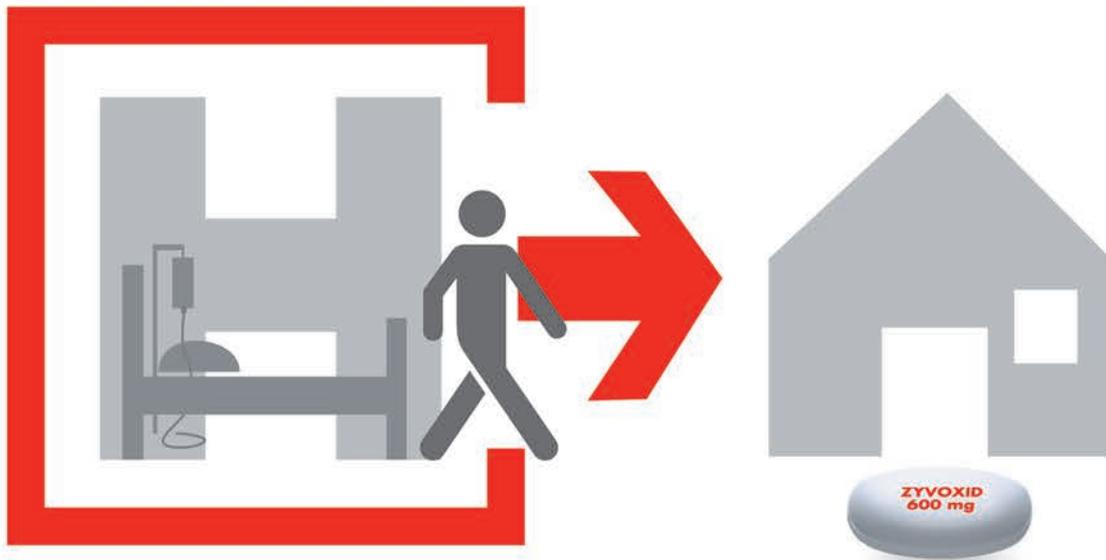
Junio 2017

Páginas: 169 - 244



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera



La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID®

(linezolid)

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

Comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. *Granulado para suspensión oral:* Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. *Solución para perfusión:* Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** *Comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. *Granulado para suspensión oral:* Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. *Polvero para solución para perfusión:* Solución para perfusión. Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en la comunidad. Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas. **Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Posología y forma de administración:** Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%. **Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:** La duración del tratamiento depende del microorganismo, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente. Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, $Cl_{cr} < 30$ ml/min):** No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciben dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada. Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. **Vía de administración oral:** Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión reconstituída (es decir, seis cucharadas de 5 ml) corresponden a una dosis de 600 mg. **Vía de administración intravenosa:** La solución para perfusión se debe administrar durante un período de 30 a 120 minutos.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (Lista de excipientes). Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma de dicha medicación. A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas basales o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos: - Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoefectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₂, de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dóbutamina), petidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituída contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante períodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días. Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica (incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. En un estudio abierto en pacientes graves con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver Indicaciones terapéuticas). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos. Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decubito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías. Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid y se deben tomar las medidas oportunas. No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra más de 28 días. Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días. Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y debe consultarse al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones. En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver Contraindicaciones). Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada. En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperreflexia). Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2017
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

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
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. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Tomasz (Estados Unidos)
J. R. Toral Revuelta (Madrid)
J. Tuells (Alicante)
C. Vallejo (Oviedo)
K. Ueno (Japón)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 3
Junio 2017

Revisión	Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales 169 Joaquín Gómez, Cristina Bonillo, Luis Humberto Navarro, Alicia Hernández, Elisa García Vázquez
Originales	Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional 177 Sara García, Marta Dominguez-Gil, Jorge Gayete, Silvia Rojo, Juan Luis Muñoz, José Santos Salas, Celina Echevarria, Manuel Blanco, Carmen Ramos, Mónica De Frutos, Luis López-Urrutia, Lourdes Viñuela, Sonia Tamames, Pedro Redondo, José María Jiménez, José María Eiros, Raúl Ortiz de Lejarazu
	Resistencia a carbapenemas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo 183 Judith Álvarez-Otero, Jose Luis Lamas-Ferreiro, Lucía González-González, Irene Rodríguez-Conde, María José Fernández-Soneira, Alexandra Arca-Blanco, Jose Ramón Bermúdez-Sanjurjo, Javier de la Fuente-Aguado
	Determinación simultánea de los compuestos antirretrovirales darunavir y raltegravir en su forma farmacéutica mediante un método rápido y validado de UV-HPLC 195 Gabriel Estan-Cerezo, Ana García-Monsalve, Leticia Soriano-Irigaray, Francisco José Rodríguez-Lucena, Andrés Navarro-Ruiz
	Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente 201 Ana Fernández-Verdugo, Javier Fernández, Dolores Escudero, Luis Cofiño, Lorena Forcelledo, Mauricio Telenti, Emilio García-Prieto, Raquel Rodríguez-García, Laura Álvarez-García, Ana Pérez-García, Carlos Rodríguez-Lucas, Fernando Vazquez
	Presentación clínica de candidemia en pacientes ancianos: experiencia de un hospital 207 Ana Lerma, Elena Cantero, María Soriano, Beatriz Orden, Elena Muñoz, Antonio Ramos-Martinez
	Posicionamiento y actitudes de manejo sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (proyecto PROMIC) 213 Lourdes Vázquez López, Teresa Villaescusa de la Rosa, Rafael de la Cámara, Ildelfonso Espigado, Santiago Grau Cerrato, Manuel Jurado, Montserrat Rovira, Miguel Salavert, David Serrano Simonneau, Carlos Solano Vercet, Isabel Ruiz Camps
Original breve	Ceftolozano-tazobactam en el tratamiento de infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina 224 Francisco Álvarez Lerma, Rosana Muñoz Bermúdez, Santiago Grau, María Pilar Gracia Arnillas, Luisa Sorli, Lluís Recasens, Miquel Mico García
Cartas al Director	Infección del tracto urinario por <i>Lactobacillus delbrueckii</i>, microorganismo usado como probiótico 229 Gemma Jiménez-Guerra, María Dolores Pérez-Ramírez, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández
	Piomiositis por <i>Escherichia coli</i> en pacientes hematológicos, una patología en aumento 231 María José Blanco-Vidal, Marta Dueñas-Usategui, Amaia Balerdi-Malcorra, María Puente-Pomposo, Juan Carlos García-Ruiz, José Miguel Montejo-Baranda

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volumen 30
Número 3
Junio 2017

-
- Neuroborreliosis: experiencia de 10 años en un hospital terciario del norte de España** 234
María José Blanco-Vidal, Laura Guio-Carrión, José Miguel Montejo-Baranda, Patricia Iraurgu-Arcarazo
- Varicela por virus vacunal en un paciente en tratamiento con metotrexato** 236
María Fernández-Prada, Anahy M^a Brandy-García, Omar D. Rodríguez-Fonseca, Marta E. Álvarez-Argüelles, Santiago Melón-García
- Comparación de 2 pautas para detectar *Streptococcus agalactiae* usando medio Granada** 239
Jerónimo Jaqueti-Aroca, Laura Molina-Esteban, Isabel García-Arata
- Gripe en pediatría: interrogantes y posibilidades** 241
Alberto Pérez-Rubio, María Rosario Bachiller, José María Eiros, Miguel López Gobernado, Marta Domínguez-Gil
- Relevancia del aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en urocultivos en la detección de gestantes colonizadas** 243
Jerónimo Jaqueti-Aroca, Eva Álvarez-Santás, Laura María Molina-Esteban, Isabel García-Arata
-



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.



Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 3
June 2017

Review	Strategies to optimize the use of antibiotics in hospitals 169 Joaquín Gómez, Cristina Bonillo, Luis Humberto Navarro, Alicia Hernández, Elisa García Vázquez
Originals	Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program 177 Sara García, Marta Domínguez-Gil, Jorge Gayete, Silvia Rojo, Juan Luis Muñoz, José Santos Salas, Celina Echevarría, Manuel Blanco, Carmen Ramos, Mónica De Frutos, Luis López-Urrutia, Lourdes Viñuela, Sonia Tamames, Pedro Redondo, José María Jiménez, José María Eiros, Raúl Ortiz de Lejarazu
	Carbapenem resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from urine cultures: prevalence and risk factors 183 Judith Álvarez-Otero, José Luis Lamas-Ferreiro, Lucía González-González, Irene Rodríguez-Conde, María José Fernández-Soneira, Alexandra Arca-Blanco, José Ramón Bermúdez-Sanjurjo, Javier de la Fuente-Aguado
	A rapid validated UV-HPLC method for the simultaneous determination of the antiretroviral compounds darunavir and raltegravir in their dosage form 195 Gabriel Estan-Cerezo, Ana García-Monsalve, Leticia Soriano-Irigaray, Francisco José Rodríguez-Lucena, Andrés Navarro-Ruiz
	Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU 201 Ana Fernández-Verdugo, Javier Fernández, Dolores Escudero, Luis Cofiño, Lorena Forcelledo, Mauricio Telenti, Emilio García-Prieto, Raquel Rodríguez-García, Laura Álvarez-García, Ana Pérez-García, Carlos Rodríguez-Lucas, Fernando Vazquez
	Clinical presentation of candidaemia in elderly patients: experience in a single institution 207 Ana Lerma, Elena Cantero, María Soriano, Beatriz Orden, Elena Muñoz, Antonio Ramos-Martínez
	Consensus opinion on antifungal prophylaxis in haematologic patients: Results of the PROMIC project 213 Lourdes Vázquez López, Teresa Villaescusa de la Rosa, Rafael de la Cámara, Ildefonso Espigado, Santiago Grau Cerrato, Manuel Jurado, Montserrat Rovira, Miguel Salavert, David Serrano Simonneau, Carlos Solano Vercet, Isabel Ruiz Camps
Brief Reports	Ceftolozane-tazobactam for the treatment of ventilator-associated infections by colistin-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 224 Francisco Álvarez Lerma, Rosana Muñoz Bermúdez, Santiago Grau, María Pilar Gracia Arnillas, Luisa Sorli, Luis Recasens, Miquel Mico García
Letters to the editor	Urinary tract infection by <i>Lactobacillus delbrueckii</i>, microorganism used as probiotic 229 Gemma Jiménez-Guerra, María Dolores Pérez-Ramírez, José María Navarro-Mari, José Gutiérrez-Fernández
	<i>Escherichia coli</i> pyomyositis among haematological patients, a pathology on increase 231 María José Blanco-Vidal, Marta Dueñas-Usategui, Amaia Balerdi-Malcorra, María Puente-Pomposo, Juan Carlos García-Ruiz, José Miguel Montejo-Baranda

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 30
Number 3
June 2017

-
- | | |
|---|-----|
| Neuroborreliosis, 10-year experience in a tertiary hospital in northern Spain
María José Blanco-Vidal, Laura Guio-Carrión, José Miguel Montejo-Baranda, Patricia Iraurgu-Arcarazo | 234 |
| Post-vaccination varicella in a patient receiving methotrexate
María Fernández-Prada, Anahy M ^a Brandy-García, Omar D. Rodríguez-Fonseca, Marta E. Álvarez-Argüelles, Santiago Melón-García | 236 |
| Comparison of two pattern for <i>Streptococcus agalactiae</i> screening using Granada media
Jerónimo Jaqueti-Aroca, Laura Molina-Esteban, Isabel García-Arata | 239 |
| Flu in paediatrics: questions and possibilities
Alberto Pérez-Rubio, María Rosario Bachiller, José María Eiros, Miguel López Gobernado, Marta Domínguez-Gil | 241 |
| The significance of identification of <i>Streptococcus agalactiae</i> in urine cultures for detection of Group B streptococcal colonization in pregnant women
Jerónimo Jaqueti-Aroca, Eva Álvarez-Santás, Laura María Molina-Esteban, Isabel García-Arata | 243 |
-

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



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

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

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

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

Bibliografía: 1. Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 2. Ernst EJ, et al. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3846-3853. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893. 5. Kuse ER, et al. Lancet 2007;369:1519-27. 6. Cross SA, Scott LJ. Drugs 2008;68:225-2255. 7. Hiemenz, et al. Antimicrob Agents and Chemother, Apr. 2005; 49 (4): 13331-1336. 8. Cornely OA, et al. Expert Opin Drug Saf 2011;10:171-83. 9. Ficha técnica Mycamine®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00734/WC500031075.pdf. 10. Ficha técnica Cancidas®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00379/WC500021033.pdf. 11. Ficha técnica Ecalta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf.

*p < 0,0001

MYCANUM1 160716. Fecha de elaboración: Julio 2016

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

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

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

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

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

Uso en niños \geq 4 meses de edad hasta adolescentes $<$ 16 años.

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

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

Uso en niños (neonatos incluidos) $<$ 4 meses de edad

Indicación	
Tratamiento de la candidiasis invasiva	4 – 10 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	2 mg/kg/día

*La dosificación de 4 mg/kg de micalfungina en niños menores de 4 meses de edad se aproxima a la exposición al fármaco alcanzada en adultos que reciben 100 mg/día para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Si se sospecha infección del sistema nervioso central (SNC), se debe usar una dosis mayor (por ejemplo, 10 mg/kg) debido a la penetración dosis-dependiente de micalfungina en el SNC (ver sección 5.2). No se ha establecido adecuadamente en estudios clínicos controlados la seguridad y eficacia en niños (neonatos incluidos) menores de 4 meses de edad de las dosis de 4 y 10 mg/kg para el tratamiento de la candidiasis invasiva con afectación del SNC.

Duración del tratamiento. Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección. Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Mycamine en pacientes menores de dos años es limitada. **Sexo/raza.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en función del sexo o de la raza. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4). **Pacientes con insuficiencia renal.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Forma de administración.** Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina. Ver sección 5.6 para leer las instrucciones para la reconstitución. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a otras equinocandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

EFECTOS HEPÁTICOS:

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

El tratamiento con micalfungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total $>$ 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8). **Reacciones anafilácticas.** Durante la administración de micalfungina pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micalfungina y administrarse el tratamiento adecuado. **Reacciones cutáneas.** Se han notificado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si los pacientes presentan exantema, deben ser cuidadosamente monitorizados, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con micalfungina. **Hemólisis.** Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micalfungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micalfungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micalfungina. **Efectos renales.** Micalfungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal. **Interacciones con otros medicamentos.** La coadministración de micalfungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5). En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5). **Población pediátrica.** La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Micalfungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A. Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micalfungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micalfungina. No se precisan ajustes de la dosis de micalfungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micalfungina (22%, 21% y 18%, respectivamente). La coadministración de micalfungina y anfotericina B desoxicolato se asoció con un incremento del 30% de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Ya que esto puede tener importancia clínica, esta coadministración debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4). En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No existen datos suficientes sobre la utilización de micalfungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales, micalfungina cruzó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Mycamine no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia.** Se desconoce si micalfungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micalfungina en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el neonato y el beneficio que supone Mycamine para la madre. **Fertilidad.** En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular. Micalfungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden aparecer reacciones adversas que pueden influir sobre la capacidad de conducir y usar máquinas (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad de micalfungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3028 pacientes tratados con micalfungina: 2002 pacientes con infecciones por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica), 375 pacientes con aspergilosis invasiva (principalmente infecciones refractarias) y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas. Los pacientes tratados con micalfungina en los ensayos clínicos representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, que requieren

múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes presentaban una amplia variedad de enfermedades subyacentes complejas, como neoplasias hematológicas e infección por VIH, o eran receptores de trasplantes y/o estaban siendo tratados en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes tratados de forma profiláctica con micafungina estuvieron sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) y presentaban alto riesgo de contraer infecciones fúngicas. En total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad en función del sexo o la raza. **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas. Posibles síntomas de tipo alérgico.** En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante la terapia con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requieran múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028). **Reacciones hepáticas adversas.** La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4). **Reacciones locales en el lugar de la inyección.** Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento. **Población pediátrica.** La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCPH alogénicos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	trombocitopenia
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes</i>	taquicardia
Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes</i>	hipertensión, hipotensión
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes</i>	hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes</i>	fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. En un caso espontáneo se notificó la administración de una dosis de 16 mg/kg/día en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada. No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

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

5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Lactosa monohidrato. Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH). Hidróxido sódico (para ajustar el pH). **5.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros, excepto con los mencionados en la sección 5.6. **5.3 Período de validez.** Vial intacto (sin abrir): 3 años. **Concentrado reconstituido en el vial:** Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25°C, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. **Solución diluida para perfusión:** Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25°C, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. Mycamine no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** Viales intactos (sin abrir): Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial de vidrio Tipo I de 10 ml con tapón de goma de isobutileno-isopreno (PTFE-laminado) y con caperuza "flip-off". El vial está precintado con una película protectora UV. Se suministra en cajas de 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Mycamine no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asepticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación: **1.** La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol. **2.** Deben inyectarse lenta y asepticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación). **3.** El vial debe girarse con suavidad. **NO DEBE AGITARSE.** El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente. **4.** Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25°C siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente. **5.** La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero **NO** debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado. **6.** La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

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

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62,2333 BE Leiden. Países Bajos **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/08/448/001 (Mycamine 50 mg). EU/1/08/448/002 (Mycamine 100 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 25/abril/2008. Fecha de la última renovación 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 06/2016. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO VENTA AL PÚBLICO (IVA).** Mycamine 50 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 275,81€. Mycamine 100 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 498,66 €. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. Para más información, consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos. <http://www.ema.europa.eu>.

Revisión

Joaquín Gómez^{1,2}
Cristina Bonillo³
Luis Humberto Navarro²
Alicia Hernández^{1,2}
Elisa García Vázquez^{1,2}

Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales

¹Servicio de Medicina Interna-Infeciosas, Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.

²Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.

³Área de Infecciosas. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

RESUMEN

El uso inadecuado de antibióticos es una realidad clínica a la que nos enfrentamos día a día. La gran peculiaridad de este grupo de fármacos es su influencia no solo en el paciente que tratamos y en el momento de su uso sino también en futuras infecciones del enfermo y de la población en general, en cuanto que favorecen alteraciones en los patrones de resistencia de la flora microbiana que coloniza a las personas. Es nuestra obligación como especialistas en patología infecciosa trabajar por la mejora en el uso de antibióticos

Palabras clave: Uso de antimicrobianos, Resistencias bacterianas, Programas de uso de antibiótico, Documento de consenso, Recomendaciones

Strategies to optimize the use of antibiotics in hospitals

ABSTRACT

The inadequate use of antibiotics is a clinical reality we are faced with day by day. The great peculiarity of this group of drugs is the influence they have not only on the patients and at the time of their use, but also of future infections and the general population, by favoring alterations in the resistance patterns of the bacterial microflora that colonize people. It is our obligation as experts in infectious diseases to work on improving the use of antimicrobials.

Keywords: Use of antimicrobials, Antimicrobial resistance, Antibiotic stewardship, Consensus document, Recommendations

Correspondencia:
Dr. Joaquín Gómez Gómez
Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.
Carretera Madrid-Cartagena s.n. 30120
El Palmar. Murcia. España
E-mail: joagomez@um.es

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances de la medicina, tanto por sus efectos directos en la curación de pacientes con infecciones, como indirectos, permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos (trasplantes, ventilación mecánica, tratamientos inmunosupresores) asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves¹.

La expresión más llamativa del efecto positivo de los antimicrobianos se observa en los pacientes con infecciones graves (sepsis grave y shock séptico) en los que la utilización precoz de antibióticos adecuados se asocia a un beneficio muy marcado en términos de curación y reducción de la mortalidad^{2,3}.

Sin embargo, es una preocupación reciente en los últimos años el hecho documentado en distintos estudios que muestran que la calidad de su uso no es óptima y hasta el 50% de las prescripciones hechas en un hospital serían innecesarias o inapropiadas⁴ y que hasta el 29% de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro no están justificadas⁵.

El uso inadecuado de antimicrobianos tiene consecuencias a tres niveles: sobre el propio paciente; en el ecosistema, favoreciendo la selección de cepas resistentes; y a nivel económico^{6,7}.

La mayor parte de las prescripciones inapropiadas lo son por un uso de antibiótico inadecuado, a dosis incorrectas, concentraciones no óptimas en el foco de infección, con duraciones demasiado prolongadas y sin secuenciación a la vía oral; es en estos aspectos en los que se recomiendan que se centren los programas de mejora. Pero no hay que olvidar que además una parte del uso inapropiado lo es por "insuficiente", lo cual puede tener graves consecuencias para el paciente. La razón fundamental del uso inapropiado es el conocimiento insuficiente, por parte de los prescriptores potenciales (estudiante, residente y médico del *staff*), del diagnóstico clínico-epidemiológico de infección bacteriana, así como de la limitada información que tienen acerca de la terapéutica antimicrobiana y la importancia de su uso ade-

cuada⁸⁻¹⁰. La información y los avances generados en las últimas 2 décadas sobre estos dos aspectos han sido extraordinarios, no siendo de extrañar, que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos.

Las causas y las consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos tienen en el hospital su peor escenario posible y es en estos centros en los que se produce, como en ningún otro lugar, la principal consecuencia adversa del uso inapropiado de antimicrobianos: la muerte de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes adquiridas en el hospital, que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado¹¹.

ANTIBIÓTICOS DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS Y EVOLUCIÓN DEL USO

El uso de antibióticos, desde el año 2000 hasta el 2008, se ha mantenido estable, pero con un cierto repunte en los últimos años, debido seguramente al incremento en el uso de presentaciones de amoxicilina-clavulánico con mayor concentración de principio activo en el año 2008, lo que tiene un impacto importante en el consumo expresado como "dosis diaria definida por día" (DHD) e indica que el incremento observado se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta¹². En los últimos años han aparecido nuevos preparados (ceftarolina, dalvabancina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam...), cuya penetración en los distintos hospitales es irregular.

CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES

La cantidad de antimicrobianos que se administran en un hospital es muy elevada. Aproximadamente, el 60% de los pacientes hospitalizados recibe al menos 1 dosis de antimicrobiano durante su ingreso¹³.

El estudio realizado por la REIPI (Red Española de Patología infecciosa) indica que en el año 2008 el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue de 83,5 dosis diarias definidas (DDD)/100 estancias, y estratificando por áreas alcanzó las 182,8 DDD/100 estancias en las UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) y las 77 DDD/100 estancias en las áreas no UCI. Aplicando estos datos a un centro de 1.000 camas con un índice de ocupación del 80%, diariamente se administran en ese centro 668 DDD de antibacterianos. Esta cifra expresa en qué medida el tratamiento antimicrobiano en el hospital es una competencia médica transversal que realizan decenas, centenas, de médicos pertenecientes a servicios y unidades asistenciales muy diferentes¹⁴.

CALIDAD DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES

El tratamiento antibiótico empírico de los pacientes ingre-

sados en un hospital salva muchas vidas pero con frecuencia la pregunta que un MIR realiza ante un paciente con fiebre es "¿qué antimicrobiano le pongo?" y no "¿cuál es el diagnóstico más probable?", y basándose en ello, "¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?". Por otro lado, los resultados de los cultivos microbiológicos, paradójicamente, en algunas ocasiones llevan a indicaciones inapropiadas de tratamientos antimicrobianos. Así sucede cuando se interpretan los resultados de los cultivos sin tener en cuenta el cuadro clínico y se prescriben tratamientos para microorganismos colonizantes o contaminantes. Ejemplos comunes son el tratamiento de pacientes con cultivos positivos de orina y/o de secreciones respiratorias, más aún en pacientes sondados o intubados, en ausencia de síntomas y de signos de infección, o el tratamiento de la seudobacteriemia por *Staphylococcus coagulasa* negativa.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La duración excesiva del tratamiento antimicrobiano obedece a 2 razones principales; la primera, objetiva: la falta de evidencia sobre la duración óptima del tratamiento antimicrobiano en muchos síndromes; y la segunda filosófica: los antibióticos se prescriben y muchas veces permanecen en el tratamiento, aunque no se confirme la existencia de un proceso infeccioso, o más allá de lo estipulado, simplemente "por descuido" del prescriptor, igual que el paciente prosigue con sonda vesical o con vías periféricas innecesarias. Frente a estas prácticas, la evaluación detenida y frecuente del paciente, característica de la atención al enfermo hospitalizado, es una herramienta extraordinaria para individualizar apropiadamente la indicación y la duración del tratamiento y evitar la indicación del prescribir por "miedo u olvido". En la actualidad el uso de biomarcadores como la procalcitonina puede ayudar en el seguimiento del paciente con infecciones graves, a la hora de poder suspender el tratamiento de forma precoz¹⁵.

La profilaxis perioperatoria es también una causa común de uso inapropiado de antimicrobianos, bien porque no se administran en el momento adecuado, o bien porque se prolongan de forma innecesaria¹⁶.

CONSECUENCIAS DEL USO INAPROPIADO DE ANTIMICROBIANOS

Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inapropiado son muy graves: incrementa la mortalidad y la morbilidad, produce reacciones adversas y aumenta la estancia hospitalaria, las infecciones secundarias, los microorganismos resistentes y el gasto sanitario¹⁷. La mortalidad, el mal uso de antimicrobianos y las resistencias microbianas están estrechamente relacionados. En pacientes con infecciones graves, el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde¹⁸. El uso inapropiado de antimicrobianos acelera el desarrollo de resistencias y las infecciones por bacterias resistentes son a su vez un factor independiente de mal

pronóstico¹⁹. En los últimos años, el desarrollo de resistencias ha sido tan rápido que en un buen número de hospitales, nos encontramos con enfermos sin antimicrobianos eficaces para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de carbapenemasas²⁰.

LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública.

Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos²¹. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado²². Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria, que influye negativamente en el coste de los servicios sanitarios²³.

En general, la aparición de resistencias es un fenómeno complejo en el que intervienen varios factores, no todos bien conocidos²⁴.

Podemos concluir que:

- Los cambios en el uso de antimicrobianos son paralelos a los cambios en la prevalencia de resistencias.
- Las resistencias son más frecuentes en infecciones nosocomiales que en las adquiridas en la comunidad.
- En los brotes nosocomiales de microorganismos resistentes, los pacientes afectados han recibido más antibióticos que los pacientes controles no infectados.
- Las áreas del hospital con la tasa más altas de resistencia son aquellas con la tasa más alta de uso de antimicrobianos.
- Cuanto más tiempo de exposición a antimicrobianos más probabilidad de colonizarse con bacterias resistentes.

El imparable aumento y la diseminación de microorganis-

mos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de la infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional^{25,26}. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos²⁷.

Esto ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hayan publicado recomendaciones para la prevención y disminución de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, haciendo hincapié en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales²⁸, ya que, en un estudio nacional, sólo el 40% de los hospitales, tienen programas de optimización del uso de antibióticos²⁹, siendo esta estrategia imprescindible para el correcto funcionamiento de cada centro.

CONTROL DEL USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS

Se ha documentado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos^{28,30,31}. Son muchas las razones que influyen en esta cifra tan elevada. En primer lugar, la presencia de microorganismos resistentes y su variabilidad entre hospitales e incluso dentro de las diferentes áreas de un mismo hospital hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local. En segundo lugar, la selección óptima del antimicrobiano y su posología en los diferentes síndromes infecciosos requiere también una formación específica y actualizada. En tercer lugar, la actitud individual del clínico hacia el uso de estos fármacos frecuentemente se basa en una sensación de seguridad que condiciona una excesiva y evitable presión antibiótica, traducida en prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados³². Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antimicrobianos, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas o los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos³.

Es importante resaltar que el uso apropiado de antimicrobianos no sólo es necesario en aras de un beneficio ecológico (prolongación de la vida útil de los antibióticos) sino que, fundamentalmente, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan. Además, la optimización de los tratamientos antibióticos debe minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su uso. Son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos) y, aunque generalmente son seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves³³.

Se ha observado que los efectos adversos relacionados con los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los servicios de Urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia de visitas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de "alto riesgo" como los anticoagulantes orales, la insulina o la digoxina³⁴.

Ante esta situación es de gran interés mejorar la utilización de los antibióticos mediante la estructuración de las bases del uso razonado, estableciendo protocolos consensuados y la puesta en funcionamiento de medidas de control para su cumplimiento, lo que conducirá a una auténtica racionalización de la terapéutica antimicrobiana, ayudando a preservar el milagro de los antibióticos^{35,36}, que constituyen el avance de mayor significación en la medicina.

El primer criterio a tener en cuenta para el uso de los antibióticos se basa en la integración de forma unificada de criterios clínicos, microbiológicos y farmacológicos ("common sense"), considerando siempre como elemento fundamental la gravedad clínica inicial del paciente³⁷.

Esta práctica debe ser analizada en cada centro, en busca de puntos débiles o deficiencias que puedan ser corregidas. Para efectuar de modo correcto este control resulta imprescindible disponer de diversos datos referentes a los antibióticos y que están relacionados con:

- Número y tipo de procesos infecciosos asistidos en el hospital
- Consumo específico de algunas áreas especializadas
- Consumo global de antibióticos
- Sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos

PAPEL DE LA COMISIÓN DE POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

Uno de los papeles de estas comisiones, en las que están representados clínicos, cirujanos, microbiólogos y farmacéuticos, es lograr de forma consensuada, con todos los servicios del hospital, protocolos de antibióticos de aplicación en las principales infecciones asistidas en el centro hospitalario. Estos protocolos deben actualizarse cada 2-3 años, en relación con los cambios en los perfiles de resistencia del área, en la patología asistida en el centro y en la aparición de nuevos antibióticos. Pero es necesario "velar" por el cumplimiento de estos protocolos, y también es necesario puntualizarlo, por su "no cumplimiento" en los casos que así lo precisen, ya que es necesario admitir que un protocolo recoge la generalidad de las recomendaciones pero no necesariamente todas las individualidades terapéuticas, que también hay que saber identificar. En los últimos años, se han realizado diversos estudios, sobre la atención e intervención farmacéutica en la identificación de este cumplimiento terapéutico, siendo de gran interés y eficacia en la antibióticoterapia³⁸⁻⁴⁰.

En este sentido, en nuestro hospital, hemos realizado varios estudios prospectivos, encontrando varios elementos que influyen de forma independiente significativa en la optimización del uso de antibióticos y en la mejor evolución de los

pacientes con infecciones: 1) el uso de test de diagnóstico microbiológico rápido (E-test) en bacteriemias⁴¹, 2) la asistencia en un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas⁴², 3) el cumplimiento de los protocolos de antibióticos consensuados⁴³ y 4) la participación activa del especialista clínico en Infecciosas en las infecciones graves (bacteriemias)⁴⁴. Por tanto, protocolización y participación del consultor de infecciosas son dos elementos muy importantes para la optimización del uso de antibióticos en los hospitales. Por todo ello es necesario estructurar nuevos impulsos a través de programas educativos⁴⁵, que posibiliten una mejora de los conocimientos y una mayor responsabilidad de los facultativos a la hora de la prescripción de la terapéutica antimicrobiana.

Finalmente señalar, que todo el conjunto de los apartados expuestos, hoy día tendrían que existir en todos los hospitales, constituyendo los denominados equipos multidisciplinarios (PROA), que son los nuevos programas para la optimización y mejora del uso de antibióticos.

PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA)

Definición, necesidades, requerimientos y herramientas para su desarrollo. Los PROA⁴⁶ han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de Losuna, institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones
- Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias)
- Garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces

Por tanto, son programas de mejora de calidad. Para su éxito es imprescindible que los PROA se constituyan como programas institucionales en los hospitales y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.⁴⁷

Aspectos organizativos de la Comisión de Infecciones. La Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos tiene la competencia de dirigir la política de antimicrobianos del centro, por lo que constituye el marco de referencia natural para el diseño e instauración de un PROA. Pero las actividades de campo del PROA no pueden ser llevadas a cabo por la Comisión, sino que esta necesita crear un grupo operativo al que, bajo su tutela, encomiende el diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación de un programa global de optimización de antimicrobianos. Los PROA deben igualmente contar con el impulso y el apoyo de la Comisión de Calidad del hospital, que deben considerarlos como programas estratégicos para toda el área hospitalaria.

"Equipo de antibióticos" o grupo de trabajo "PROA". La creación de un equipo de profesionales encargado de llevar

a cabo las tareas del PROA es una estrategia fundamental para el éxito del programa, y así lo recomienda la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) junto con otras sociedades científicas, basándose en los numerosos trabajos científicos que muestran la utilidad de esta estrategia⁴⁸⁻⁵⁰.

Los criterios básicos para la composición de este equipo según estas recomendaciones son los siguientes:

- Debe ser multidisciplinario y con un número reducido de miembros
- El núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos.
- Cada centro considerará añadir los profesionales de las disciplinas que estime necesarios, considerando que el criterio de selección necesario debe ser el liderazgo profesional en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas^{51,52}.

Dada la importancia estratégica de las UCIs en el consumo de antimicrobianos, debe considerarse siempre la inclusión de un especialista en medicina intensiva en el equipo. Este equipo debe trabajar de manera coordinada con el equipo multidisciplinario de control de infecciones, por lo que hay que valorar también la inclusión de un especialista en medicina preventiva. Las tareas de coordinación del equipo las realizará idealmente el clínico experto en enfermedades infecciosas. Sería de interés el diseño de mapas de competencias para los profesionales que puedan integrarse en el equipo de antibióticos, que permita la elección de sus miembros y su desarrollo profesional en estas tareas, así como la potencial acreditación profesional de los integrantes del equipo.

Las funciones de este equipo son las siguientes:

- *Diseño del PROA*. Adaptado a las características de su hospital mediante la selección de las estrategias que mejor se ajusten a la situación del centro, a su contexto cultural y organizativo, y a los recursos técnicos y humanos disponibles y alcanzables.
- *Institucionalización del programa*. El equipo debe presentar el programa a la Comisión de Infecciones para su aprobación, tras lo cual realizarían las gestiones necesarias para que sea conocido y aprobado por las diferentes estructuras de gobierno del hospital: Junta Facultativa y Dirección Médica.

El objetivo es conseguir el máximo reconocimiento institucional y que el programa se incluya dentro de los objetivos estratégicos del centro e, idealmente, que el cumplimiento del mismo esté sujeto a incentivos. Un aspecto que puede contribuir a la institucionalización del programa es su certificación/acreditación en calidad. Este carácter institucional es básico para facilitar la aceptación del programa por todos los profesionales y para conseguir los recursos necesarios ya que normaliza las actividades del equipo responsable del mismo, al considerarlas tan importantes como cualquier actividad asistencial.

Difusión del programa a todos los profesionales del centro

Para conseguir la aceptación del programa es imprescindible explicarlo previamente a los prescriptores, incluyendo resi-

dentos, y mantener un *feedback* periódico. Los mensajes clave son:

- El problema: "utilizamos mal los antimicrobianos"
- La causa: "el conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas por la desproporción entre el volumen de conocimientos acumulado, las dificultades crecientes y el escaso tiempo disponible para la formación continuada en enfermedades infecciosas en la mayoría de las especialidades"
- Las consecuencias: "el aumento de la mortalidad-morbilidad de las infecciones graves, el incremento de las resistencias y la reducción de los antimicrobianos disponibles"
- La mejor solución posible: "un programa global para la optimización del uso de los antimicrobianos", resaltando que se trata de un programa profesional para mejorar la calidad asistencial, alejado de las medidas de control del gasto, y de cuyos resultados se informará puntualmente^{53,54}. El programa debe ser presentado a los servicios en sus sesiones formativas. Otra medida de difusión complementaria es la comunicación a través de la intranet u otras herramientas similares del centro.

Seguimiento y evaluación del programa

Los miembros del equipo deben realizar las tareas de campo del programa, por lo que una parte de su tarea asistencial ha de estar ligada al mismo.

El funcionamiento del equipo de antibióticos debe normalizarse y especificarse. Así, debe mantener un contacto frecuente con reuniones formales de periodicidad semanal, quincenal o mensual en función de las necesidades, cuyo contenido debe quedar documentado y debe ser comunicado a la Dirección del hospital, así como a la comisión de infecciones y/o de política antibiótica. Asimismo, se deben distribuir explícitamente a cada miembro del equipo las tareas y objetivos a realizar.

Recursos técnicos y humanos. El PROA necesita recursos humanos y materiales y corresponde a los servicios directamente implicados y a Dirección Médica proporcionarlos. Debe realizarse un análisis detallado de la necesidad de recursos humanos en función de la inversión de tiempo y esfuerzo, y los resultados esperables. En el caso de que hagan falta más recursos, se planteará la posibilidad de redistribuir las tareas de los servicios y unidades implicados en el equipo de antibióticos en función de una diferente priorización de sus actividades y/o la necesidad de que se aporten nuevos recursos por parte de la dirección del centro. Respecto a los recursos materiales, el equipo debe contar con un lugar adecuado para realizar sus reuniones y con los recursos técnicos necesarios para analizar la información y proporcionar la formación acordada (ordenadores, programas informáticos, proyectores, acceso a bibliografía actualizada, representación en la página web institucional, etc.). El hospital debe proveer el acceso de PROA a datos hospitalarios básicos necesarios para el cálculo de los distintos indicadores de proceso o de resultado (estancias, ingresos, mortalidad por GRD, etc.). Los recursos técnicos necesarios o aconsejables para llevar a cabo el programa desde los ámbitos de microbiología y farmacia⁵² se muestran en el listado de recomendaciones⁵⁵.

Objetivos de los PROA. Los objetivos genéricos de los PROA

en los hospitales consisten en:

- Mejorar los resultados clínicos
- Reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia
- Garantizar una terapia coste-efectiva

Estos objetivos deben figurar en el PROA del centro, que además debe añadir objetivos específicos en cada uno de ellos. Aunque los resultados clínicos dependen en parte del huésped, del microorganismo y de la gravedad del proceso, numerosas variables entre las que destacan la propia metodología diagnóstica, el momento de inicio del tratamiento, la correcta elección del agente, su dosificación y duración, la instauración de medidas complementarias y adyuvantes, así como el conocimiento de las interacciones farmacológicas tienen un impacto definitivo en el pronóstico. Si a esto se añade el elevado número de antimicrobianos disponibles, la necesidad de manejar información microbiológica (no siempre fácil de interpretar) y la creciente dificultad clínica en la evaluación de los pacientes, es fácil de entender la complejidad de la toma de decisiones en este área. Todo lo anterior se traduce en frecuentes tratamientos inapropiados, subóptimos o, directamente, no indicados.⁵⁶ Se comprende entonces que la disponibilidad de equipos multidisciplinarios que establezcan estrategias encaminadas a la mejora, no solo de la prescripción de los antibióticos, sino más concretamente, del manejo de las infecciones en el hospital, pueda generar beneficios directos para los pacientes.

Por otro lado, una prescripción de mayor calidad tendrá como consecuencias seguras la reducción de los efectos adversos y de las interacciones clínicamente significativas⁵⁷. La inclusión de estrategias de reducción de costes a igualdad de resultados clínicos es un aspecto institucionalmente relevante de los PROA. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos han demostrado de forma consistente ahorros anuales en consumo de antibióticos que, dependiendo de la magnitud del programa, pueden llegar a superar los 600.000 euros. Por tanto, se puede afirmar que este tipo de programas ahorran más recursos que los que consumen y aunque la evidencia de reducción de resistencias bacterianas mediante los PROA, no son sólidas, los beneficios de estos programas justifican su puesta en marcha, de forma casi obligatoria en los grandes hospitales

Por otra parte los PROA, al incluir siempre actividades y elementos educativos, contribuyen a la formación continuada y la formación de posgrado (especialistas en formación) y, por último, al utilizar datos centralizados, mejoran los sistemas de información y gestión del propio centro. Se trata, en definitiva, de programas de calidad, de alta importancia en el entorno hospitalario y de atención primaria, dada la necesidad de una mejor formación de los médicos en patología infecciosa y antibioterapia⁵⁸⁻⁶⁰

Indicadores de funcionamiento de los PROA. Cada una de las intervenciones realizadas en los PROA debe estar dirigida a la consecución de objetivos predeterminados. Como en cualquier programa de calidad, la verificación de la consecución

de los objetivos reside en la medición de indicadores. Los objetivos y sus indicadores deben responder al acrónimo «SMART» (eSpecíficos, Medibles, reAlizables, Relevantes y precisos en el Tiempo).

En todo programa de calidad se distinguen, al menos, 2 tipos de indicadores: los de proceso y los de resultado.

Si, por ejemplo, se establece como uno de los objetivos del PROA «mejorar la atención a los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*», un indicador de proceso (cómo se están prescribiendo los antibióticos) podría consistir en medir el porcentaje de pacientes con dicha infección producida por cepas sensibles a meticilina que son tratados con cloxacilina o cefazolina y no con vancomicina. Por el contrario, un indicador de resultado (medida del efecto real de la intervención dirigida al objetivo) consistiría en medir la tasa de mortalidad y las complicaciones de la bacteriemia por *S. aureus*. Aunque los indicadores de resultado son, obviamente, los más relevantes, pueden estar influidos por otros factores externos al programa, de manera que los indicadores de proceso se encuentran más «ceranos» a los protagonistas de la intervención, nos informan más directamente sobre su funcionamiento y permiten comparaciones más precisas entre centros.

En resumen, podemos señalar, que los objetivos de un mejor uso de los antibióticos son, influir significativamente de forma positiva en la evolución de los pacientes con infecciones y disminuir el desarrollo de resistencias bacterianas. Para lograrlo, se precisa de la participación activa y multidisciplinaria de equipos PROA, teniendo el apoyo total de la Dirección-Gerencia de cada hospital y Área de Salud, presentándolo como unos de los grandes objetivos básicos. De esta forma podemos obtener, verdaderamente, una mejora notable de la calidad asistencia en Patología Infecciosa, con un mayor beneficio para todas las partes implicadas (paciente, institución, ecología, costes, etc.).

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Doctores José Manuel Martínez Vázquez y Alberto Pahissa Berga, como homenaje a su histórica trayectoria en el campo de la patología infecciosa en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th Century. *JAMA*. 1999; 281:61-6.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light BE, Parrillo JE, Sharmaet S. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
3. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4851-63.

4. López-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumberras C, Liza-soain M, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:186-90.
5. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2:S90-S95.
6. Powers IH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1350-3.
7. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Ruiz Garbajosa P, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl 4): 3-11.
8. Navarro-San Francisco C, Del Toro MD, Cobo J, De Gea-García JH, Vañó-Galvan S, Moreno-Ramos F, et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 199-204.
9. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, et al. Medical Students' Perceptions and Knowledge about Antimicrobial Stewardship. How are we Educating our Future Prescribers? *Clin Infect Dis*. cit370 first published online May 31, 2013 doi:10.1093/cid/cit370.
10. Gómez J, Bonillo C, García-Vázquez E, Hernández A, Autovaloración sobre la prescripción de antibióticos en un hospital Universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 507-510.
11. Rodríguez Baño J, Pascual A. Síndromes Infecciosos causados por bacterias multiresistentes. En (Gómez J, Gobernado M. Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Edición 2013: 603-611.
12. Lázaro-Bengoa E, Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Nov;28 Suppl 4:10-6.
13. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159-77.
- 14.-Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 Suppl 4: 28-31.
15. Sridharan P, Cahmberlain RS. The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilling at Windmills? *Surg Infect* 2013; 14: 489-511.
16. García Vázquez E, Fernández Lobato B, Pareja A, Gómez J, De la Rubia A. Resultados Farmacoeconómicos de una intervención para implantar un programa de profilaxis antibiótica quirúrgica en un hospital universitario. *Cir Esp* 2008; 84: 333-6.
17. Polk RE, Johmann SF, Medvedev S, Ibrahim OM. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1100-1110.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368-77.
19. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2:82-9.
20. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:657-68.
21. Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 Suppl 3:S1-7.
22. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez- Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:855-63.
23. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Stud group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:722-8.
24. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-99.
25. Gudiol F. Uso prudente de antibióticos y propuesta de mejora en los centros sociosanitarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(Supl-4): 32-5.
26. Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:17-31.
27. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolas J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 16-24.
28. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(4):256-9.
29. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Lopez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de Monitorización y mejora del uso de Antibióticos en los hospitales españoles: resultados de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 19-25.
30. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.

31. Apisarntharak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:768-75.
32. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1350-3.
33. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:167-75.
34. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43.
35. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotic. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1445-50
36. Gómez Vargas J, Gómez J, Ruiz Gómez J, Sánchez ME, Simarro E, San Miguel T et al. Influencia de la protocolización razonada y consensuada en el uso de antibióticos en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 233-40.
37. Gómez J, Bonillo C, Ruiz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la clínica práctica. En (Gómez J, Gobernado M Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Edición 2013: 689-702.
38. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(2):180-6.
39. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60 Suppl 1:i73-6.
40. Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(6):1230-7.
41. García Vázquez E, Moral escudero E, Hernández Torres A, Canteras M, Gómez J, Ruiz Gómez J. What is the impact of a rapid diagnostic E-test in the treatment of patients with Gram-negative bacteremia. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 623-8.
42. Gómez J, García Vázquez E, Puertas JA, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C, Canteras M, Alcaraz M. Valoración ClínicoEconómica de un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas en un hospital general universitario (2005-06). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 70-4.
43. Gómez J, García Vázquez E, Bomillo C, Hernández Torres A, Canteras M. Use of antibiotics at a University Clinic Hospital: Effect of protocolized antibiotic treatment in the evolution of hospital patients with infections. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28: 302-9.
44. Hernández Contreras ME, Hernández Torres A, Gómez J, Ruiz J, Canteras M, García Vázquez E. Influencia en la evolución de los pacientes con bacteriemia/candidemia de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. Estudio de una cohorte prospectiva. *Infectio*. 2016; 20:155-7.
45. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas MC. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 31-7.
46. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez Roicha L, Asensio A, Calbo A, Cercenado E, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de Consenso GEIH, SEIMC, SEFH, SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-23.
47. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6:209-22.
48. Marwick C, Watts E, Evans J, Davey P. Quality of care in sepsis management: development and testing of measures for improvement. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:694-7.
49. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med*. 2006; 119 Suppl 1:S53-61.
50. Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C, Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg*. 2006; 61:58-63.
51. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995; 274:29-34.
52. Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000; 320:771-3.
53. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infection: getting it right up front. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 Suppl 1:S3-13.
54. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:S177-83.
55. Delgado Sánchez O, Bautista Paloma J, Sora Ortega M, Moranta Ribas F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(s4):36-9.
56. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 Suppl 3:S19-22.
57. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control*. 2010; 38:38-43.
58. Jacob JT, Gaynes RP. Emerging trends in antibiotic use in US hospital: quality, quantification and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 893-902.
59. Cisneros JM. Poor Antimicrobial Training of Clinical in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 197-8.
60. Bouza E. Infectious Diseases: A Friend in Need. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 29-31.

Original

Sara García¹
Marta Domínguez-Gil¹
Jorge Gayete¹
Silvia Rojo²
Juan Luis Muñoz³
José Santos Salas⁴
Celina Echevarría⁵
Manuel Blanco¹
Carmen Ramos¹
Mónica De Frutos¹
Luis López-Urrutia¹
Lourdes Viñuela¹
Sonia Tamames⁶
Pedro Redondo⁶
José María Jiménez¹
José María Eiros¹
Raúl Ortiz de Lejarazu²

Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional

¹Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

²Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

³Hospital Universitario de Salamanca.

⁴Hospital Universitario de León.

⁵Hospital Universitario de Burgos.

⁶Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Junta de Castilla y León.

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH), es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de mujeres con infección por VPH, adheridas al Programa de Prevención y Detección precoz de Cáncer de cuello de útero de Castilla y León (España).

Material y métodos. Se han evaluado los resultados del análisis de VPH en las muestras de las mujeres incluidas en el programa de cribado poblacional. El estudio incluye un total de 120.326 muestras de frotis de cérvix, recogidas en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados. Se obtuvieron 12.183 muestras con detección positiva de ADN de VPH, correspondiendo a una prevalencia de 9,6‰ (IC 95% 9,5%-9,8%), en la población femenina. Los VPH asociados a un alto riesgo de transformación celular se encuentran en mayor proporción que los de bajo riesgo (5,9% vs 2,23%). La prevalencia está inversamente relacionada con la edad de las mujeres del cribado. La presencia de infecciones múltiples de VPH se demuestra en un tercio de las mujeres analizadas.

Conclusiones. Estos resultados son los primeros y más amplios de un programa de cribado poblacional estructurado en España y deben servir como referencia para futuros estudios y medir el impacto futuro de la vacunación.

Palabras clave: Infecciones por VPH, cáncer de cuello de útero, cribado VPH, prevalencia VPH, Infecciones tumorales por virus.

Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program

ABSTRACT

Introduction. The human papillomavirus (HPV), is necessary to cause a woman developing cervical cancer. The aim of the study was to estimate the prevalence of women with HPV infection, covered by the program of prevention and early detection of cervical cancer of Castile and León (Spain).

Material and methods. Samples of women included in the screening program were analyzed. Including a total of 120,326 cervical swab samples, collected in the period from January 2012 to December 2014.

Results. 12,183 HPV positive samples were detected, representing a prevalence of 9.6 ‰, (IC 95% 9.5%-9.8%) in the female population. High-risk HPV were found in higher proportion than HPV low-risk genotypes. HPV prevalence correlates inversely with women age. Coinfections of multiple genotypes were found in one third of screened women population.

Conclusions. Data showed in this study are the first and wider Spanish results from a cervical cancer screening program population non opportunistic based on HPV detection. These results would serve as a reference for future prevalence studies and to evaluate the future impact of HPV vaccination campaigns.

Keywords: HPV Infections, Cervical cancer, HPV screening, HPV Prevalence, Tumoral viral infections.

INTRODUCCIÓN

La infección por papilomavirus humanos (VPH) es la causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix en la mujer^{1,2}. En la actualidad hay descritos más de 120 genotipos de los cuales más de las dos terceras partes han sido secuenciados

Correspondencia:

Sara García.

Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega.

Calle Dulzaina nº2. Valladolid. España.

Email: sagarvi87@hotmail.com

completamente. La infección por VPH es la de transmisión sexual más frecuente, calculándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida¹.

Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados. Dado que la mayoría de infecciones son asintomáticas y autolimitadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican¹.

La prevención del cáncer de cérvix se basa en la detección y tratamiento precoz de las lesiones cervicales. Tradicionalmente los métodos de citología del epitelio de transición cervical han sido la base de los programas de prevención poblacionales estructurados. En España, se estima en 2.103 mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix anualmente, siendo el séptimo cáncer más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país, y el segundo si nos circunscribimos al rango de edad entre los 15 y los 44 años, produciéndose por esta causa 739 muertes al año². El 55,8% de los casos de cáncer de cérvix en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH². Los programas de cribado poblacionales mediante frotis de Papanicolaou han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino, mortalidad y años de vida perdidos^{3,4}. Además, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las lesiones en las fases no invasivas, puede reducir la carga de enfermedades y los costes de la atención sanitaria⁵. Sin embargo, los aspectos negativos del cribado, tales como las consecuencias psicológicas sobre todo de los falsos positivos, el sobre-tratamiento y las reacciones adversas, deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar programas fomentando la adhesión a las guías de práctica clínica³.

El sistema de cribado de cáncer de cérvix en Castilla y León es el más antiguo basado en el cribado poblacional estructurado de los implantados en España, que incluye la detección sistemática de VPH para todas las mujeres de la autonomía que acceden al programa⁶. El programa de cribado de cáncer cervical en Castilla y León existe desde 1986, comenzando en determinados lugares y aumentando progresivamente su cobertura hasta llegar a todas las mujeres de edades comprendidas entre 25 y 65 años de edad o con factores de riesgo. Se han producido algunos cambios en la población diana a medida que las evidencias científicas así lo han sugerido. En noviembre de 2008 se incorporó, junto a la citología, el test de VPH como método habitual de cribado en mujeres entre 35 y 64 años en toda la región y su última actualización data del 5 noviembre de 2012.

El objetivo de este estudio preliminar es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, que se han adherido al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León y describir las características más sobresalientes del cribado VPH. La gran mayoría de comunidades autónomas españolas no ha implementado totalmente este tipo de programas por lo que los resultados preliminares del programa de la Junta de Castilla y León adquieren gran relevancia para futuros programas de prevención y para el impacto que las nuevas vacunas de VPH pueden ofrecer.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ha incluido a las mujeres pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León, adheridas al programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad.

El periodo de estudio comprende desde el 1 de enero de 2012, al 31 de diciembre de 2014. Durante este periodo las muestras analizadas han sido 120.326 correspondientes a mujeres incluidas en el programa.

El programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino instaurado en 1986 en Castilla y León, se caracteriza por ser un proceso continuo, de un programa integral ofertado a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados⁷.

El programa constituye un proceso organizado e integrado con una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas⁷.

Como criterios de inclusión en el Programa se estableció que las mujeres debían residir en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y 64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no presentar sintomatología ginecológica.

Los criterios de exclusión del programa son permanentes o temporales. Un criterio permanente de exclusión es la histerectomía total de la mujer y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

En dicho programa que se inicia a los 25 años, únicamente a las mujeres de 35 a 64 años se les realiza co-test mediante citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional se han basado en la clasificación de *Bethesda 2001*⁷ y no se presentan en este artículo.

Los resultados de la determinación de VPH, tienen su base en el diagnóstico molecular de los genotipos de VPH 16 y 18, y la detección de los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico: 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.

La detección y el genotipado del VPH en el programa de prevención y detección precoz del cáncer del cuello de útero en Castilla y León, se realiza mediante una técnica molecular basada en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la técnica CLART® HPV2, comercializada por GENOMICA. detecta la presencia de 35 virus de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89).

La detección se lleva a cabo mediante la amplificación de un fragmento de unos 450 pb dentro de la región L1 del VPH.

La detección del producto amplificado por PCR, se realiza mediante la plataforma tecnológica basada en *microa-*

rrays de baja densidad: CLART® (*Clinical Array Technology*) con sondas específicas para cada uno de los VPH incluidos en el genotipado.

Aunque el programa de detección precoz de cáncer de cérvix en Castilla y León incluye numerosas variables, las incluidas en este estudio preliminar han sido: fecha de recogida de la muestra, edad de la mujer, área y zona de salud donde tiene lugar la recogida de la muestra, zona geográfica de procedencia de la mujer, detección y presencia de VPH y genotipado.

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 5% en una determinada variable se informó y consideró como un posible sesgo del estudio.

El nivel de significación para todas las pruebas, se ha considerado para una $p \leq 0,05$.

Para el cálculo de la prevalencia global, por edades, por áreas de salud, de VPH se utilizó como denominador el censo poblacional de Castilla y León.

Los datos procedentes de las cinco plataformas de cribado (Burgos, León, Salamanca Valladolid Este y Valladolid Oeste), han sido facilitados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa ha procedido a la cesión de los datos procedentes del fichero denominado "*Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas*", pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León.

Los datos objeto de la solicitud, en los cuales no es posible identificar a un afectado o interesado, pertenecen a la categoría de datos disociados.

RESULTADOS

En este trabajo, realizado entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, se han procesado para la detección de VPH, 120.326 muestras de frotis de cérvix de otras tantas mujeres de Castilla y León (España).

Se ha calculado la prevalencia de VPH, teniendo en cuenta los datos de población obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), con fecha 1 de enero del 2014.

Durante el periodo estudiado del Programa de Prevención y detección precoz de Cáncer de cérvix de la Junta de Castilla y León, se detectaron 12.183 muestras positivas para VPH. La población de mujeres en Castilla y León a 1 de enero del 2014 era de 1.262.540, por lo que esa cifra de positividad da una prevalencia de VPH del 9,6‰, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,5 y 9,8‰.

La prevalencia ha sido estudiada en cada una de las nueve provincias pertenecientes a la comunidad. Valladolid es la provincia con mayor prevalencia de VPH, con un 11,8‰, con un IC 95% 11,4-12,2 seguida de León y Palencia, con prevalencias de 10,6‰ y 10,5‰ respectivamente, siendo las provincias con menor prevalencia Burgos y Soria con prevalencias de 7,7‰ (IC 95% 7,3-8,1) y 6,7‰, (IC 95% 6-7,5) respectivamente (tabla 1).

Prevalencia de VPH según edad. La prevalencia del VPH en las mujeres de Castilla y León ha sido calculada según los tramos de edad descritos en la figura 1.

El grupo de edad en el que se ha obtenido la máxima prevalencia, es el del grupo de mujeres entre los 35 y 39 años. En Castilla y León hay 91.320 mujeres en ese rango de edad, en el estudio se ha realizado la prueba de detección de VPH a 22.367 de ellas, detectando 3.899 muestras VPH positivas, siendo la prevalencia del 42,7‰ con un IC 95% entre 41,4-44,0. A partir de este rango de edad, la prevalencia experimenta un descenso

Tabla 1 Distribución de la población, muestras y positividad de las mismas, en función de las provincias estudiadas.

Provincia	Población mujeres CyL	Nº muestras procesadas de VPH	Nº muestras positivas del programa	Prevalencia ‰	IC 95,0 %
Ávila	83.017	7.785	754	9,08	8,43 - 9,73
Burgos	183.018	14.612	1.409	7,70	7,30 - 8,10
León	248.157	21.818	2.644	10,65	10,25 - 11,06
Palencia	84.612	9.404	886	10,47	9,78 - 11,16
Salamanca	175.398	15.862	1.433	8,17	7,75 - 8,59
Segovia	78.987	6.736	655	8,29	7,65 - 8,93
Soria	45.498	3.685	307	6,75	5,98 - 7,51
Valladolid	270.292	29.086	3.197	11,83	11,42 - 12,24
Zamora	93.561	8.787	898	9,60	8,97 - 10,23

CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza)

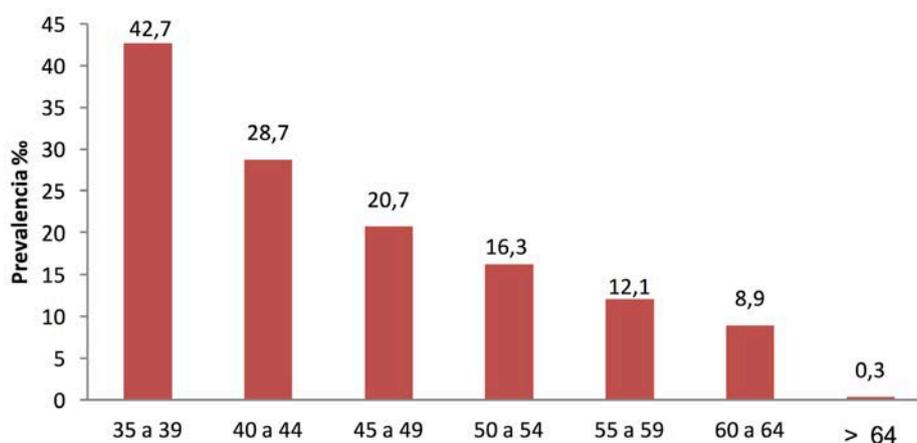


Figura 1 Distribución de la prevalencia de infección por VPH en función de los grupos etarios.

Tabla 2	Distribución de muestras positivas a VPH en función del riesgo de transformación celular.			
	Nº muestras Procesadas en el programa	Nº de muestras positivas	Prevalencia ‰	IC 95,0%
VPH-AR	120.326	7.489	5,9	5,8-6,1
VPH-BR	120.326	2.810	2,2	2,1-2,3
VPH AR Y BR	120.326	1.483	1,2	1,1-1,2

CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza), AR (alto riesgo), BR (bajo riesgo).

lineal a medida que aumenta la edad de la mujer, llegando a una prevalencia de 8,9‰, en las mujeres entre 60 y 64 años, como podemos observar en la figura 1.

Se ha estudiado la prevalencia de los diferentes genotipos, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de Castilla y León.

Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en función del riesgo de transformación celular. La distribución del perfil de riesgo oncogénico de los VPH detectados mostró que se detectaron 7.489 muestras con genotipos VPH de Alto Riesgo (AR) de transformación celular, lo que representa el 63,6% del total de determinaciones VPH positivas. Otras 2.810 muestras pertenecían a genotipos VPH de Bajo Riesgo (BR), lo que supone un 23,8% y se obtuvieron además 1.483 determinaciones, 12,6% del total de positivas, que presentaron simultáneamente genotipos de VPH de alto y bajo riesgo en la misma muestra.

La prevalencia global de VPH-AR en las mujeres de Castilla y León fue del 5,9‰ (IC 95% 5,8-6,1) y la de VPH-BR fue del

2,2‰ (IC 95% 2,1-2,3). Por último, la prevalencia de genotipos de VPH-AR y genotipos de VPH-BR en una misma muestra fue del 1,2‰ (IC 95% 1,1-1,2) (tabla 2).

Infección múltiple de VPH. Entre las 12.183 muestras que han sido positivas en VPH, en las edades comprendidas entre los 35 y 64 años de edad, 8.248 muestras presentaban un solo genotipo de VPH, el 67,7% de las determinaciones VPH positivas y 3.935 muestras presentaban infección múltiple de VPH, el 32,3%.

El 30,2% de las determinaciones positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo, frente al 12,4% de las determinaciones positivas para el VPH-BR, que estaban coinfectadas por más de un genotipo, teniendo los genotipos de AR, mayores porcentajes de infecciones múltiples.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de prevalencia de VPH en España procedente de un programa autonómico poblacional estructu-

rado no oportunista. Los resultados presentados en este artículo referidos a una población de 120.326 mujeres analizadas es la mayor publicada en España. La prevalencia global del 9,6‰ obtenida de 12.183 muestras positivas, se sitúa en el rango medio-bajo de prevalencias comunicadas por otros estudios similares. Se debe señalar que la mayoría de estudios españoles publicados, proceden de cribados oportunistas (no poblacionales, ni estructurados) con un número logarítmicamente inferior de población y muestras lo que puede influir en la representatividad de los mismos.

Si se tiene en cuenta que en un 1,2‰ de la muestra cribada en el presente estudio, se encontró exclusivamente VPH de bajo riesgo, el porcentaje real de mujeres en las que se debe hacer un seguimiento de su infección es del 8,4‰.

En el informe emitido por "HPV information centre" en 2014⁸, se estima que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,7‰ (IC 95% 10-11,5), algo más de dos puntos porcentuales más alta que la de Castilla y León tras descontar los VPH de bajo riesgo.

Un meta-análisis realizado con 78 trabajos de todo el mundo⁹, estima una prevalencia de la población mundial del 10,4‰ (IC 95% 10,2-10,7)⁹, lo que supone también una diferencia significativamente más alta que la hallada en las mujeres castellano-leonesas.

En un estudio oportunista ocasional y puntual realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 64 años, de tres centros ginecológicos y un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, encontraron una prevalencia de VPH del 10,1% (IC 95% 8,6-11,6)¹⁰.

Algunos de los estudios realizados en España en los últimos años, sobre la prevalencia de VPH en Zaragoza¹¹, Madrid¹² o País Vasco¹³, se han realizado en mujeres con previo estudio patológico, o mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, como son las trabajadoras sexuales, por lo que los resultados obtenidos no se pueden comparar con los de este estudio y no tienen la misma potencia estadística.

La prevalencia estudiada en las nueve provincias de la Comunidad, muestra como existe un aumento de la prevalencia paralelo a la magnitud del censo poblacional que no se observa exactamente en todas las provincias. Valladolid con 270.292 mujeres, tiene la prevalencia mayor (11,8‰) por encima de la media que apuntan algunos estudios españoles y de la prevalencia media de la comunidad de Castilla y León. La provincia de León, se sitúa la segunda en prevalencia de VPH entre las 248.157 mujeres de su población, con una prevalencia de 10,6‰.

En este estudio se confirma en una amplia representación poblacional de mujeres españolas como la prevalencia de VPH correlaciona inversamente con la edad. Esta pasa desde el 42,7‰ en el grupo de mujeres de 35 a 39 años al 8,9‰ en el de 60-64 años. Este descenso es lineal a partir del grupo de 45-49 años con un descenso aproximado de cuatro puntos porcentuales de prevalencia para cada bloque poblacional. Ese hecho unido a la lenta progresión oncogénica de VPH refuerza que el inicio del cribado molecular de VPH se haga a partir de los 30 años.

En este estudio no se ha observado un segundo pico en la década de los cincuenta ni en la de los sesenta como ha sido referido en otros estudios¹⁴.

Entre los datos virológicos cabe señalar la baja proporción de VPH de bajo riesgo encontrada. A pesar de ello en 2.810 mujeres de las 12.183 encontradas portadoras de VPH, se encontró únicamente VPH de bajo riesgo oncogénico lo que supone casi una cuarta parte de las muestras positivas (23,8% sobre mujeres VPH positivas). En las tres cuartas partes de mujeres restantes con VPH se detectaron VPH de alto riesgo exclusivamente (63,6%) o acompañado de otros de bajo riesgo (12,6%).

Dicha proporción es ligeramente más elevada cuando se consideran las infecciones por más de un genotipo sea de alto o bajo riesgo. El presente estudio demuestra que en el 32,3% de las determinaciones VPH positivas procesadas, se detectaron más de un genotipo por muestra, cifra aproximada a la obtenida en el estudio Cleopatra (32,8%) que incluyó un total de 3.155 mujeres analizadas^{16,17}. Otros estudios fuera de España refieren cifras mayores de infecciones múltiples, hasta un 42,8% de las determinaciones VPH positivas con infección por múltiples genotipos de VPH, aunque se centran en mujeres jóvenes menores de 25 años¹⁸ en las que la prevalencia es mayor. Todavía no está suficientemente dilucidado si la infección con múltiples tipos de VPH influye, ya sea directa o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH¹⁵.

En relación con las infecciones múltiples por VPH, la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC) llevó a cabo una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, en 15 áreas, de cuatro continentes diferentes¹⁹. Los datos obtenidos proceden de 14.536 mujeres reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, obtuvieron un porcentaje similar al de Castilla y León (32,2% de las mujeres con VPH positivo), con infección por múltiples genotipos VPH¹⁶. A este respecto algunos trabajos apuntan la influencia del test utilizado en el cribado²⁰.

Los resultados de prevalencia de VPH en mujeres españolas son los primeros y más amplios procedentes de un programa de cribado poblacional estructurado en España y deben servir como referencia para futuros estudios y medir el impacto futuro de la vacunación.

AGRADECIMIENTOS

Se hace constar el agradecimiento al Servicio de Promoción de la Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, por la autorización y acceso a los datos, en especial al Dr. Pedro Ángel Redondo Cerdeña y a la Dra. María Mercedes Sánchez Jacob, quienes facilitaron todo el proceso.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base N° 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2005.
- International Agency for Research on Cancer. Handbook of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC, 2005.
- Van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008; 122:1854-8.
- Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. Clinical management of abnormal cytology test results and costs associated with the prevention of cervical cancer in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2010; 14:311-8.
- Fernández Calvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000;36(17):2250-2254
- Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino [Fecha de consulta: 26/09/2016] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca>
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php>. [Fecha de consulta 20/09/2016].
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7 :453-9.
- Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernández-Rodríguez E, Guinarte G, et al. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. *Scand J Infect Dis* 2014; 46:737-744.
- Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: A case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer*. 2008; 3: 8. doi: 10.1186/1750-9378-3-8
- Martín P, Kilany L, García D, López-García A.M, Martín M.J, Abaira V. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:316.
- Delgado D, Marín J.M, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios J.L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:230-5.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. s.l.: *Am J Epidemiol*. 2000; 151:1158-71.
- Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La infección por VPH. Bypass 3º ed. 2012; 37-56.
- Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012; 84: 947-56.
- Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 3-6.
- Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17: 2002-6.
- Vaccarella S , Franceschi S , Snijders PJ , Herrero R , Meijer CJ , Plummer M . Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:503-10.
- Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lynge E, Bonde J. Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e86835.

Gabriel Estan-Cerezo¹
Ana García-Monsalve¹
Leticia Soriano-Irigaray¹
Francisco José Rodríguez-
Lucena^{1,2}
Andrés Navarro-Ruiz¹

A rapid validated UV-HPLC method for the simultaneous determination of the antiretroviral compounds darunavir and raltegravir in their dosage form

¹Servicio de Farmacia-Hospital General Universitario de Elche-Fisabio, Elche, Spain.

²Instituto de Biología Molecular y Celular, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain.

ABSTRACT

Introduction. A rapid, simple and sensitive high-performance liquid chromatography (HPLC) method with ultraviolet detection has been developed for quantification of darunavir and raltegravir in their pharmaceutical dosage form.

Material and methods. The assay enables the measurement of both drugs with a linear calibration curve ($R^2=0.999$) over the concentration range 5–100 mg/L. The determination was performed on an analytical Tracer Excel 120 ODSB (15x0.46 cm) column at 35°C. The selected wavelength was 254 nm. The mobile phase was a mixture of 0.037 M sodium dihydrogen phosphate buffer, acetonitrile and methanol (40:50:10, v/v/v) at a flow rate of 2.0 mL/min. Nevirapine (50 mg/L) was used as internal standard.

Results. Accuracy, intra-day repeatability ($n = 5$), and inter-day precision ($n = 3$) were found to be satisfactory, being the accuracy from -4.33 to 3.88% and precisions were intra-day and inter-day, 0.25% and 4.42% respectively in case of darunavir. Raltegravir intra-day and inter-day precisions lower of 1.01 and 2.36%, respectively and accuracy values bet from -4.02 to 1.06%.

Conclusions. Determination of the darunavir and raltegravir in their dosage form was done with a maximum deviation of 4%. This analytical method is rapid, easily implantable and offers good results.

Keywords: Darunavir, HAART, HPLC, raltegravir, validation study

Determinación simultánea de los compuestos antirretrovirales darunavir y raltegravir en su forma farmacéutica mediante un método rápido y validado de UV-HPLC

RESUMEN

Introducción. Un método rápido, sencillo y sensible de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección ultravioleta ha sido desarrollado para la cuantificación simultánea de darunavir y raltegravir en su forma farmacéutica.

Material y métodos. La determinación se llevó a cabo empleando una columna Tracer Excel 120 ODSB (15x0.46 cm) C_{18} a 35 °C. La longitud de onda empleada fue de 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de una disolución tampón dihidrógeno fosfato de sodio 0,037 M, acetonitrilo y metanol (40:50:10, v/v/v) con un flujo de 2,0 mL/min. El fármaco nevirapina (50 mg/L) fue usado como patrón interno.

Resultados. El ensayo realiza la medida de ambos fármacos con una curva de calibración lineal ($R^2=0.999$) en un rango de concentración de 5 a 100 mg/L. Los valores de exactitud, repetibilidad intradía ($n = 5$) e interdía ($n = 3$) han resultado satisfactorios, encontrándose los valores de exactitud entre -4.33 y 3.88%, y las precisiones intradía e interdía, 0,25% y 4,42%, respectivamente en caso de darunavir. En el caso del raltegravir, las precisiones intradía e interdía fueron de 1,01 y 2,36%, respectivamente y para la exactitud se obtuvieron valores entre -4,02 y 1,06%.

Conclusiones. La determinación de darunavir y raltegravir en su forma farmacéutica fue llevada a cabo observándose una desviación máxima del 4%. El método es rápido, fácilmente implantable y ofrece buenos resultados.

Palabras clave: Darunavir, HAART, HPLC, raltegravir, validación

Correspondence:
Francisco José Rodríguez-Lucena
Servicio de Farmacia-Hospital General Universitario de Elche-Fisabio, Elche, Spain
Phone/fax: 0034 966616909
E-mail: franrolu@gmail.com

INTRODUCTION

The most used antiretroviral therapy against HIV virus is based in the use and combination of three drugs from at least two different families. This combination is called "Highly Active Antiretroviral Therapy" (HAART). The effectiveness of HAART therapy is increasing and reducing its toxicity thanks to the development of new drugs. Usually, two drugs are coming from the families of inhibitor protease (IP) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Darunavir¹ is an example of inhibitor protease and rilpivirine and etravirine are NNRTIs. Another important family of drugs used in HAART therapy is the integrase inhibitor with examples as dolutegravir or raltegravir².

A quality control of the dosage form of the antiretroviral compounds can be done in the health care services to assure the quality of the medication. To assess the quality and chemical stability of the administered drugs to the Hospital patients could be an improvement in the treatment by controlling possible lost and degradations of the drugs. Also, the quality control can be mandatory to assure the correct concentrations of the prepared magistral formula in the health care services for paediatric or HIV+ patients with dysphagia who need special oral preparations.

Quantification of the drugs is done usually by Liquid Chromatography tandem mass spectroscopy (HPLC-MS/MS)³⁻⁵, Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)⁶ or High Performance Liquid Chromatography (HPLC)⁷ when blood samples are analyzed. HPLC-MS/MS or UPLC are really effective techniques, but the cost of these analyses is high and most research and clinical laboratories have not these equipments. In case of dosage form analysis also spectrophotometric methods can be developed^{8,9} but HPLC is the main used analytical technique to quantify drugs as the antiretroviral compounds because it is needed less expensive equipment and is more usual to have it in the clinic laboratories where the determination of the drugs in plasma can be done.

The simultaneous determination can simplify the HPLC analysis in routine having one method to carry with the quality control of the maximum number of drugs in the minimum time as possible. To the best of our knowledge, there are not works where dosage forms of darunavir and raltegravir are analyzed simultaneously. Darunavir has been analyzed by Satyanarayana et al.¹⁰ with a retention time of 5.86 minutes, Patel et al.¹¹ with 5.02 minutes and Kumar et al.¹² with a retention time of 3.99 minutes. For raltegravir HPLC estimation methods, 4.3 minutes was the obtained retention time by Sudha et al.¹³. The development of a method to quantify simultaneously both antiretroviral compounds can be an improvement in the quality control of their dosage form.

MATERIAL AND METHODS

Chemicals and reagents. Darunavir was kindly provided by Cilag (Schaffhausen, Switzerland). Raltegravir was sup-

plied by Merck (Rahway, USA) and nevirapine was provided by Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Germany). The dosage form of raltegravir is called Isentress® and it is from the laboratory Merck Sharp and Dohme (Kenilworth, USA) containing 400 mg of the drug per each tablet. Prezista® is the dosage form of darunavir and it can be presented with different concentrations, in example 400, 600 and 800 mg per tablet and it is manufactured by Janssen-Cilag International N.V. (Beerse, Belgium).

HPLC-grade acetonitrile and water were obtained from Teknokroma (Barcelona, Spain) and HPLC-grade methanol was purchased from Merck (Darmstadt, Germany). Potassium dihydrogen phosphate was provided from Panreac (Barcelona, Spain). Dimethyl sulfoxide (DMSO) was acquired from Acofarma (Terrassa, Spain).

Chromatographic conditions. The employed equipment was a HPLC system (Shimadzu, Kyoto, Japan) consisted of a pump (model LC-20AD), degasser (model DGU-20AS), autosampler (model SIL-20AC), thermostated column compartment (model CTO-10AS), and an UV-visible detector (model SPD-M20A). Data were acquired and processed with LCsolution® software from Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan). Separation of the compounds was achieved by using a Tracer Excel 120 ODSB column (5 µm; 150 x 4.6 mm) with a guard column packed Ultraguard SEA18 (10 x 3.2 mm). Chromatographic conditions were carried out by using a mobile phase [consisting of a mixture of potassium dihydrogen phosphate buffer solution (pH 4.3; 0.037 M), acetonitrile and methanol] in 40:50:10, v/v/v proportion, pumped at a constant flow rate of 2.0 mL/min. The column was maintained at 35°C, the injection volume was 10 µL and the eluents were monitored at a wavelength of 254 nm.

Preparation of stock solutions and standards solutions. Stocks solutions containing 5,000 mg/L of darunavir, 2,500 mg/L of raltegravir and 5,000 mg/L of nevirapine were prepared in methanol and were stored for less than one month at 4 °C in the dark. Each day, fresh raltegravir and darunavir working solutions were prepared by diluting the stock solutions with methanol to obtain concentrations of 500 and 50 mg/L. Likewise, nevirapine working solutions were further diluted with methanol to a final concentration of 500 mg/L.

In order to validate the analytical method, calibrators and quality control (QC) samples were prepared. Calibrators were mobile phase samples containing known concentrations of darunavir and raltegravir. These calibrators were used for construction of a calibration curve consisting of a blank sample (matrix sample processed without IS), a zero sample (matrix sample processed with IS), and 8 nonzero samples covering the expected range, including the lower limit of quantification (LLOQ). Darunavir and raltegravir calibrators were prepared by diluting working solutions with mobile phase each day to obtain concentrations of 5, 10, 20, 40, 50, 60, 80 and 100 mg/L. QC samples were three of known concentrations of each drug

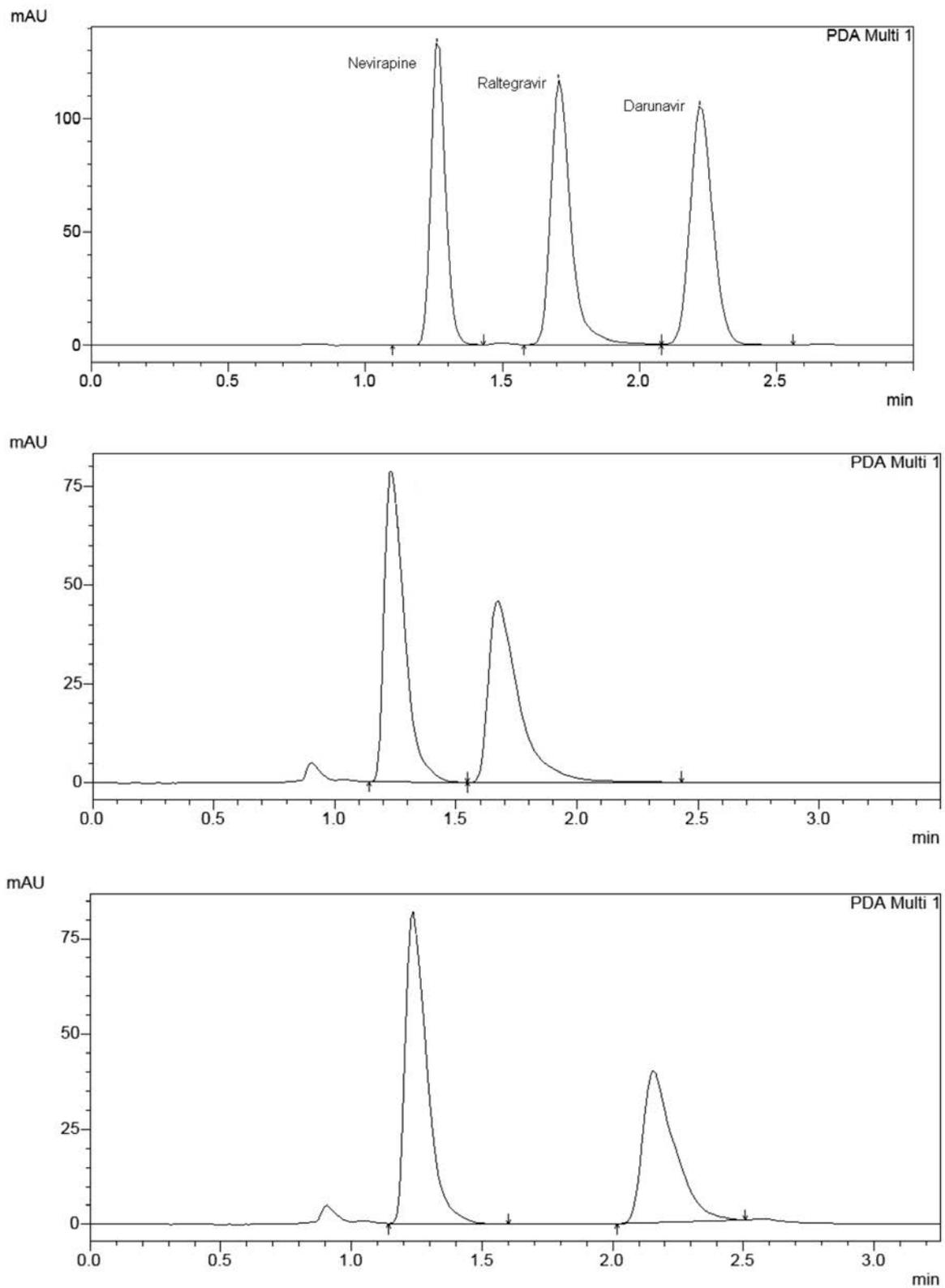


Figure 1 | Chromatogram with IS, raltegravir and darunavir (80 mg/L of each drug) on top; Isentress with IS chromatogram in the middle and Prezista with IS chromatogram at the bottom.

in mobile phase. These controls spanned the calibration curve, encompassing concentrations at 10, 40 and 80 mg/L.

Validation of the analytical method. The method validation procedure was carried out following the guidelines for Bioanalytical Method Validation published by the FDA¹⁴ and the European Medicines Agency (EMA)¹⁵.

a) Specificity and selectivity The specificity of the method was evaluated with regard to interference, by presence of any other excipient, with the detection of the analyte and/or the IS. Six different mobile phases were prepared to evaluate the interference potential. Zero sample was analysed to check for the absence of interference with the analyte. The interference peak should be less than 5% of the peak area for both analyte and IS.

b) Linearity. Complete calibration curves of each drug (8 concentrations; 5, 10, 20, 40, 50, 60, 80 and 100 mg/L) were analysed on three separate days. Calibration curves were generated by plotting the peak area ratio of darunavir and raltegravir to that of the IS. The linear regression equation was generated by the application of weighted (1/concentration) least square regression analyses. This equation was used to calculate the concentrations of the QCs. Slope, intercept, and coefficient of determination (R^2) were calculated for each calibration curve. Also the value of the relative standard deviation of the response factor was calculated. Calibration range linearity from 5 to 100 mg/L was concluded if r was greater than 0.99 for all calibration curves.

c) Limit of detection and lower limit of quantification. The assay sensitivity was evaluated by determining the limit of detection (LOD) and the LLOQ. LOD was defined as the lowest concentration required to give a signal equal to the blank plus 3 times standard deviation of the blank ($S/N = 3$), whereas theoretical LLOQ was the lowest drug concentration required to give a signal equal to the blank plus 10 times standard deviation of the blank ($S/N = 10$), and acceptable accuracy and precision data. In our case, LLOQ was adapted to covert the desired range concentration.

d) Precision and accuracy. Accuracy and precision were assessed by determining darunavir and raltegravir concentration at LLOQ and in QC samples at 10, 40 and 80 mg/L, measuring five replicates per concentration on three different days. Precision, expressed as the relative standard deviation (RSD), was calculated as the standard deviation for intra-day and inter-day runs divided by the average for those runs. Accuracy was determined by the mean relative error (MRE) from the theoretical concentrations, calculated as the absolute value of 100 minus the average estimated concentration divided by theoretical concentration. For each concentration, both RSD and MRE should be lower than 15% except for LLOQ, where they should not deviate by more than 20%.

e) Solutions stability. Stock and working solutions of the IS nevirapine were also found to be stable stored at 2–8°C for 25 days and for short term stability at room temperature¹⁶. Stock and working solution of darunavir in methanol were also found to be stable for short-term stability at room temperature and long-term stability at 5°C¹⁷. Stock solution of raltegravir was found stable at 4°C for four months¹⁸ and the short-term stability was also assured for 8 hours³. Stability of the calibrators in the mobile phase was measured by HPLC for darunavir, raltegravir and the internal standard nevirapine at 2, 4, 6 and 24 hours.

Applicability of analytical method. This assay was used to quantify the amount of darunavir and raltegravir in their pharmaceutical dosage form Prezista® and Isentress®, respectively. A tablet of Prezista® contains 400 mg of darunavir. A tablet of Isentress® includes 600 mg of raltegravir. Tablets were made powder in a mortar and then an appropriate amount of the powder to add 100 mg of each drug was weighted and put it into a volumetric flask of 100 mL with 80 mL of DMSO. Then, samples were sonicated for 30 minutes and DMSO was added to the volumetric flask until 100 mL, reaching a 1000 mg/L theoretical concentration (M) of darunavir or raltegravir. Samples were initially diluted to the half with mobile phase (M_1) and then, 50 μ L of this diluted sample (M_1) and 50 μ L of the IS solution of 500 mg/L were added to 400 μ L of the mobile phase to get a theoretical concentration of 50 mg/L in darunavir or raltegravir and in the IS.

RESULTS

Validation method.

a) Specificity and selectivity. Different columns, mobile phases and fluxes were tested finding the best retention time with good resolution employing the selected conditions. Chromatograms obtained with blank sample not shown any interference. Also, the three compounds are clearly separated with the mobile phase of a mixture with potassium dihydrogen phosphate buffer solution (pH 4.3; 0.037 M), acetonitrile and methanol in 40:50:10, v/v/v proportion in a Tracer Excel 120 ODSB column and at a constant flow rate of 2.0 mL/min (figure 1). Nevirapine was chosen as an internal standard for

Table 1

Calibration curves parameters for darunavir and raltegravir.

Day	Darunavir			Raltegravir		
	a ($\times 10^{-3}$)	b ($\times 10^{-3}$)	R^2	a ($\times 10^{-3}$)	b ($\times 10^{-3}$)	R^2
1	9.7	13.7	0.999	-0.7	15.3	0.999
2	-1.0	15.6	0.999	-16.6	15.4	0.999
3	6.1	15.8	0.999	-11.0	16.1	0.999

Linearity Equation, $y=a+b \cdot C$; a= y-intercept of the line; b= slope of the line; C= drug concentration (mg/L); r =coefficient of determination.

Table 2		Intra-day and inter-day precisions and accuracy at LLOQ level.				
Theoretical LLOQ concentration (mg/L)	Intra-day precision and accuracy			Inter-day precision and accuracy		
	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)
Darunavir						
5	4.46 (0.01)	0.15	10.82	4.59 (0.23)	5.04	8.27
Raltegravir						
5	4.98 (0.18)	3.51	0.45	5.10 (0.18)	3.47	-1.97

*Results expressed as mean (SD) from 5 replicates.

Table 3		Intra-day and inter-day precisions and accuracy for darunavir.				
Theoretical concentration (mg/L)	Intra-day precision and accuracy			Inter-day precision and accuracy		
	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)
10	9.74 (0.02)	0.25	2.60	9.61 (0.42)	4.42	3.88
40	41.73 (0.08)	0.20	-4.33	41.09 (1.29)	3.13	-2.72
80	79.26 (0.06)	0.08	0.93	79.56 (0.60)	0.75	0.55

*Results expressed as mean (SD) from 5 replicates

Table 4		Intra-day and inter-day precisions and accuracy for raltegravir.				
Theoretical concentration (mg/L)	Intra-day precision and accuracy			Inter-day precision and accuracy		
	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)	Mean observed concentration (SD) (mg/L)*	Precision (RSD, %)	Accuracy (MRE, %)
10	10.42 (0.10)	1.01	-4.02	10.27 (0.24)	2.36	-2.73
40	39.98 (0.34)	0.85	0.05	40.52 (0.46)	1.13	-1.31
80	79.15 (0.36)	0.45	1.06	79.20 (0.88)	1.19	1.00

*Results expressed as mean (SD) from 5 replicates

its low retention time also (1.2 minutes) while raltegravir presents 1.7 minutes such as a retention time and darunavir 2.2 minutes.

b) Linearity. Linearity is demonstrated in each of the calibration curves with R^2 value it was greater than 0,999 the three validation days for darunavir and for raltegravir (table 1). Also, the value of the standard deviation of the response factor was calculated for each compound being 0.034 in case of darunavir validation and 0.052 for raltegravir.

c) Limit of detection and lower limit of quantification.

Lower limit of detection was detected as 0.25 mg/L for darunavir and for raltegravir. The calibration curve was prepared using the relationship between the areas of the calibration and the internal standards peaks in front of the concentration of each drug. The study of the lower limit of quantification is presented in table 2. All the obtained values accomplish the parameter to be acceptable having accuracy lower than acceptable value <20% described in the Guidelines being the maximum value a 10.82%.

Table 5 Quantification data of darunavir content in Prezista® tablets.

	Day		
	1	2	3
Mean (mg/L)	48.05	51.30	51.17
SD (mg/L)	0.28	0.54	1.07
Prezista ± SD (mg)	384 ± 2	410 ± 4	409 ± 9
Deviation from theoretical value (%)	-4.00	2.50	2.25

Table 6 Data obtained from the quantification of raltegravir content in Isentress® tablets.

	Day		
	1	2	3
Mean (mg/L)	49.23	48.98	49.93
SD (mg/L)	0.05	0.20	0.54
Isentress ± SD (mg)	591 ± 1	588 ± 2	599 ± 6
Deviation from theoretical value (%)	-1.55	-2.04	-0,3

d) Precision and accuracy. The rest of the studied calibration standards are also inside of the acceptable range (with a precisions and accuracy <15%). The major value of intra-day precision in case of darunavir was 0.25% and inter-day precisions were between 0.75 and 4.42% and accuracy was between -4.33 and 3.88% (table 3). Raltegravir parameters are also inside of the acceptable values having an intra-day precisions lower of 1.01%, and the inter-day values of this parameters also below 2.36%. Finally, accuracy values for raltegravir QC are between -4.02 and 1.06% (table 4).

e) Solution stability. The stability of the calibrators and quality controls was measured and it was confirmed that all the employed compounds are 24 hours stable in the mobile phase with concentration values of 108% and 95% of the initial values for darunavir and raltegravir, respectively. Also, the stability of nevirapine was studied, showing a 98% of the initial value of the drug after 24 hours. Thus, all the calibrators have shown acceptable values of short term stability in the mobile phase (auto sampler stability).

Applicability of analytical method. This validated method has been used to determine the darunavir and raltegravir amount in their marketed pharmaceutical forms. The obtained chromatograms for both compounds are presented in figure 1. Data obtained from these analyses are presented in tables 5 and 6 for darunavir and raltegravir, respectively. In case of darunavir, good

results of precisions are shown (from -4.00 to 2.50) and they are even improved in raltegravir analysis (from -2.04 to -0.13).

DISCUSSION

Data obtained from the analysis of the tablets are inside of the acceptable ranges with deviations from the theoretical value lower than a 4%. Thus, the applicability of this method is demonstrated and it can be used in the quality control by UV-HPLC of the darunavir and raltegravir dosage forms. Raltegravir has just one dosage form and it was studied. Darunavir have more than one but they can be successfully studied with this method solving the appropriate amount of the tablet.

The validation procedure has been reached following the FDA and EMA Guidelines. Linearity, precision and accuracy of this newest method are inside of the appropriate ranges to assure the quality of the determination of darunavir and raltegravir. The short-term stability of the calibrators and QC controls in the auto sampler has been also demonstrated. Also, good linearity values have been shown and acceptable parameters of precision and accuracy have been found.

The method has an important improvement in front the rest of the published methods, because its retention time obtained for darunavir is clearly minor than the previous published works¹⁰⁻¹² and also, in case of raltegravir the retention time applying this method is minor than the previous one¹³. These facts mean that our new UV-HPLC method shows better cost-effectiveness ratio in comparison with the previous published darunavir or raltegravir determination methods.

A validated method to determine the concentration of darunavir and raltegravir has been developed with good values of precision and accuracy. This method can be implanted in routine analysis of quality control by UV-HPLC of darunavir and raltegravir concentrations in their dosage form with low retention times and run time minor than four minutes.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors want to thanks Cilag, Merck and Boehringer Ingelheim for the kindly provide of the raw material.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

FUNDING

This work was partially supported by European Regional Development Fund (ERDF) and the European Social Fund (ESF) [grant number PEJ-2014-A-06341].

REFERENCES

1. Ruela Correa JC, D'Arcy DM, dos Reis Serra CH, Nunes Salgado HR.

2012. Darunavir: a critical review of its properties, use and drug interactions. *Pharmacology* 2012; 90: 102–9.
- Burguer DM. Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6: 1151–60.
 - Gupta A, Guttikar S, Shah PA, Solanki G, Shrivastav PS, Sanyal M. Selective and rapid determination of raltegravir in human plasma by liquid chromatography– tandem mass spectrometry in the negative ionization mode. *J. Pharm. Anal.* 2015; 5:101–9.
 - Bhavyasri K, Balaram VM, Nageswarao R, Rambabu D, Ajitha M, Challa BR. Quantification of etravirine in rat plasma by LC-MS/MS and application to a pharmacokinetic study. *JSRR.* 2015; 8: 1–10.
 - Fayet A, Béguin A, Zanolari B, Cruchon S, Guignard N, Telenti A, et al. A LC–tandem MS assay for the simultaneous measurement of new antiretroviral agents: Raltegravir, maraviroc, darunavir, and etravirine. *J. Chromatogr. B* 2009; 877: 1057–69.
 - Pawan KS, Raman MS, Satish CM, Gyanendra NS, Chhoten LJ. A rapid and sensitive RP-UPLC method for simultaneous determination of zidovudine, lamivudine and nevirapine in tablet dosage form. *J. Pharm. Res.* 2010; 9: 56–9.
 - Date AA, Shibata A, Bruck P, Destache CJ. Development and validation of a simple and isocratic reversed-phase HPLC method for the determination of rilpivirine from tablets, nanoparticles and HeLa cell lysates. *Biomed. Chromatogr.* 2015; 29: 709–15.
 - Ghante MR, Shelar RS, Sawant SD, Kadam MM. Development and validation of UV spectrophotometric method for estimation of darunavir ethanolate in bulk and tablet dosage form. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 6: 240–2.
 - Siddartha B, Babu SI. UV-spectrophotometric method for estimation of raltegravir in bulk and tablet dosage form. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* 2014; 4: 807–11.
 - Satyanarayana L, Naidu SV, Rao MN, Kumar A, Suresh K. The estimation of darunavir in tablet dosage form by RP-HPLC. *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 2011; 1: 74–6.
 - Patel BN, Suhagia BN, Patel CN. RP-HPLC method development and validation for estimation of darunavir ethanolate in tablet dosage form. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012; 4: 270–3.
 - Kumar SS, Priyanka DS, Richards P. RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of cobicistat and darunavir in tablet dosage form. *WJPPS.* 2016; 5: 490–9.
 - Sudha T, Shanmugasundram P. Development and validation of RP-HPLC and HPTLC chromatographic methods of analysis for the quantitative estimation of raltegravir potassium in pharmaceutical dosage form. *Res. J. Pharm. Technol.* 2011; 4: 1746–50.
 - Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001. BP.<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>
 - Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency (EMA). July 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
 - Burugula L, Pilli NR, Makula A, Lodagala DS, Kandhagatla R. Liquid chromatography–tandem mass spectrometric assay for the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine in human plasma. *Biomed. Chromatogr.* 2012; 27: 172–8.
 - Mishra T, Shrivastav PS. Validation of simultaneous quantitative method of HIV protease inhibitors atazanavir, darunavir and ritonavir in human plasma by UPLC-MS/MS. *Scientific World J.* 2014; Article ID 482693, 12 pages.
 - Notari S, Tommasi C, Nicastrì E, Bellagamba R, Tempestilli M, Pucillo LP, et al. Simultaneous determination of maraviroc and raltegravir in human plasma by HPLC-UV. *Life* 2009; 61: 470–5.

Supplementary material

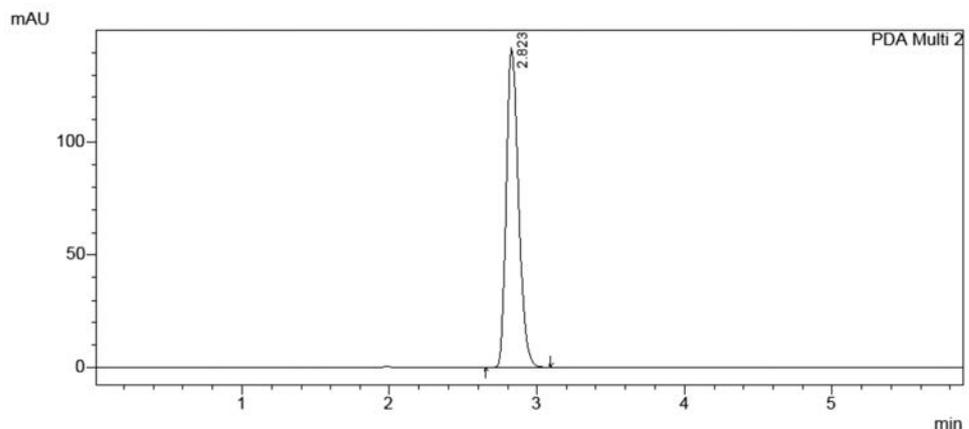
Gabriel Estan-Cerezo¹
Ana García-Monsalve¹
Leticia Soriano-Irigaray¹
Francisco José Rodríguez-
Lucena^{1,2}
Andrés Navarro-Ruiz¹

Examples of the studied chromatographic conditions

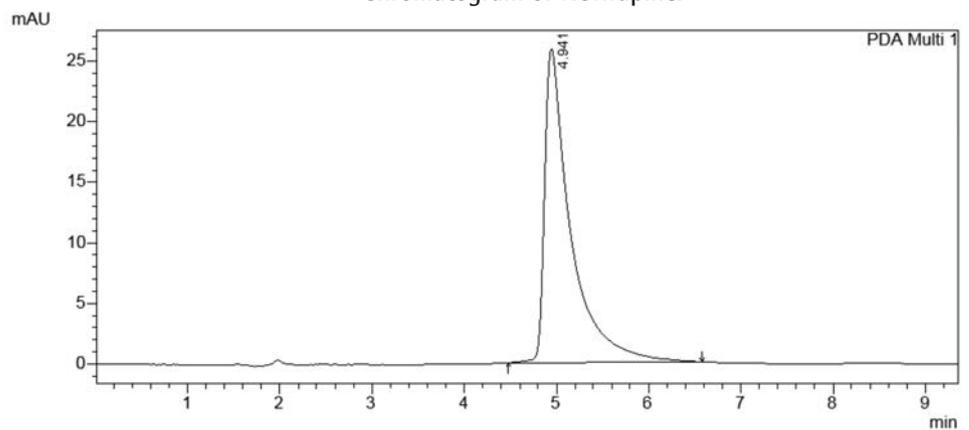
¹Servicio de Farmacia-Hospital General Universitario de Elche-Fisabio, Elche, Spain.

²Instituto de Biología Molecular y Celular, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain.

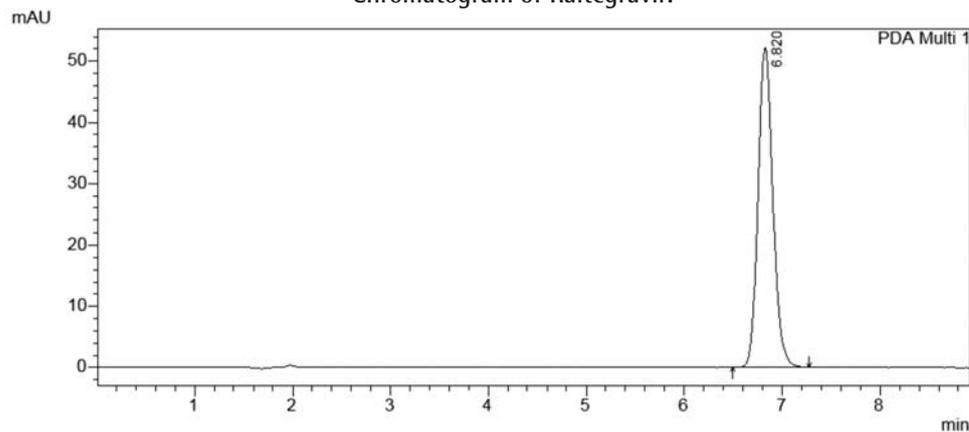
Initially nevirapine, raltegravir and darunavir were studied one by one.



Chromatogram of Nevirapine.



Chromatogram of Raltegravir.



Chromatogram of Darunavir.

Correspondence:
Francisco José Rodríguez-Lucena
Servicio de Farmacia-Hospital General
Universitario de Elche-Fisabio, Elche,
Spain
Phone/fax: 0034 966616909
E-mail: franrolu@gmail.com

Figure 1

Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 1 mL min⁻¹. Mobile phase (%):
TPI: 43; MeCN: 35; MeOH: 22.

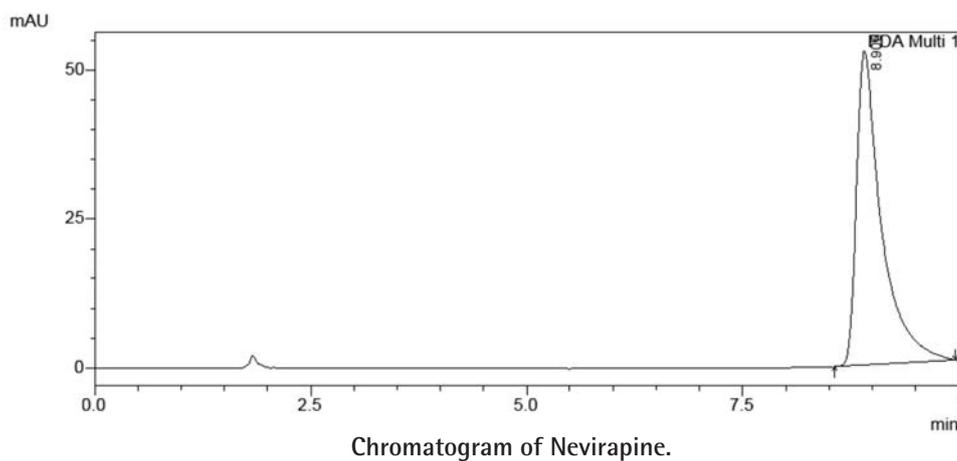
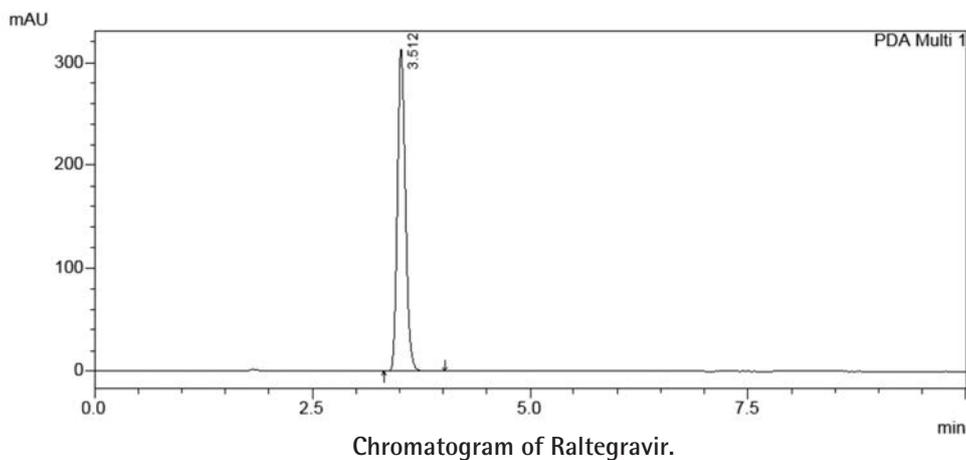


Figure 2 | Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 1 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 53; MeCN: 29; MeOH: 18.

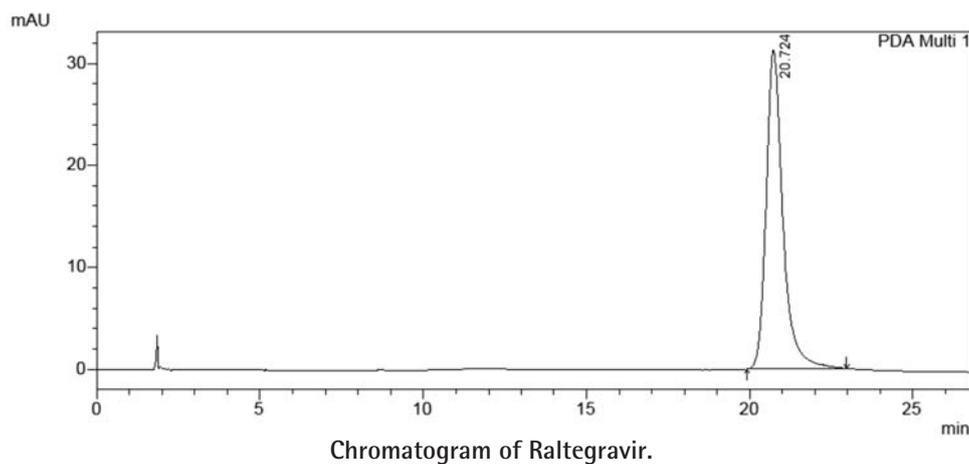
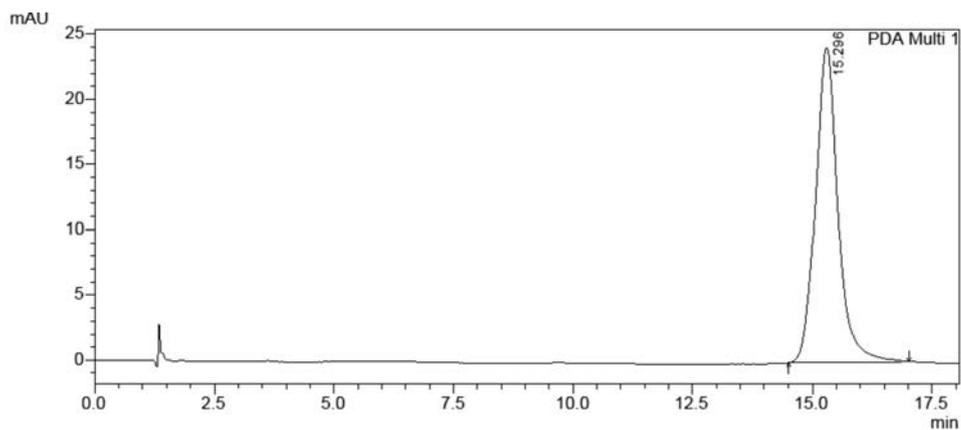
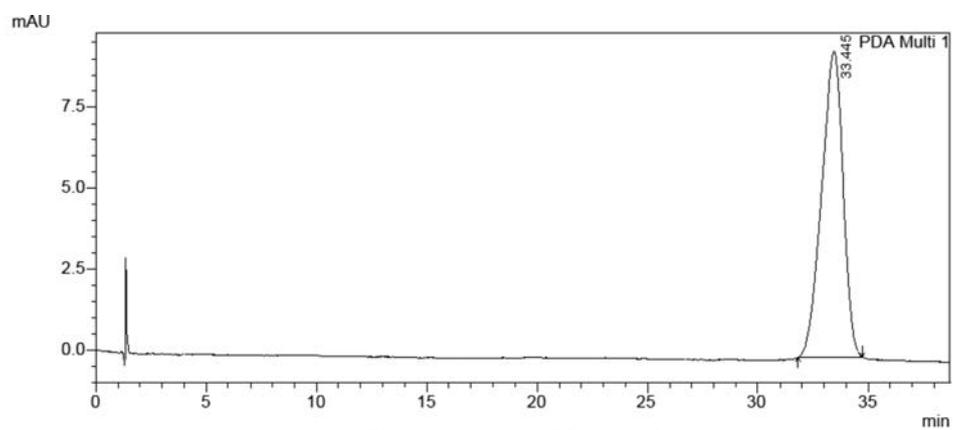


Figure 3 | Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 1 mL min⁻¹. Gradient Time 0-6 min Mobile phase (%): TPI: 60; MeCN: 20; MeOH: 20. Time 6-8 min Mobile phase (%): TPI: 57; MeCN: 14; MeOH: 29.



Chromatogram of Raltegravir.



Chromatogram of Darunavir.

Figure 4 Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 1 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 40; MeCN: 42; MeOH: 18.

Then, mixtures with the three compounds were also studied.

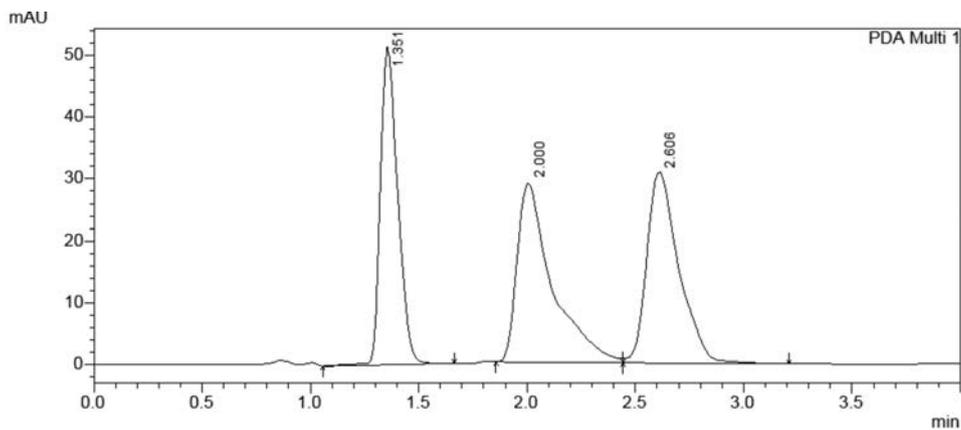


Figure 5 Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 2 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 40; MeCN: 40; MeOH: 20.

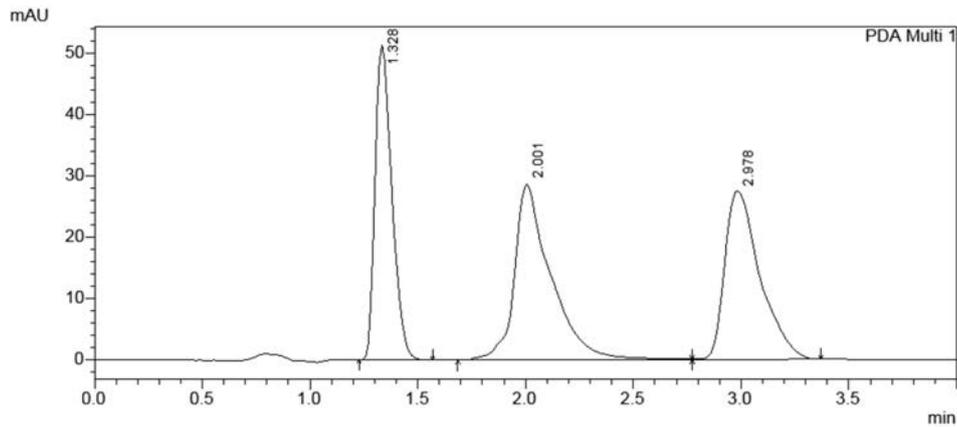


Figure 6 Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 2 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 50; MeCN: 50.

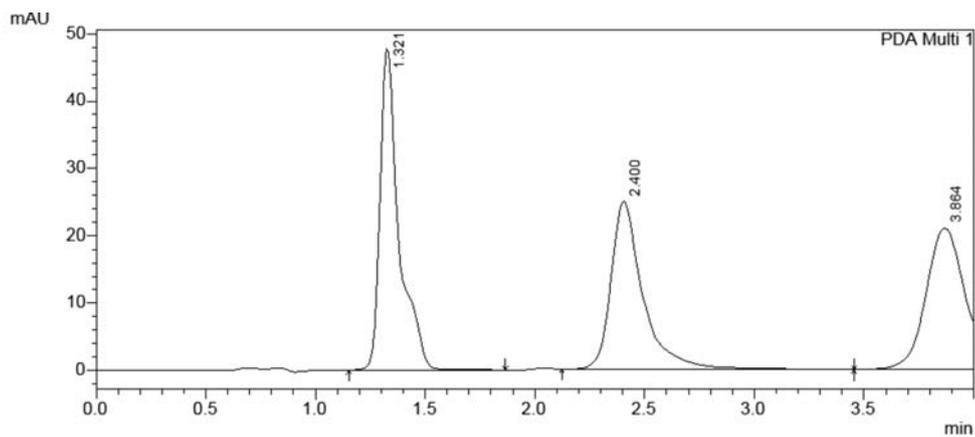


Figure 7 Conditions. Column: Mediterranean SEA18. Flow: 2 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 50; MeCN: 40; MeOH: 10.

*Shoulders are due by the column.

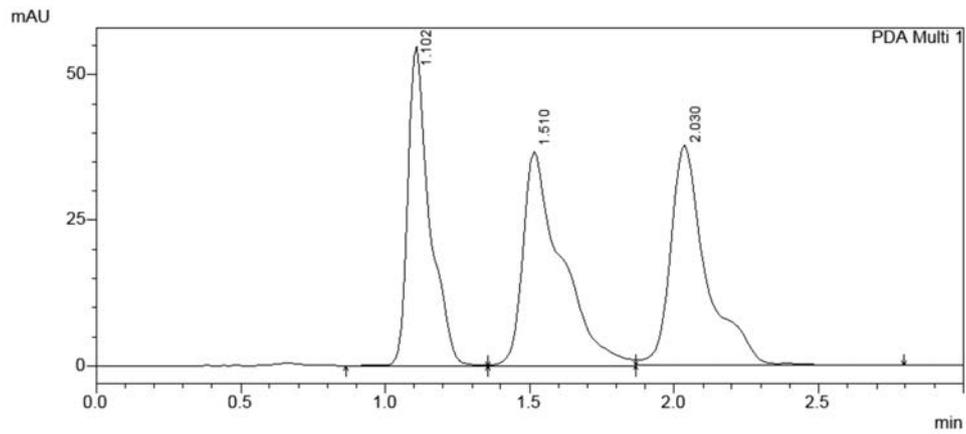


Figure 8 | Conditions. Column: Mediterranean SEA18. Flow: 2 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 40; MeCN: 50; MeOH: 10.

Then, the best resolution peaks were obtained by using the following conditions:

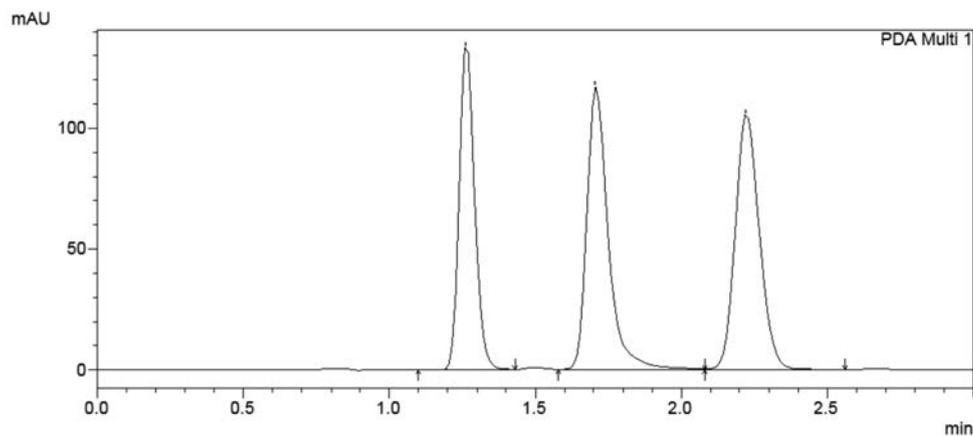


Figure 9 | Conditions. Column: Tracer Excel. Flow: 2 mL min⁻¹. Mobile phase (%): TPI: 40; MeCN: 50; MeOH: 10.

Judith Álvarez-Otero¹
Jose Luis Lamas-Ferreiro¹
Lucía González-González¹
Irene Rodríguez-Conde²
María José Fernández-Soneira²
Alexandra Arca-Blanco¹
Jose Ramón Bermúdez-Sanjurjo¹
Javier de la Fuente-Aguado¹

Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España.

²Servicio de Microbiología, Hospital Povisa, Vigo, España.

RESUMEN

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador con una gran capacidad para desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos, incluidas las carbapenemas, lo que supone un problema creciente a nivel mundial. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (PARC) en urocultivos y evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de dicho patrón de resistencia.

Material y métodos. Se seleccionaron los urocultivos positivos para *P. aeruginosa* realizados en nuestro hospital entre septiembre de 2012 y septiembre de 2014. Se excluyeron los cultivos repetidos procedentes del mismo paciente. Se creó una base de datos con diversas variables, incluyendo resistencias antimicrobianas. Se calculó la prevalencia de resistencia a carbapenemas y se analizaron los factores de riesgo para crecimiento de PARC.

Resultados. Se incluyeron 91 urocultivos positivos para *P. aeruginosa*. La prevalencia de PARC fue del 22%. Los factores asociados al crecimiento de PARC en el análisis univariante fueron: insuficiencia cardíaca congestiva ($p=0,02$), tratamiento previo con ampicilina ($p=0,04$), meropenem ($p=0,04$), piperacilina-tazobactam ($p=0,01$), cotrimoxazol ($p=0,01$) y tratamiento previo con más de un antibiótico ($p<0,01$). Solamente la insuficiencia cardíaca congestiva ($p<0,01$) y el tratamiento previo con más de un antibiótico ($p<0,01$) mostraron diferencias significativas en el análisis multivariante.

Conclusiones. La prevalencia de PARC en urocultivos es elevada en nuestro medio. Debemos considerar la presencia de factores de riesgo como el tratamiento previo con más de

un antibiótico o la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca para seleccionar una antibioterapia empírica adecuada en pacientes con infecciones del tracto urinario graves.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*; resistencia; carbapenemas; urocultivos; multiresistencia

Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine cultures: prevalence and risk factors

ABSTRACT

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is a non-fermentative gram-negative bacillus with a great ability to develop resistance to multiple antibiotics, including carbapenems, which is a growing problem worldwide. The aim of this study was to analyse the prevalence of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA) in urine cultures and to determine the risk factors associated with the development of carbapenem resistance.

Material and method. Positive urine cultures to *P. aeruginosa* between September 2012 and September 2014 were identified. We excluded repetitive cultures from the same patient. We created a database with different variables, including antimicrobial resistance. The prevalence of carbapenem resistance and the risk factors for growth of CRPA were analysed.

Results. Ninety-one patients with positive urine cultures to *P. aeruginosa* were included. The prevalence of CRPA was 22%. The risk factors to CRPA infection in the univariate analysis were: congestive heart failure ($p=0.02$), previous treatment with ampicillin ($p=0.04$), meropenem ($p=0.04$), piperacillin-tazobactam ($p=0.01$), trimethoprim-sulfamethoxazole ($p=0.01$) and previous treatment with more than one antibiotic ($p<0.01$). Only congestive heart failure ($p<0.01$) and previous treatment with more than one antibiotic ($p<0.01$) showed statistically significant differences in the multivariate analysis.

Correspondencia:
Judith Álvarez Otero
Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España.
Hospital Povisa. C/Salamanca, N°5. Vigo (Pontevedra). CP: 36211.
Teléfono: +34630857786
E-mail: judithao@hotmail.com

Conclusions. The prevalence of CRPA in urine cultures is high in our population. We should assess the presence of risk factors as previous treatment with more than one antibiotic or comorbidities such as heart failure, in order to select an appropriate empirical treatment in patients with severe urinary tract infections.

Key-words: *Pseudomonas aeruginosa*; resistance; carbapenem; urine cultures; multiresistance

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo aerobio no fermentador, implicado sobre todo en infecciones de adquisición hospitalaria¹. Presenta resistencia intrínseca a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (excepto ceftazidima), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta resistencia basal se debe a varios factores: poca permeabilidad de su membrana externa, sistemas de expulsión activa de fármacos y producción de una betalactamasa cromosómica de tipo Amp^C.

Además, puede desarrollar fácilmente resistencias adquiridas. En los últimos años, se ha constatado un aumento significativo de las resistencias antimicrobianas de *P. aeruginosa*, siendo especialmente importante la aparición de cepas resistentes a las carbapenemas (PARC) cuya prevalencia se sitúa entre el 15,2% y el 23% de aislamientos en hemocultivos^{3,4}. La resistencia a estos antibióticos se produce fundamentalmente por la pérdida de la porina OprD. El uso de carbapenemas puede seleccionar mutantes deficientes en OprD, lo que puede condicionar un fracaso terapéutico². Otros mecanismos de resistencia incluyen las bombas de expulsión activa, como la MexAB-OprM, y la producción de otras betalactamasas adquiridas de clase A, B (metalobetalactamasas) o D^{2,5}.

P. aeruginosa puede causar infecciones graves y afecta a múltiples localizaciones por lo que puede causar neumonías, bacteriemias, infecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos etc.^{1,6,7}. El aumento de resistencias supone un reto en su manejo y un problema de salud pública. Dado que las carbapenemas suponen una de las armas terapéuticas de elección en el tratamiento empírico de pacientes con infecciones nosocomiales graves, es determinante conocer los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar infecciones por PARC, de cara a disminuir las posibilidades de fracaso terapéutico y, subsecuentemente, la mortalidad asociada. A pesar de la elevada prevalencia de infecciones urinarias en el ámbito hospitalario, en las que *P. aeruginosa* es un microorganismo prevalente⁸, al revisar la literatura médica no hallamos ningún estudio que aborde específicamente los posibles factores asociados a la presencia de PARC en urocultivos.

El objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas en urocultivos y los factores de riesgo asociados a su adquisición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron todos los urocultivos positivos para *P. aeruginosa* entre septiembre de 2012 y septiembre de 2014 tanto hospitalarios como ambulatorios, utilizando la base de datos del servicio de Microbiología de nuestro hospital.

Se excluyeron los cultivos repetidos procedentes del mismo paciente.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de Atención Especializada y de Atención Primaria y se creó una base de datos en la que se incluyeron las siguientes variables:

- Variables demográficas y antropométricas: edad, sexo, peso, talla e IMC.

- Lugar de adquisición de la infección: comunitaria, nosocomial (definida como la que se produce a partir del segundo día del ingreso o en los siguientes 10 días tras el alta) o asociada a los cuidados sanitarios (definida como ingreso en los 90 días previos, paciente institucionalizado, a tratamiento en hospital de día, en diálisis o en hospitalización a domicilio).

- Presencia de dispositivos como vía central, sonda vesical o gastrostomía en los 7 días previos a la recogida del urocultivo.

- Comorbilidades: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca estadio C (según la clasificación de la American Heart Association (AHA) y American Stroke Association (ASA)), cardiopatía (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía hipertensiva, arritmias, cardiopatía isquémica, valvulopatías y miocardiopatías), diabetes mellitus con o sin afectación de órgano diana (neuropatía, nefropatía, retinopatía), insuficiencia renal crónica (clasificando el grado como grave < 30 ml/min y moderada entre 30-60 ml/min según las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) de la National Kidney Foundation)⁹, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) confirmada mediante espirometría, enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, isquemia arterial aguda, aneurisma de aorta > 6 cm, by pass periférico), enfermedad cerebrovascular (AIT o ictus isquémico), deterioro cognitivo, neoplasia sólida, leucemia o linfoma, conectivopatía, hepatopatía crónica (leve aquella sin hipertensión portal y avanzada con hipertensión portal), SIDA, neutropenia (<500 neutrófilos en el momento de obtención del urocultivo); tratamiento con corticoides o inmunosupresores y antecedente de tratamiento antimicrobiano.

Se calculó el índice de Charlson para cada paciente.

- Características clínicas y analíticas del episodio: constantes vitales y concentración sérica de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, urea y creatinina; presencia de criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico.

- Antimicrobianos recibidos en los últimos 3 meses y resistencias a los mismos en el episodio actual. Se consideraron cepas con patrón de multiresistencia antimicrobiana aquellas no sensibles a 3 o más antibióticos antipseudomónicos.

- Microbiología: las muestras de orina se cultivaron en

agar sangre y agar CPS® (bioMérieux), y se incubaron un mínimo de 24 horas a 35-37°C, en atmósfera aerobia. Una vez aislado el microorganismo se identificaron y se realizaron 157 pruebas de sensibilidad en el sistema VITEK2 de bioMérieux. Los criterios empleados para el estudio de sensibilidad son los recomendados por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

El estudio fue realizado bajo la Garantía de la Confidencialidad de la Información según la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 21. Para la comparación de las variables dicotómicas se utilizó el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según necesidad y para las variables cuantitativas se utilizó la T de student o el test de la U de Mann Whitney. Para el análisis multivariante se empleó la regresión logística binaria. Se consideraron las diferencias entre los grupos como significativas cuando la P fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 urocultivos positivos para *P. aeruginosa*, 20 de ellos resistentes a carbapenemas, lo que supone una prevalencia del 22%. El 30% de las cepas fueron multirresis-

tentes. El mecanismo de resistencia a carbapenemas estimado en nuestros aislamientos de *P. aeruginosa* basándonos en el fenotipo de resistencias fue la disminución de la permeabilidad de la membrana.

La edad media de los pacientes fue de 78 años (desviación típica: 15,3). El 51% eran varones. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (54,9%), dislipemia (37,4%) y deterioro cognitivo (31,9%). El 50,5% de los pacientes presentaban un índice de Charlson > 2 (tabla 1).

El 81% presentó infección del tracto urinario y el 19% bacteriuria asintomática. Ningún paciente con PARC desarrolló inicialmente signos de sepsis grave o shock séptico, siendo esta la forma de presentación en un 7% de los pacientes con *P. aeruginosa* sensibles a carbapenemas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,2$).

El origen de la infección fue nosocomial en el 31,5% de los pacientes, y en el 33,7% asociada a cuidados sanitarios. El 15,4% de los pacientes habían estado ingresados en UCI previamente o en el momento de recogida del urocultivo. El 61,7% pertenecían a especialidades médicas, siendo la más frecuente Medicina Interna (48,3%).

En el análisis univariante se observó que las variables asociadas a riesgo de infección por PARC de forma significativa fueron la ICC (OR: 3,5 (1,1-10,7); $p=0,02$), el tratamiento previo con ampicilina ($p=0,04$), meropenem ($p=0,04$), piperacilina-tazobactam (OR: 5,9 (1,7-25,1); $p=0,01$), trimetoprim sulfametoxazol (OR: 9,2 (1,5-54); $p=0,01$) y tratamiento previo con más de un antibiótico (OR: 4,5 (1,3-15); $p<0,01$) (tabla 2).

Solamente la ICC (OR: 6,2 (1,6-23); $p<0,01$) y el tratamiento previo con más de un antibiótico (OR: 9,1 (2-40); $p<0,01$) se asociaron de forma significativa a infección por PARC en el análisis multivariante (tabla 3).

DISCUSIÓN

La elevada prevalencia en urocultivos de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas aisladas en nuestro servicio de microbiología confirma el incremento progresivo de resistencias antimicrobianas entre este tipo de patógenos, estando en concordancia con la literatura médica reciente. Según datos publicados por el European Center for Disease Control (ECDC) la prevalencia de PARC en 2014 osciló entre el 4,4% en los Países Bajos y el 58,5% en Rumanía. En España, fue del 18,5% (16-21%). Se ha observado también que el porcentaje medio de resistencia en Europa aumentó desde un 16,8% en 2011 a un 18,3% en 2014. Este aumento se ha constatado también en España según los datos del ECDC¹⁰. En 2010, Baumgart et al publicaron un trabajo en el que documentaron la prevalencia de PARC en un hospital de Brasil. Se observó un aumento de resistencia a imipenem del 6,06% en 2004 al 45,09% en 2008 y del 6,89% de resistencia a meropenem en 2004 al 20% en 2008¹¹.

En nuestro estudio, el porcentaje de *P. aeruginosa* multirresistente fue del 30%, cifra similar a la descrita por Cabot et

Tabla 1	Características basales de la población
Edad media (años)	78
Sexo (H)	51,6
Hipertensión arterial (%)	54,9
Insuficiencia cardíaca(%)	22
Diabetes mellitus (%)	25,3
Dislipemia (%)	37,4
Insuficiencia renal crónica (%)	22
Hepatopatía (%)	13,2
Neoplasia (%)	19,8
Inmunosupresión (%)	15,4
Deterioro cognitivo (%)	31,9
Infarto de miocardio (%)	15,4
Enfermedad vascular periférica (%)	14,3
Enfermedad cerebrovascular (%)	22
Conectivopatía (%)	2,2
Neoplasia sólida (%)	23,3
Leucemia o linfoma (%)	2,2
EPOC (%)	13,2
SIDA (%)	1,1
Índice de Charlson > 2	50,5

Variable	PARC (%)	No PARC (%)	OR (IC 95%)	P
ICC		17	3,5 (1,1-10,7)	0,02
Tratamiento previo con ampicilina	10	0	-	0,04
Tratamiento previo con meropenem	10,5	0	-	0,04
Tratamiento previo con piperacilina-tazobactam	26,3	5,3	5,9 (1,7-25,1)	0,01
Tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol	21,1	2,8	9,2 (1,5-54)	0,01
Tratamiento previo con más de un antibiótico	79	45	4,5 (1,3-15)	< 0,01

PARC = *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas, ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

Variable	PARC (%)	No PARC (%)	OR (IC 95%)	P
ICC	42	17	6,2 (1,6-23)	< 0,01
Tratamiento previo con más de un antibiótico	79	45	9,1 (2-40)	< 0,01

PARC = *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas, ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

al. en 2012 en un estudio multicéntrico español, en el que un 24% de las cepas eran resistentes a uno o dos antimicrobianos y el 33% eran multirresistentes¹².

En cuanto al mecanismo de resistencia a carbapenemas observado en todas nuestras cepas de *P. aeruginosa* (impermeabilidad de la membrana externa) destacar que es el más frecuentemente descrito en la literatura médica^{2,13,14}. Otros mecanismos, como la producción de carbapenemasas, no han sido identificados en nuestros pacientes.

El presente estudio es, en nuestro conocimiento, el primero en evaluar de forma específica los factores de riesgo asociados a la presencia de resistencia a carbapenemas en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en urocultivos, demostrándose que el antecedente de tratamiento previo con más de un antibiótico es el factor de riesgo independiente más relevante. Este hallazgo es concordante con los estudios publicados previamente (ninguno de ellos centrado exclusivamente en infecciones del tracto urinario), en los que el uso previo de antibioterapia supone el factor más comúnmente relacionado con el desarrollo de resistencia a carbapenemas. Suárez et al publicaron en 2009 una serie de 108 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a imipenem, de los cuales el 92% habían recibido tratamiento antimicrobiano previo¹⁵. En un trabajo realizado en 2015 en el que se evaluaron los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* en pacientes críticos, se observó que el tratamiento previo con carbapenemas estaba asociado de forma independiente a la resistencia a los mismos¹⁶.

De la misma forma, un metaanálisis publicado en 2014 por Voor In't Holt mostró que el uso de carbapenemas, así como el hecho de ser portador de un dispositivo médico, eran

factores de riesgo para la infección por PARC¹⁷. El uso previo de imipenem fue asociado también a la presencia de *P. aeruginosa* productora de metalo-betalactamasas en una unidad de cuidados intensivos, observándose que la edad avanzada, la ventilación mecánica y la presencia de traqueotomía eran otros factores de riesgo de multirresistencia¹⁸. Otros autores también han demostrado la asociación entre el tratamiento con carbapenemas y la posterior resistencia a los mismos¹⁹⁻²³. Por otra parte, el antecedente de antibioterapia con otras familias de antimicrobianos, como las quinolonas, ha demostrado también ser un factor relacionado con el desarrollo de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*²⁴. Existen otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de infecciones por PARC, como el antecedente de infección del tracto urinario o la estancia en UCI^{25,26}.

En cuanto al segundo factor relacionado en nuestro estudio de forma independiente con la presencia de PARC (el antecedente de insuficiencia cardíaca) consideramos que es probable que existan factores de confusión no identificados que expliquen esta asociación, aunque este hallazgo ya ha sido descrito previamente en la literatura médica, lo cual podría también hacernos pensar en una verdadera relación patogénica entre la presencia de disfunción cardíaca y el desarrollo de resistencias antimicrobianas²⁷.

El presente estudio tiene diversas limitaciones por las que es obligado hacer una interpretación cautelosa de sus resultados. El hecho de que se trate de un análisis retrospectivo hace probable que existan antecedentes médicos relevantes no reflejados en las historias clínicas que podrían estar actuando como factores de confusión. Además, el bajo número de casos

dificulta el hallazgo de factores de riesgo estadísticamente significativos.

En conclusión, existe una elevada prevalencia de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* aislada en urocultivos en nuestro medio, siendo el tratamiento previo con más de un antibiótico el principal factor de riesgo para el desarrollo de dicho patrón de resistencia antimicrobiana. Es importante tener en cuenta dicho antecedente, al igual que la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, de cara a la elección de un tratamiento antibiótico empírico óptimo. Creemos que es necesaria la realización de estudios prospectivos que evalúen de forma precisa la prevalencia y factores de riesgo de infección por PARC en infecciones del tracto urinario.

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. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect.* 2009;73:338-44.
2. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:402-9.
3. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1265-72.
4. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodríguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *P. aeruginosa* from blood stream infections: Prevalence and linkage to resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1906-11.
5. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:726-36.
6. Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Therapy: Evolving Translational Strategies. *Crit Care Med.* 2009;37:1777-86.
7. Bassetti M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Infez Med.* 2007;15:20-6.
8. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *European Study Group on Nosocomial Infections. Clin Microbiol Infect.* 2001;7:523-31.
9. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney 354 Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
10. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC;2015, 47-56.
11. Baumgart AM, Molinari MA, Silveira AC. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. *Braz J Infect Dis* 2010;14:433-6.
12. Cabot G, Ocampo-Sosa A, Domínguez M, Gago J, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6349-57.
13. Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4329-35.
14. Ocampo-Sosa A, Cabot G, Rodríguez C, Román E, Tubau F, Macia M, et al. Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1703-13.
15. Suárez C, Peña C, Tubau F, Gavalda L, Manzur A, Domínguez MA, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect.* 2009;58:285-90.
16. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit care.* 378 2015;19:218.
17. Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and metaanalyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2626-37.
18. Cezário RC, Duarte De Morais L, Ferreira JC, Costa-Pinto RM, da Costa Darini AL, Gontijo-Filho PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant-metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:269-74.
19. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem resistance in *P. Aeruginosa*: emergence, epidemiology and impact on clinical and economics outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:47-53.
20. Ozkurt Z, Ertek M, Erol S, Altöparlak U, Akcay MN. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit. *Burns.* 2005;31:870-3.
21. Fortaleza CM, Freire MP, Filho Dde C, de Carvalho Ramos M. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseu-*

- domonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:901-6.
22. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2002;34:340-5.
 23. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. Clin Infect Dis. 1997;25:1094-8.
 24. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49:52-9.
 25. Lucena A, Dalla Costa LM, Nogueira KS, Matos AP, Gales AC, Paganini MC, et al. Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*: molecular epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes. Journal of Hospital Infection. 2014;87:234-40.
 26. Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. J Crit Care. 2009;24:625.
 27. Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant. *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:746-52.

Ana Fernández-Verdugo¹
Javier Fernández^{1,2}
Dolores Escudero³
Luis Cofiño³
Lorena Forcelledo³
Mauricio Telenti¹
Emilio García-Prieto³
Raquel Rodríguez-García³
Laura Álvarez-García³
Ana Pérez-García¹
Carlos Rodríguez-Lucas¹
Fernando Vazquez^{1,2,4}

Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

²Área de Microbiología, Facultad de Medicina, Oviedo, España

³Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁴Fundación de Investigación Oftalmológica. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo, España

RESUMEN

Introducción. Los microorganismos multirresistentes (MMR) suponen una amenaza para los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). El objetivo de este estudio es analizar los resultados de los cultivos de vigilancia epidemiológica de dichos microorganismos en una de estas unidades.

Material y métodos. UCI polivalente. Análisis retrospectivo, estadística descriptiva. Análisis de cultivos de vigilancia epidemiológica para MMR. Microorganismos estudiados: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y/o carbapenemasa (KPBLEE-C) y *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMR).

Resultados. 1.259 pacientes ingresados. Se analizaron 2.234 muestras (exudado rectal 690, faríngeo 634, nasal 624, cutáneo 286) procedentes de 384 pacientes. La mayor rentabilidad alcanzada con las diferentes muestras para los distintos microorganismos fue: SARM, exudado nasal 79%, nasal + faríngeo 90%. ABMR: faríngeo 80%, faríngeo + rectal 95%. KPBLEE-C: rectal 95%, faríngeo + rectal 98%. De los 384 pacientes 94 (24,4%) estaban colonizados/infectados al ingreso con alguno de estos microorganismos. Durante su estancia, 134 pacientes (10,6% del total de pacientes ingresados) se colonizaron/infectaron por un total de 169 microorganismos. La colonización/infección más precoz fue para SARM (9,2 ± 6,4 días) y la más tardía para enterobacterias productoras de BLEE (18,7 ± 16,4 días).

Conclusiones. El 24,4% de los pacientes estaban colonizados/infectados por MMR al ingreso. Las muestras más rentables fueron exudado nasal para SARM, faríngeo para ABMR

y rectal para KPBLEE-C. La asociación de dos muestras mejora la detección, excepto en KPBLEE-C. Los exudados cutáneos son poco rentables. El MMR más frecuente al ingreso son las enterobacterias productoras de BLEE y el adquirido intra UCI el ABMR.

Palabras clave: UCI, infecciones relacionadas con asistencia sanitaria, microorganismos multirresistentes, cultivos vigilancia epidemiológica, colonización.

Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU

ABSTRACT

Introduction. Multidrug resistant (MDR) microorganisms represent a threat for patients admitted in Intensive Care Units (ICUs). The objective of the present study is to analyse the results of epidemiological surveillance cultures for these microorganisms in one of these units.

Material and methods. General ICU. Retrospective analysis, descriptive statistics. Analysis of epidemiological surveillance cultures for MDR microorganisms in 2015. Studied microorganisms: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL-and/or carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CESBL-KP) and MDR *Acinetobacter baumannii* (MDRAB).

Results. One thousand, two hundred and fifty nine patients admitted. A total of 2,234 specimens from 384 patients were analysed (690, 634, 62 and 286 were rectal, throat, nasal and skin swabs respectively). Global APACHE II was 18.3 ± 8 versus 21.7 ± 7.8 in patients colonized/infected on admission. Global mortality was 19.7% versus 22.3% in patients colonized/infected on admission. The higher sensitivities achieved with the different samples for the different microorganism detection were as follows. MRSA: 79% and 90% for nasal and

Correspondencia:
Javier Fernández Domínguez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida Roma s.n., 33011, Oviedo, España.
Tel: +34 985 108 000 (Ext. 36494)
E-mail: javifdom@gmail.com

nasal + throat swabs, respectively. MDRAB: 80% and 95% for throat and throat + rectal swabs, respectively. CESBL-KP: 95% and 98% for rectal and rectal + throat swabs, respectively. 94 out of the 384 patients (24.4%) were colonized/infected with MDR at admission. 134 patients (10.6% of the total patients admitted) were colonized/infected with a total of 169 MMR during the hospital stay. MRSA has the earliest colonization/infection (9.2 ± 6.4 days) and ESBL-producing Enterobacteriaceae, the latest (18.7 ± 16.4 days).

Conclusions. 24.4% of patients were colonized/infected by MDR at admission. Nasal, throat and rectal swabs were the most effective specimens for recovering MRSA, MDRAB and CESBL-KP, respectively. The combination of two specimens improves MDR detection except for CESBL-KP. Skin swabs are worthless. The most prevalent MDR at admission were ESBL-producing Enterobacteriaceae while the most frequent hospital acquired MDR was MDRAB

Keywords: ICU, healthcare-associated infections, multidrug resistant microorganisms, surveillance cultures, colonization.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son un problema de salud pública mundial que provoca un considerable aumento de morbimortalidad, estancia hospitalaria y genera importantes costes sanitarios¹⁻⁸. El uso excesivo, y muchas veces inadecuado, de los antimicrobianos es una de las causas de aparición de microorganismos multirresistentes (MMR). Aunque no existe una definición universal de MMR, de forma genérica se considera multirresistencia cuando un microorganismo presenta resistencia al menos a tres categorías de antimicrobianos, siendo necesario que la resistencia detectada tenga también repercusión clínica y epidemiológica⁹⁻¹¹. La terminología de MMR se ha aplicado clásicamente a bacterias hospitalarias con resistencia a múltiples antimicrobianos y capacidad de ocasionar brotes como *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (ERV), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos. Los pacientes críticos son especialmente vulnerables a ser colonizados/infectados por MMR, dada su especial fragilidad y múltiples factores de riesgo (portadores de catéter venoso, sonda vesical, ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, etc.)¹²⁻¹³. La repercusión clínica de los MMR puede adquirir una gran magnitud, al provocar brotes nosocomiales de difícil control, siendo este problema de especial consideración en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En este contexto, las infecciones causadas por MMR tienen una relevancia especial por su alta mortalidad, repercusiones asistenciales y gasto sanitario^{3,4,14-16}. Algunos autores estiman que los pacientes con infecciones por MMR pueden tener un coste añadido de entre 5.000 y 25.000 euros, cantidad muy superior a las infecciones causadas por microorganismos sensibles³. Los MMR ya no son patrimonio exclusivo de los hospitales; el importante desarrollo de los cuidados sanitarios extrahospita-

rios hace que, cada vez con más frecuencia, nos encontremos con MMR en este medio¹⁷⁻¹⁹.

El primer punto para reducir las IRAS es conocer su frecuencia. En España existen varios programas de vigilancia; el EPINE (Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en España) se realiza desde el año 1990²⁰, y el registro ENVIN-HELICS (Estudio Nacional de Vigilancia Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva), específicamente dedicado al control de las IRAS en las unidades de cuidados intensivos^{21,22}. Los resultados de los cultivos obtenidos para realizar el diagnóstico informan de la presencia de MMR, pero esto sólo representa la punta del iceberg de la situación real. La realización de cultivos de vigilancia epidemiológica permite conocer más ampliamente el problema de las bacterias multirresistentes en una UCI o en un hospital, y su chequeo rutinario y sistemático forma parte de las estrategias de control de la transmisión de las IRAS. La vigilancia epidemiológica ha demostrado ser eficaz en la prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, y a pesar de las cargas de trabajo y costes que genera se considera un procedimiento coste-efectivo²³. En la UCI, la vigilancia de las infecciones nosocomiales constituye un objetivo esencial y el incremento progresivo de la multirresistencia obliga a realizar un estrecho seguimiento de dichos microorganismos. El conocimiento de los agentes patógenos endémicos, y un riguroso seguimiento del perfil de sensibilidad-resistencia frente a los antimicrobianos permiten al intensivista estar alerta sobre la posible etiología de una nueva infección ayudando a establecer, entre otras medidas, la política antibiótica.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados microbiológicos y la rentabilidad de las muestras de los cultivos de vigilancia epidemiológica en pacientes ingresados en una UCI polivalente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en una UCI polivalente de adultos dotada de 32 camas perteneciente a un hospital universitario de tercer nivel, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2015 y el 31 de Diciembre del mismo año. Dicha UCI participa en el registro ENVIN-HELICS y en el Proyecto "Resistencia Zero"²⁴.

La vigilancia microbiológica se realizó mediante la obtención de muestras de exudado cutáneo, nasal, faríngeo y rectal de forma sistemática al ingreso en pacientes considerados de riesgo de ser portador de MMR, en base a los criterios establecidos por Resistencia Zero (tabla 1). Posteriormente se realizó la vigilancia semanalmente al total de pacientes ingresados. La decisión de obtener muestras al ingreso correspondía al médico de guardia y la recogida era responsabilidad del equipo de enfermería. Los microorganismos objeto de estudio fueron los que se analizan de forma rutinaria en el hospital: SARM, *K. pneumoniae* productora de BLEE y/o carbapenemasa (KPBLEE-C) y *A. baumannii* multirresistente (ABMR), resistente al menos a tres antimicrobianos pertenecientes a diferentes familias incluyendo los carbapenémicos. Otros MMR como *Escherichia*

Tabla 1 Factores de riesgo para adquisición de microorganismos multirresistentes (MMR)

Ingreso Hospitalario \geq 5 días en los últimos 3 meses.
Pacientes institucionalizados (centros sociosanitarios, instituciones penitenciarias, residencias de ancianos).
Colonización o infección conocida por MMR.
Antibioterapia durante \geq 7 días en el mes previo.
Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua.
Pacientes con patología crónica susceptibles de colonización: fibrosis quística, bronquiectasia, úlceras crónicas, etc, con alta incidencia de colonización/infección por MMR.

coli productor de BLEE, *P. aeruginosa* MMR y ERV, también de gran trascendencia epidemiológica, no se incluyeron en el estudio al no analizarse de forma rutinaria en los cultivos de vigilancia del hospital.

Una vez recibidas las muestras en el Servicio de Microbiología, estas fueron sembradas según protocolo interno del mismo, en medios diferenciales y selectivos para este tipo de microorganismos. Se utilizaron los medios ChromID MRSA (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France), MacConkey Acinetobacter (Maim®, Vic, España), chromID ESBL (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France) y EMB (BD®, Sparks, MD USA) para el aislamiento de SARM, *A. baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE y enterobacterias productoras de carbapenemas respectivamente. Una vez crecidas, se identificó a las bacterias utilizando el MALDI TOF (Microflex™; Bruker Daltonik GmbH, Bremen Germany) y se determinó su susceptibilidad antimicrobiana mediante la técnica de difusión en disco (BD, Sparks, MD, USA) y el Microscan System (MicroScan; Beckman Coulter®, CA, USA) con el cual se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para un amplio panel de antimicrobianos.

Cuando se detectaba por primera vez uno de los patógenos anteriormente comentados, el Servicio de Microbiología informaba inmediatamente a la UCI. Se consideró colonización al ingreso en UCI cuando el primer chequeo realizado era positivo y éste había sido obtenido en las primeras 48 horas. También se obtuvieron datos procedentes de una base de datos interna, con información sobre pacientes colonizados/infectados por algunos de los microorganismos mencionados anteriormente, incluyendo los procedentes de muestras clínicas y no sólo de muestras de vigilancia epidemiológica. En esta base de datos, KPBLEE-C se incluía en un grupo denominado enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa. La recogida de estos datos fue prospectiva y se realizó durante todo el año del estudio, documentándose todas las infecciones intra UCI registradas en el estudio ENVIN simplificado, es decir, bacteriemias (primarias, por catéter y secundarias), neumonía asociada a ventilación mecánica, traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica, e infección del tracto urinario asociada a sondaje.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresan en porcentaje. El estudio fue valorado y aprobado por el Comité de Ética del hospital.

RESULTADOS

Durante el año de estudio ingresaron en la UCI 1.259 pacientes, de los cuales 475 (37,7%) procedían de diferentes servicios del mismo hospital. De los 784 pacientes restantes, 610 eran ingresos procedentes de Urgencias y 174 fueron trasladados desde otros hospitales de la comunidad autónoma. Edad media $60,6 \pm 15,8$, APACHE II global $18,3 \pm 8$. El APACHE II de los pacientes colonizados/infectados por MMR al ingreso fue superior $21,7 \pm 7,8$ siendo esta diferencia significativa ($p < 0,01$) cuando se compara con el APACHE II del grupo de pacientes no colonizados/infectados al ingreso ($17,7 \pm 7,9$). Mortalidad global 19,7%. Mortalidad en el grupo de pacientes no colonizados/infectados al ingreso 19% versus 22,3% en los pacientes colonizados/infectados al ingreso con diferencia no significativa ($p = 0,48$). Estancia media en UCI $8,3 \pm 12,2$ días, con diferencias importantes entre los colonizados/infectados al ingreso ($8,4 \pm 11,3$) y los que se colonizan/infectan durante su estancia en la UCI ($30 \pm 20,1$).

Se analizaron un total de 2.234 muestras para cultivos de vigilancia, en 718 estudios procedentes de 384 pacientes. La distribución y número por tipo de muestras fue la siguiente: exudado rectal 690, faríngeo 634, nasal 624, cutáneo 286. Los resultados de los cultivos se muestran en la tabla 2.

Al analizar conjuntamente las muestras, el porcentaje de positividad en SARM para exudado nasal + faríngeo fue de 90%, exudado nasal + rectal 76%, y exudado faríngeo + rectal 55%. Para ABMR, exudado faríngeo + rectal 95%, exudado nasal + rectal 92,9% y nasal + faríngeo 83%. Para KPBLEE-C exudado faríngeo + rectal 98%, exudado nasal + rectal 95% y nasal + faríngeo 62%.

De los 384 pacientes estudiados con cultivos de vigilancia epidemiológica, 94 pacientes (24,4%) estaban colonizados/infectados por 122 MMR al ingreso en UCI. Complementariamente de la base de datos interna se extrajo la información mostrada en la tabla 3. Durante su estancia, 134 pacientes (10,6% del total de pacientes ingresados) se colonizaron/infectaron por un total de 169 MMR. La colonización/infección más precoz fue para el SARM que apareció a los $9,2 \pm 6,4$ días de media mientras que la colonización/infección que ocurrió más tardíamente fue para las enterobacterias productoras de BLEE con $18,7 \pm 16,4$ días. Durante la estancia en UCI 13 pacientes del total (1%) presentaron alguna infección por SARM, 44 (3,5%) por ABMR, 17 (1,4%) por enterobacterias productoras de BLEE y 8 (0,6%) por enterobacterias productoras de carbapenemasa.

DISCUSIÓN

Las IRAS por MMR suponen un problema de salud pública mundial; la aplicación de programas de vigilancia puede aho-

Tipo de muestra	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	<i>A. baumannii</i> multirresistente	<i>K. pneumoniae</i> productora de BLEE y/o carbapenemasa
Exudado nasal	79	73	37
Exudado faríngeo	48	80	58
Exudado rectal	17	74	95
Exudado cutáneo	9	52	42
Exudado nasal + faríngeo	90	83	62
Exudado nasal + rectal	76	92	95
Exudado faríngeo + rectal	55	95	98

Microorganismo	Colonización/ Infección al ingreso en UCI	Colonización/ Infección intra UCI	Días
	n (%)	n (%)	
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	24 (1,9)	17 (1,3)	9,2 ±6,4
<i>A. baumannii</i> resistente a imipenem	37 (2,9)	100 (7,9)	13,7±8,7
Enterobacterias productoras de BLEE	45 (3,5)	35 (2,8)	18,7±16,4
Enterobacterias productoras de carbapenemasa	16 (1,3)	17 (1,3)	16,4±23,6
Total	122 (9,6)	169 (13,3)	

rar miles de vidas y millones de euros^{25,26}. Las infecciones por MMR se asocian a un retraso en el inicio de un tratamiento adecuado, fracaso terapéutico, infección grave, aumento de mortalidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios. Su detección condiciona la organización asistencial de la UCI y el entorno hospitalario, obligando a mantener aislados a los pacientes colonizados/infectados. Un sistema de vigilancia activa permite identificar de forma precoz la colonización/infección de los pacientes y su rápida detección, contribuye a mejorar el tratamiento antibiótico empírico en la UCI^{27,28}, minimizando la dispersión a otros pacientes. Realizar vigilancia activa en las UCIs es una recomendación del proyecto Resistencia Zero y de la mayoría de las sociedades científicas^{10,23,24,29,30}. En nuestro estudio, el 24,4% de los pacientes presentaban MMR en el primer chequeo realizado, lo que confirma la importancia de la detección precoz. Nuestros resultados confirman los hallazgos descritos en la literatura como una mayor gravedad en los pacientes colonizados/infectados por MMR al ingreso; esta mayor gravedad que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad no se confirma en nuestro trabajo.

Según datos del ENVIN en el año 2015, el 60% de los MMR fueron identificados en el momento del ingreso del paciente en la UCI, con un importante incremento de pacientes con enterobacterias productoras de BLEE y de SARM y en menor proporción de enterobacterias productoras de carbapenemasas,

siendo en este caso similar la proporción entre los detectados al ingreso y los adquiridos en UCI. Aunque los datos no son totalmente comparables ya que el ENVIN estudia también otros MMR como *E. coli* productor de BLEE o *P. aeruginosa* MDR, en nuestro estudio, de los MMR detectados, el 41,9% estaban presentes al ingreso, cifra algo menor a la referida en el registro ENVIN. En este mismo año, a nivel nacional, ha disminuido la identificación de pacientes con ABMR siendo la presencia de ERV infrecuente³⁰. Sin embargo, en nuestro estudio se observó una proporción muy importante de ABMR ya que en el periodo de estudio, la UCI padecía una considerable endemia de este microorganismo que posteriormente se consiguió controlar.

La vigilancia activa de MMR tiene un valor inestimable pero debe optimizarse buscando que el proceso sea lo más coste-efectivo posible. Una de las medidas utilizadas es la búsqueda del MMR en la muestra en la que con más rendimiento se recupera. Según los datos de este estudio, la asociación de exudado faríngeo y rectal para *A. baumannii* detectó un 95% de los pacientes colonizados, datos que coinciden con los de otros autores como Ayats J. et al que refieren con esta asociación un nivel de detección del 96%.³¹ En cuanto a *K. pneumoniae*, productora de BLEE y carbapenemasas, en nuestro estudio el exudado rectal aporta un rendimiento del 95%, cifra superior al 78% obtenido en un trabajo similar realizado recientemente para enterobacterias MMR³². Añadiendo al exudado rectal el

faríngeo, el rendimiento tan solo se incrementó hasta un 98%, cifra ligeramente superior al 95% obtenido con la combinación rectal/inguinal en otro estudio reciente³³. En función de estos datos, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), un exudado rectal o inguinal para el cribado de enterobacterias MMR quizás sea la muestra más adecuada²³, sin necesidad de acompañarse de otras muestras.

En cuanto al SARM, considerado un patógeno clásicamente hospitalario, en los últimos años ha aumentado su importancia como patógeno comunitario, detectándose un significativo incremento de pacientes con SARM a su ingreso en UCI³⁰. Según datos del EPINE 2015, el 40% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* fueron SARM³⁴. En las UCIs según datos del ENVIN-HELICS del mismo año, el SARM es responsable del 14% de las neumonías y del 3,5% de las bacteriemias de origen desconocido/asociadas a catéter. Analizándolo por tamaño del hospital, las infecciones por SARM representaron el 33% de las infecciones por *S. aureus* en hospitales de más de 500 camas y el 67% en hospitales con menos de 200 camas³⁰. En nuestros resultados, SARM está presente en el primer chequeo casi en el 2% de los pacientes ingresados, siendo el exudado nasal el lugar de colonización más frecuente. Tras comprobar la baja rentabilidad diagnóstica de algunas localizaciones, y con el fin de optimizar cargas asistenciales y reducir costes, se decidió en una reunión multidisciplinar eliminar la búsqueda de SARM en exudado rectal y cutáneo, lo que ya había sido referido previamente en algunas recomendaciones^{24,28}.

Para *A. baumannii* y SARM, la combinación de dos frotis corporales mejoró sensiblemente la detección de pacientes colonizados, alcanzando cifras incluso superiores al 90% de los casos, por lo que es necesario mantener al menos dos muestras corporales para realizar un buen cribado.

Con respecto a los exudados cutáneos de todos los microorganismos, en el año de estudio se realizaron un total de 286 cultivos. Considerando su baja rentabilidad diagnóstica se decidió eliminarlos de la búsqueda epidemiológica para disminuir costes y carga asistencial al Servicio de Microbiología.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El análisis se ha realizado solamente en un hospital y teniendo en cuenta las muestras de un año, por lo que sería necesario monitorizar la tendencia en próximos años. Por otra parte, como se comentó previamente no se realizan cultivos de vigilancia epidemiológica de forma universal el día del ingreso, por lo que al hacerlo de forma selectiva exclusivamente en pacientes con factores de riesgo, el valor de colonización al ingreso podría estar infraestimado.

Controlar, diagnosticar y tratar adecuadamente las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes es una prioridad. Entre otras medidas, la vigilancia epidemiológica ha demostrado ser una buena herramienta de control. Detectar los MMR y los cambios que con el tiempo se producen en el mapa epidemiológico del ecosistema bacteriano en la UCI, es una información imprescindible para evitar un inadecuado tratamiento antibiótico empírico y mejorar el control de las IRAS.

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales de los Servicios de UCI, Microbiología y Medicina Preventiva por su empeño en combatir las IRAS.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabbro-Peray P, Sotto A, Defez C, Cazaban M, Molinari L, Pinede M, et al. Mortality attributable to nosocomial infection: A cohort of patients with and without nosocomial infection in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 265-72.
2. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 5-13.
3. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: S 82-9.
4. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva* 2010; 34:256-67
5. Escudero D, Blanco A, Quindós B. Terapia secuencial con medicamentos. Conversión de la vía intravenosa a la vía oral. ¿Una buena estrategia para disminuir la bacteriemia relacionada con catéter? *Med Intensiva* 2014; 38:99-103
6. Palomar M, Álvarez Lerma F. A Ítaca sin odiseas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 559-60.
7. Insausti J, Palomar M, Álvarez F, Ota JJ, Olaechea P, López MJ, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Informe del año 2008. *Med Intensiva.* 2009; 33:109.
8. Leistner R, Kankura L, Bloch A, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Attributable costs of ventilator-associated lower respiratory tract infection (LRTI) acquired on intensive care units: A retrospectively matched cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2:13.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-81.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35:S165-93
11. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Antibiotic multiresistance in critical care units. *Med Intensiva.* 2011; 35: 41-53.
12. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1972-80

13. Humphreys H, Newcombe RG, Enstone J, Smyth ETM, McIlvenny G, Fitzpatrick F, et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: Risk factor analysis. *J Hosp Infect.* 2008;69:249-57.
14. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007;298:1763-71.
15. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2008;26:285-98.
16. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2014; 32:320-7.
17. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1791-8.
18. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2015; 71:348-52.
19. Londoño J, Macías I, Ochoa F. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio.* 2016;20:77-83
20. EPINE 1990-2015: [consultado 7 Julio 2015]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2015%20web.pdf>
21. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS [consultado 27 Junio 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
22. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2013; 31:108-13.
23. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1-55.
24. Prevención del desarrollo de bacterias multirresistentes en pacientes críticos. Proyecto Resistencia Zero. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp> [consultado 5 Julio 2016].
25. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32: 101-14.
26. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 575-9.
27. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34: 653-9.
28. Martínez L, Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial En: Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Procedimientos de Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2007. [consultado 5 Julio 2016]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
29. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2057-75.
30. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS Informe 2015. [consultado 13 Julio 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
31. Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Domínguez MA, Ricart A, Ariza J, et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *J Hosp Infect.* 1997; 37:287-95.
32. Snyder GM, D'Agata EM. Diagnostic accuracy of surveillance cultures to detect gastrointestinal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Infect Control.* 2012; 40: 474-76.
33. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, et al. Natural history of colonization with Gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 330-37.
34. EPINE 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%C3%91A%20RESUMEN.pdf>

Ana Lerma¹
Elena Cantero²
María Soriano³
Beatriz Orden²
Elena Muñoz⁴
Antonio Ramos-Martínez⁴

Clinical presentation of candidaemia in elderly patients: experience in a single institution

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

³Servicio de Oncología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas (Medicina Interna). Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

ABSTRACT

Objective. To analyse the clinical presentation of candidaemia in elderly patients.

Methods. A comparison of clinical presentation of candidaemia cases was carried out in a Spanish tertiary hospital between January 2010 and September 2015.

Results. Forty-five cases (32%) corresponded to elderly patients (≥ 75 years) and 95 cases (68%) to non-elderly patients (16-74 years). A higher proportion of elderly patients presented solid tumour (51% versus 32%, $p=0.026$) and a lower proportion had undergone solid or hematopoietic transplantation (0% versus 28%, $p<0.001$). Fewer elderly patients (16 patients, 36%) had a central venous line inserted than non-elderly patients (81 patients, 85%, $p<0.001$). Isolation of *Candida parapsilosis* was significantly lower among elderly (13.3%) than among non-elderly patients (32%, $p=0.015$). Fundoscopy was carried out in 20 elderly (44%) and in 64 younger patients (67%, $p=0.009$). The proportion of patients who underwent echocardiography was similar in both groups (56% vs 66%, respectively; $p=0.218$). Adequate antifungal treatment within the first 48 hours was administered in 16 elderly patients (36%) and 58 younger patients (61%, $p=0.005$). Catheter removal was carried out in 9 elderly patients (68.1%) and in 40 non-elderly patients (49%, $p=0.544$). Mortality was higher among elderly patients (55.6%) than non-elderly patients (36.8%; $p=0.037$).

Conclusions. Elderly patients account for a substantial proportion of patients suffering from candidaemia in recent years. The clinical management of these patients was less appropriate than in younger patients with respect to fundus

examination and the prescription of appropriate antifungal treatment. Mortality in elderly patients was higher than in younger patients.

Keywords: Candidaemia; Mortality; Aged; Antifungal Agents; Central Venous Catheters

Presentación clínica de candidemia en pacientes ancianos: experiencia de un hospital

RESUMEN

Objetivo. Analizar la presentación clínica de candidemia en pacientes ancianos.

Métodos. Se realizó una comparación de la presentación clínica de los casos de candidemia en un hospital terciario español entre enero de 2010 y septiembre de 2015.

Resultados. Cuarenta y cinco casos (32%) correspondieron a pacientes ancianos (≥ 75 años) y 95 casos (68%) a pacientes no ancianos (16-74 años). Un número menor de pacientes ancianos (16 pacientes, 36%) portaban un catéter central en comparación con los pacientes más jóvenes (81 pacientes, 85%, $p<0,001$). El aislamiento de *Candida parapsilosis* fue significativamente menor entre los ancianos (13,3%) que entre los más jóvenes (32%, $p = 0,015$). Se realizó exploración del fondo de ojo en 20 ancianos (44%) y en 64 pacientes más jóvenes (67%, $p = 0,009$). La proporción de pacientes que se sometieron a ecocardiografía fue similar (56% vs 66%, respectivamente, $p = 0,218$). Se administró tratamiento antimicótico adecuado en las primeras 48 horas en 16 pacientes ancianos (36%) y 58 pacientes más jóvenes (61%, $p = 0,005$). La retirada del catéter central se realizó en 9 pacientes ancianos (68,1%) y en 40 pacientes no ancianos (49%, $p = 0,544$). La mortalidad fue mayor entre los pacientes ancianos (55,6%) que los no ancianos (36,8%, $p = 0,037$).

Conclusiones. Los pacientes ancianos representan una proporción sustancial de pacientes que padecen candidemia.

Correspondence:
Antonio Ramos. Infectious Diseases Unit (MI). Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Spain.
Phone: +34 689 999 333
E-mail: aramos220@gmail.com

El manejo clínico de estos pacientes fue menos apropiado que en pacientes más jóvenes. La mortalidad en pacientes ancianos fue mayor que en pacientes más jóvenes.

Palabras clave: candidemia; mortalidad; ancianos; antifúngicos; catéter venoso central

INTRODUCTION

Invasive fungal infections are characterized by their increasing incidence and high mortality¹. Candidaemia represents an important invasive fungal infection, particularly among critically ill patients². Elderly patients also constitute a group that commonly suffers from candidaemia, which has been related to a high rate of chronic conditions, such as diabetes mellitus, immunosuppressive therapy and frequent oropharyngeal colonization with *Candida*^{3,4}. Certain measures as restricting parenteral nutrition, prompting earlier enteral feeding, and reducing use of antibiotics have been promoted to reduce the incidence of candidaemia in these patients^{5,6}.

Episodes of candidaemia in patients with advanced age present several peculiar characteristics, the most important being high mortality^{7,8}. Failure to receive adequate antifungal therapy or catheter removal are a common risk factor for death in candidemic patients⁶. Therefore, a better understanding of some aspects related to clinical presentation and therapeutic approach may be decisive for better management of candidaemia in patient with advanced age^{5,6}.

We decided to analyse the clinical presentation and management of candidaemia in elderly patients.

MATERIALS AND METHODS

Setting, patients and study design. The study, focused on candidaemia in elderly patients, was carried out at a single institution in Spain, a 620-bed tertiary teaching hospital at Madrid (Spain) that is reference in organ solid transplant. Between January 2010 and September 2015, *Candida* spp. positive blood cultures were identified in the microbiology laboratory of the participating hospital. The blood culture bottles were incubated in automated incubator systems (BACTEC 9240 and Bactec FX BD). Definitive identification and sensibility was confirmed in every case using techniques of molecular biology in a reference centre of Spain (Instituto de Salud Carlos III). Anti-fungal susceptibility was tested by E-Test (2010-2011) and Sensititre Yeast One® (2012-2015). Susceptibility criteria by all strains were defined using EUCAST species-specific breakpoints (Clinical breakpoints - fungi v7.0).

Given the observational nature of the research, patients were managed according to routine clinical care. The ethics committees of the participating institution approved the study, and written consent was obtained from all patients. Patients were divided into two groups: elderly patients (≥ 75 years) and younger patients (16-74 years)

Definitions. Definitions have been described in a previous publication⁴. In brief, an incident case was the first pos-

itive *Candida* spp. blood culture. Outpatient-acquired cases were candidaemias detected ≤ 2 days after hospitalization. In the case of a patient presenting more than one episode of candidaemia, all episodes were considered in the analysis. The Charlson index was used to represent comorbidity in adults⁹. Sepsis, severe sepsis or septic shock were recorded on the day of candidaemia¹⁰. Timing to central venous catheter (CVC) removal and to antifungal administration was the interval between incident blood culture and implementation of these measures. Adequate antifungal treatment was classified as use of the correct dose of antifungal agent for a susceptible *Candida* isolate. Mortality recorded during admission in which candidaemia was detected.

Microbiological studies. *Candida* isolates corresponding to episodes recorded were processed and stored at hospital as described elsewhere¹¹. Susceptibility to antifungal drugs and interpretation of resistance rates were investigated according to the protocols¹² and clinical breakpoints of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/]¹³.

Data analysis. Quantitative variables were reported as median and interquartile range (IQR), and categorical variables as counts (%). Episodes of candidaemia in all patients (excluding those younger than 16 years) were included in the study. The chi-square test or Fisher exact test was used to compare the distribution of categorical variables, and the Student t-test or Mann-Whitney U test for quantitative variables. Significance was set at a p value of less than 0.05.

RESULTS

In total, 140 episodes occurred in 45 elderly patients (≥ 75 years) and in 90 non-elderly patients (16-74 years). Two patients presented three episodes of candidaemia and one patient two episodes during the study period, all of them in non-elderly patient group. There was a predominance of female gender and more cases in patients residing in nursing homes among the elderly patients with candidaemia.

There were more patients suffering from solid neoplasm among elderly patients, and less with hematologic neoplasm, human immunodeficiency virus (HIV) infection or transplantation than among younger patients (table 1). Other risk factors, such as central venous catheter, parenteral nutrition or immunosuppressive therapy, were less common in elderly patients. There was no relevant difference regarding previous abdominal surgery. In relation to the source of infection, there were fewer cases of elderly patients bearing central catheter. Ocular involvement occurred only in the non-elderly group (7.4%, $p=0.061$). Endocarditis was confirmed in 2 cases (8%) among elderly patients versus 2 cases (3.2%) among younger patients ($p=0.218$).

The distribution of *Candida* species differed between elderly and younger patients. Although there was a comparable rate of infections caused by species other than *C. albicans*, there were more cases due to *C. parapsilopsis* among non-el-

Table 1		Clinical characteristics of study population and clinical data of candidaemia episodes according to patient age		
	Elderly patients ^a (n=45)	Non-elderly patients (n=95)	RR (CI 95%)	P
Age, years, median (IQR)	62 (54-70)	83 (79-87)		<0.001
Male gender	19 (42.2)	60 (63.2)	0.67 (0-46-0.97)	0.020
Community acquired	5 (11.1)	10 (10.5)		0.916
Nursing home	20 (44.4)	5 (5.3)	8.44 (3.39-21.05)	<0.001
Previous trimester admission	18 (40)	31 (32.6)		0.393
Diabetes mellitus	13 (28.9)	18 (18.9)		0.185
HIV	0	2 (2.1)		0.326
Solid neoplasm	23 (51.1)	30 (31.6)	1.62 (1.07-2.44)	0.026
Hematologic neoplasm	3 (6.7)	18 (18.9)		0.058
Solid-organ transplantation	0	9 (9.5)		0.032
HSCT	0	8 (8.4)		0.045
Corticosteroids ^b	6 (13.3)	17 (17.9)		0.498
Immunosuppressive therapy	2 (4.4)	18 (18.9)	0.23 (0.06-0.97)	0.022
CVC	16 (35.6)	81 (85.2)	0.42 (0.28-0.62)	<0.001
Abdominal surgery	12 (26.7)	30 (31.6)		0.553
Mechanical ventilation	4 (8.8)	23 (24.2)	0.37 (0.13-1.00)	0.032
Total parenteral nutrition	12 (26.7)	51 (53.7)	0.50 (0.30-0.83)	0.003
Ecocardiography	25 (55.6)	63 (66.3)		0.218
Endocarditis	2 (8)	2 (3.2)		0.327
Fundoscopy	20 (44.4)	64 (66.6)	0.46 (0.31-0.67)	0.009
Chorioretinitis	0	7 (7.4)		0.061
Severe sepsis or shock	25 (55.6)	49 (51.6)		0.660
Previous antifungal drug ^c	11 (24.4)	21 (22.1)		0.759
Previous echinocandins ^c	0	10 (10.5)		0.030
Previous fluconazole ^c	7 (15.6)	14 (14.7)		0.899
Previous antibiotic ^c	41 (91.1)	87 (92.6)		0.768
<i>Candida</i> species ^d	46	97		
<i>C. albicans</i>	25 (54.3)	45 (46.4)		0.376
<i>C. parapsilosis</i>	6 (13.3)	31 (32.6)	0.41 (0.18-0.91)	0.015
<i>C. glabrata</i>	9 (19.6)	11 (11.3)		0.187
<i>C. tropicalis</i>	4 (8.7)	3 (3.1)		0.148
<i>C. krusei</i>	0	2 (2.1)		0.328
Other	2 (4.3)	5 (5.2)		0.835
Fluconazole non-susceptibility ^e	10 (21.7)	21 (21.6)		0.987
Echinocandin non-susceptibility ^e	3 (6.5)	14 (14.4)		0.173
CVC removal, first 48 h ^f	9 (56.2)	40 (49.3)		0.617
Adequate treatment, first 48 h	16 (35.6)	58 (61.1)	0.58 (0.38-0.89)	0.005
In-patient mortality	25 (55.6)	35 (36.8)	1.51 (1.04-2.19)	0.037

^aElderly patients, ≥ 75 years. Non-elderly patients, < 75 years. Two elderly patients presented three episodes of candidaemia and one patient two episodes during the study period, all of them in non-elderly patient group. ^bEquivalent prednisone dose > 20 mg/day. ^cDuring the previous month, several patients received more than one antimicrobial drug. ^dOne patient ≥ 75 years and two patients < 75 years presented mixed candidaemia. ^eIncludes resistant strains and with intermediate sensitivity. ^fPercentage of catheter removal during first 48 hours considering patients having CVC.

IQR: Interquartile range, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, HIV: Human immunodeficiency virus infection. CVC: central venous catheter.

derly patients. The proportion of episodes due to *C. albicans* in the elderly patients living in a nursing home was 65% (13 episodes isolates) and 46.3% (57 episodes, $p=0.151$) in all other patients. Eleven episodes of candidaemia in the elderly group (24.4%) had been preceded by antifungal treatment during the previous month. Previous echinocandin prescription was only noted in non-elderly patients (10.5%, $p=0.030$).

Thirty-eight elderly patients received antifungal therapy for candidaemia episode (82.2%) compared to 87 cases (91.6%) among the younger group ($p=0.204$). The antifungal drugs used in younger patients were fluconazole 70 cases (73.7%), echinocandins 45 cases (47.4%), amphotericin B 16 cases (16.8%), voriconazole 10 cases (10.5%) and posaconazole 1 case (1.1). The antifungal drugs used in elderly patients were fluconazole 29 cases (64.4%), echinocandins 18 cases (40%), amphotericin B 7 cases (15.5%) and voriconazole 3 cases (6.6%). There were not significant differences between the two groups in relation to prescription of antifungal drugs.

Inadequate antifungal treatment was administered in 29 episodes occurring in elderly patients. In seven cases no treatment was prescribed at all (15%). Four patients with no suspicion of candidaemia died before the blood culture results were received. Adequate antifungal therapy was prescribed more frequently in younger patients but the rate of central venous catheter removal was similar in both groups (table 1). The mortality during the hospital admission (55.6%) was higher in elderly patients than in non-elderly patients (36.8%; $p=0.037$) (table 1).

DISCUSSION

A retrospective study of candidaemia in elderly patients is presented illustrating the high mortality of this condition. The most remarkable finding was that elderly patients were more likely to receive inadequate antifungal treatment or even no treatment. Therefore, strategies focused on improving diagnosis and appropriate management should be implemented to ameliorate this distressing situation.

As has been demonstrated in other studies, a high proportion of candidaemia episodes are detected in elderly patients (32.1% in our series)⁴. Therefore, it seems reasonable that efforts should be directed to better delineate their clinical presentation profile, which could enhance clinical suspicion in appropriate cases (table 1). On the other hand, the percentage of male gender among elderly patients with candidaemia may be explained by the shorter life expectancy among men¹⁴.

As could be expected, fewer patients with HIV infection, solid neoplasm and organ transplantation were detected among elderly patients^{5,7,12}. Therefore, searching for certain risk factors for candidaemia would be less rewarding than in younger patients. Other determinants, such as undergoing central line catheterization or parenteral nutrition, were more frequently detected in elderly patients in other series but not in our study^{5,7,12}. Finally, other risk factors, such as prior antibiotic treatment or prior abdominal surgery were not influenced

by age as described in other published studies^{7,12}. All these characteristics may increase the difficulty in suspecting candidaemia in these patients.

Issues that are still not resolved are the influence of advanced age on the proportion of *Candida* species and whether the empiric treatment should be different in elderly patients. In our series, there was a higher proportion of bloodstream infections due to *C. parapsilosis* among non-elderly patients. The greater use of central catheters and pretreatment with echinocandins could justify this finding^{15,16}. The difference in percentage of *C. glabrata* in elderly patients (19.6%) versus younger patients (11.3%) did not reach statistical significance. However, some authors have conclusively detected more cases due to *C. glabrata* in patients with advanced age, frequently associated with worse prognosis¹⁴. Other authors have found an increased incidence of candidaemia by *C. tropicalis*, which suggests a great variability of the predominant species causing candidaemia in the different studies⁵. Our results may encourage the use of fluconazole in elderly patients. Nevertheless, *C. parapsilosis* bloodstream infections treated with echinocandins did not present higher mortality than those treated with fluconazole in a previous study¹⁶.

Significant differences in the type of antifungal drugs used according to patient age were not observed. A previous study found more frequent use of azoles in elderly patients and of amphotericin B in children (related to frequent eye and central nervous system involvement in paediatric population)^{6,17}. In our series the administration of amphotericin B comparable in both groups, probably due to little concern about nephrotoxicity^{18,19}.

According to previous studies, elderly patients were more likely to receive inadequate antifungal treatment, or even no treatment at all^{6,7,13}. Improving this situation represents a clear objective for the future. A low expectation of presenting candidaemia may interfere with adequate patient management, as has previously been observed²⁰. In fact, "classic" risk factors, central venous catheters, parenteral nutrition or mechanical ventilation, were identified less commonly in elderly patients. Another element for the suboptimal management of candidaemia was the terminal state of some elderly patients, which gave rise to a limitation of the therapeutic effort⁷. It should be noted the reduced percentage of elderly patients with candidaemia who were submitted to fundoscopy. This issue in the management of patients with candidaemia should be improved given the high risk of developing chorioretinitis²¹.

Another finding of this study was the higher mortality observed in elderly patients, a poor outcome that has been observed in several previous studies^{6,7,22,23}. Greater patient fragility, immunosenescence or a high incidence of comorbidity, such diabetes or heart failure, may justify this result to a certain extent^{17,24-26}. The higher severity associated with advanced age, as observed in other studies, may be related to certain differences in the type of institution, the age required for a patient to be considered as elderly, or the underlying diseases^{5,13}.

Our study presents several limitations. The first is that

the age thresholds to be considered elderly in previous studies were not analogous to those determined here, which may reduce the validity of comparisons between different series. In fact, the clinical characteristics of patients in our series were quite different from those of previous studies. Another limitation was that attributable mortality was not analyzed. However, the differences in mortality between both groups were so pronounced that it clearly suggests a negative impact of advanced age and inadequate treatment in the prognosis of the episodes of candidaemia. Finally, the reduced number of patients and the retrospective nature of the study could have prevented from detecting more differences between the two groups of patients

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

FUNDING

This research has been developed without any funding

REFERENCES

- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
- Hedderwick SA, Wan JY, Bradley SF, Sangeorzan JA, Terpenning MS, Kauffman CA. Risk factors for colonization with yeast species in a Veterans Affairs long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 849-53.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-35.
- Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e442-7.
- Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 131-7.
- Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis* 2014; 14:609
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 0245-54.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43.
- Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E246-E247.
- Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1529-37.
- Baker P. Men's health: an overlooked inequality. *J Nurs* 2016; 25:1054-507.
- Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54: 3149-54.
- Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1413-21.
- Kuyucu N. Amphotericin B use in children: conventional and lipid-based formulations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 357-67.
- Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegraki A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1199-208.
- Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 15358-76
- Gross M, Winkler H, Pitlik S, Weinberger M. Unexpected candidemia complicating ureteroscopy and urinary stenting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 583-6.
- OudeLashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011;53:262-8
- Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, Kovanda LL, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 223-9.

23. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 2009; 13: R115.
24. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Natural defenses against *Candida* colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. *J Dent Res* 1999; 78: 857-68.
25. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 931-3.
26. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 550-555.

Lourdes Vázquez López¹
Teresa Villaescusa de la
Rosa²
Rafael de la Cámara³
Ildefonso Espigado⁴
Santiago Grau Cerrato⁵
Manuel Jurado⁶
Montserrat Rovira⁷
Miguel Salavert⁸
David Serrano Simonneau⁹
Carlos Solano Vercet¹⁰
Isabel Ruiz Camps¹¹

Posicionamiento y actitudes de manejo sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (proyecto PROMIC)

¹Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

²Fundación Jiménez Díaz. Madrid

³Hospital La Princesa. Madrid

⁴Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁵Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

⁶Hospital Virgen de las Nieves. Granada

⁷Hospital Clinic. Barcelona

⁸Hospital La Fe. Valencia

⁹Hospital Gregorio Marañón. Madrid

¹⁰Hospital Clínico Universitario. Valencia

¹¹Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Introducción. La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una importante causa de morbimortalidad en pacientes hematológicos. La profilaxis antifúngica (PAF) está indicada en muchos episodios de este grupo de pacientes. El objetivo de este trabajo fue alcanzar un consenso sobre el abordaje profiláctico de las EFI en el paciente hematológico con el fin de optimizar su manejo.

Métodos. Un comité de expertos en hematología y enfermedades infecciosas planteó un cuestionario de 79 ítems con aspectos controvertidos sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico. El cuestionario fue evaluado en dos rondas por un panel de expertos siguiendo una metodología Delphi modificada.

Resultados. El cuestionario fue respondido por 44 expertos en hematología y enfermedades infecciosas. Tras dos rondas de evaluación se consensaron 48 ítems en el acuerdo (60,7%) y 19 en el desacuerdo (24%) por lo que hubo consenso en 67 de los 79 ítems planteados (84,8%). Se consensaron los perfiles de pacientes candidatos a profilaxis y se dilucidaron cuestiones relacionadas con indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacciones de los antifúngicos. Se analizó particularmente la utilidad de micafungina como profilaxis de EFI. Se consensó que micafungina es un antifúngico a considerar en este contexto. Puede presentar ventajas sobre otros antifúngicos por su seguridad y menor potencial de interacciones.

Conclusiones. Se encontró un alto nivel de consenso en el manejo de la profilaxis de la EFI en el paciente hematológico. Este consenso ofrece indicaciones prácticas sobre su manejo

óptimo y puede ayudar a determinar el perfil de los pacientes idóneos a recibir este tipo de intervención.

Palabras clave: Antifúngicos; Quimioprevención; Neoplasias Hematológicas; Consenso; Técnica Delfos

Consensus opinion on antifungal prophylaxis in haematologic patients: Results of the PROMIC project

ABSTRACT

Introduction. Invasive fungal disease (IFD) is an important cause of morbidity and mortality in haematological patients. Antifungal prophylaxis (AFP) is indicated for a number of clinical scenarios in this group of patients. The aim of this study was to reach a consensus on IFD prophylaxis in haematological patients in order to optimize their management.

Methods. A committee of experts in haematology and infectious diseases compiled a survey of 79 items with controversial aspects about antifungal prophylaxis in haematological patients. The survey was evaluated in two rounds by a panel of experts following a modified Delphi methodology.

Results. Forty-four experts in haematology and infectious diseases answered the survey. After two evaluation rounds, consensus was reached in 67 of the 79 items (84.8%), specifically 48 items were consensually agreed on (60.7%) and 19 were disagreed on (24.0%). Consensus was reached on prophylaxis candidates profiles and questions related to indications, mechanisms of action, spectrum of activity, toxicity and interactions of antifungal were elucidated. The usefulness of micafungin in IFD prophylaxis was particularly analysed. The consensus reached was that micafungin is an antifungal to be considered in this context as its safety profile and lower interaction potential may be advantageous.

Conclusions. A broad consensus was found in the management of IFD prophylaxis in the haematological patient.

Correspondencia:
Lourdes Vázquez López
Hospital de Salamanca. Salamanca
E-mail: lvazlo@usal.es

This consensus provides practical indications about its optimal management and can help determine the profile of patients eligible for this type of intervention.

Key words: Antifungal Agents; Chemoprevention; Hematologic Neoplasms; Consensus; Delphi Technique

INTRODUCCIÓN

La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una de las principales causas de mortalidad en los enfermos inmunodeprimidos¹. *Candida* y *Aspergillus* originan un 95% de las EFI en esta población. En la fase de inducción de la leucemia aguda, y distintos periodos del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la incidencia de candidiasis invasiva a veces supera el 5% y la mortalidad está entorno al 30-40%. Asimismo, la aspergilosis invasiva tiene una incidencia del 4-15% o incluso superior y una mortalidad del 40-80%². A ello se une la dificultad que conlleva la realización de un diagnóstico precoz y de certeza de esta enfermedad, el desarrollo de resistencias a los antifúngicos y la aparición de cepas emergentes^{3,4}.

Hasta hace aproximadamente 15 años el arsenal terapéutico para prevenir y tratar este tipo de infecciones era muy limitado. En los últimos años se han desarrollado moléculas que mejoran el manejo de las EFI. Resulta difícil alcanzar el equilibrio respecto a la eficacia, seguridad y coste de estos tratamientos, por lo que la toma de decisiones en esta enfermedad resulta cada vez más compleja⁵. La evidencia apoya el uso de profilaxis antifúngica en ciertos pacientes hematológicos dependiendo de sus características clínicas⁶; aunque, dada la heterogeneidad de los pacientes y la epidemiología de la enfermedad en los distintos hospitales, resulta complicado realizar recomendaciones que sean aplicables a todos los ámbitos.

Existen numerosas directrices publicadas que ayudan en la toma de decisiones relacionadas con la profilaxis antifúngica de los pacientes hematológicos⁶⁻⁹. Estas guías tienen una utilidad práctica indudable, pero pueden tener algunas limitaciones al tener diferente grado de actualización o al no incluir avances científicos recientes. Además, existen determinadas individualidades de los pacientes (comorbilidades, exposición previa o actual a fármacos) que pueden no estar contempladas en las guías¹⁰. Por todo ello, la opinión de expertos reconocidos en el tema puede generar una información valiosa para guiar la actuación de los profesionales sanitarios.

El objetivo de este proyecto fue explorar las distintas formas de profilaxis antifúngica en los pacientes hematológicos, así como el uso de micafungina en el mismo grupo de pacientes. Cada vez hay más experiencia acumulada de utilización de micafungina en profilaxis antifúngica, se recomienda en las guías de evidencia científica y se utiliza en la práctica clínica, pero la opinión de los clínicos sobre su uso en nuestro medio no ha sido nunca analizada¹¹.

El objetivo de este trabajo es conocer la opinión técnica de un panel clínico experto y alcanzar un consenso de criterio profesional sobre el abordaje profiláctico de las infecciones fúngicas en el paciente onco-hematológico, evaluando especí-

ficamente el papel de micafungina en determinados perfiles de pacientes. Este consenso de expertos puede ser de utilidad para optimizar el perfil de los pacientes candidatos a recibir este tipo de intervención, clarificar posibles dudas relativas a mecanismos de acción, toxicidad e interacciones de los antifúngicos, y concretar la utilidad, eficacia y seguridad de micafungina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fases del proyecto. Se buscó el consenso utilizando una metodología Delphi modificada^{12,13} mediante una encuesta telemática en dos rondas. Este proceso se desarrolló en dos fases:

Primera fase: nombramiento de un comité científico compuesto por un grupo de médicos con prestigio profesional en el ámbito de la hematología y enfermedades infecciosas que presentó el proyecto a expertos en el tema en reuniones de ámbito local. En estas reuniones se realizaron ponencias sobre aspectos controvertidos sobre la profilaxis antifúngica de la EFI distribuidos en tres bloques: 1º perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica; 2º indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos [perfil farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD)], y 3º micafungina: utilidad, eficacia, seguridad y ventajas. Con la información obtenida tras estos debates el comité científico elaboró el cuestionario Delphi.

Segunda fase: envío del cuestionario Delphi al panel de expertos seleccionado por el comité científico coordinador. Se solicitó la opinión individual y anónima de cada panelista mediante una encuesta telemática. Tras difundir entre los participantes los resultados grupales del primer cuestionario, la encuesta se repitió en una segunda ronda. De esta forma se permitió la reconsideración de las posturas manifiestamente divergentes entre el grupo. Los especialistas participantes seleccionados por el comité científico para formar parte del panel fueron profesionales hematólogos e infectólogos de reconocido criterio profesional en el ámbito de la profilaxis antifúngica y de amplia representatividad geográfica. La mayoría de estos profesionales participaron en los grupos de discusión locales celebrados para debatir en torno a preguntas clínicas de interés relacionadas con los bloques temáticos del cuestionario. Un equipo técnico externo al comité científico y al panel de expertos dirigió y supervisó el proceso y realizó el análisis estadístico.

Evaluación del cuestionario. Para la valoración de los ítems del cuestionario se utilizó una escala ordinal tipo Likert de nueve puntos. Se utilizó la siguiente escala de valoración: 1-3: estoy en desacuerdo con la afirmación (cuanta menor puntuación, mayor grado de desacuerdo); 4-6: ni acuerdo ni desacuerdo; 7-9: estoy de acuerdo con la afirmación (cuanta mayor puntuación, mayor grado de acuerdo).

Análisis e interpretación de resultados. Se consideró consensado un ítem cuando los expertos que puntuaron fuera de la región de tres puntos que contenía la mediana [(1-3), (4-6), (7-9)] fueron menos de la tercera parte de los encuestados. En tal caso, el valor de la mediana determinó el consenso

grupal alcanzado: desacuerdo con el ítem, si la mediana era ≤ 3 , o acuerdo con el ítem si la mediana era ≥ 7 . Los casos en los que la mediana se encontró en la región 4-6 se consideraron como no consensuados. Para considerar un ítem como consensuado, además del criterio anterior, se tuvo en cuenta que no hubiera mucha dispersión de las respuestas por lo que hacía falta que el rango intercuartílico de las medianas de respuestas fueran menores a 4. Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso a favor o en contra de la cuestión planteada en una primera ronda fueron reconsiderados por el panel en una segunda ronda de evaluación. La encuesta ofreció la posibilidad de añadir observaciones libres a cada ítem. Estos comentarios se tuvieron en cuenta entre rondas para reformular algún ítem que resultara confuso o ambiguo. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo en la primera encuesta (mediante gráficos de barras), facilitándose los comentarios y aclaraciones aportadas por cada participante. Los resultados se presentan en forma de medianas con intervalo intercuartílico (IIQ) y porcentaje de panelistas que votaron fuera del rango (1-3, 4-6, o 7-9) donde estaba la mediana de respuestas.

RESULTADOS

La encuesta constó de 79 ítems divididos en 3 bloques temáticos (tablas 1-3). Fue respondida por 44 panelistas. Tras una primera ronda se consensuaron 50 ítems: 40 en el acuerdo y 10 en el desacuerdo. Tras la segunda ronda se consensuaron 48 ítems en el acuerdo (60,7%) y 19 en el desacuerdo (24%), por lo que finalmente hubo consenso en 67 de los 79 ítems planteados (un 84,8%).

El bloque I relacionado con los perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica constaba de 37 ítems. En este bloque hubo consenso en el acuerdo en 23 ítems (62,1%), hubo consenso en el desacuerdo en 7 ítems (18,9%) y no se alcanzó el consenso en otros 7 (18,9%) (tabla 1). El segundo bloque sobre el uso de los antifúngicos (indicaciones, mecanismos de acción, etc.) incluyó 23 ítems (tabla 2). Se alcanzó el acuerdo en 10 (43,4%), hubo desacuerdo en otros 10 (43,4%) y no hubo consenso en 3 (13%). El tercer bloque que versaba sobre el uso en concreto de micafungina constó de 19 ítems y hubo acuerdo en 15 de ellos (78,9%) siendo el bloque con una mayor proporción de acuerdo. Hubo consenso en el desacuerdo en 2 (10,5%) y no se alcanzó el consenso en otros 2 (10,5%) (tabla 3).

DISCUSIÓN

La EFI constituye en la actualidad una de las principales causas de morbimortalidad por infección en pacientes hematológicos de alto riesgo, fundamentalmente en aquellos con neutropenia inducida por quimioterapia y en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos^{14,15}. Estas infecciones son debidas fundamentalmente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.¹⁶. En el caso de la aspergilosis invasora las tasas de mortalidad continúan siendo muy elevadas, variando

entre un 30% y un 90%, aunque en los últimos años se observa una tendencia descendente¹⁷⁻¹⁹.

Entre los pacientes hematológicos existen diferentes grupos de riesgo para el desarrollo de una EFI. Algunos factores se han ido modificando a lo largo del tiempo, pero en general se considera que los pacientes de mayor riesgo son los que presentan una neutropenia grave y prolongada, como es el caso de los diagnosticados de una leucemia aguda mieloblástica en tratamiento de inducción o de rescate tras recidiva y en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, sobre todo en el caso de que presenten enfermedad injerto contra huésped en tratamiento con esteroides a altas dosis^{20,21}. Por otra parte, existen una serie de factores emergentes como las infecciones víricas y su tratamiento, la linfopenia o el aumento de los depósitos de hierro. Además, han aparecido nuevos fármacos que son usados tanto para el control de la enfermedad de base, como son determinados anticuerpos monoclonales (alemtuzumab), como para la terapia de acondicionamiento en diferentes tipos de trasplante que, dado su efecto inmunosupresor, vendrían a incrementar el número de sujetos en riesgo para esta clase de infecciones²². El Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) ha desarrollado un proyecto Delphi intentado estratificar el riesgo de desarrollar una infección fúngica dividiendo a los pacientes hematológicos en 3 grupos. Este trabajo permite modular el riesgo de infección fúngica en base a diferente comorbilidades, inmunosupresores y factores ambientales, permitiendo que pacientes, que a priori serían considerados de riesgo bajo o intermedio, puedan llegar a ser considerados pacientes de alto riesgo²³.

El manejo de la infección fúngica es complejo. El diagnóstico de estas infecciones, sobre todo el precoz, es difícil, ya que el cultivo es poco sensible y el crecimiento del hongo muy lento. La aparición de nuevas técnicas de diagnóstico rápido ha venido a mejorar el pronóstico de estos pacientes; sin embargo, la frecuencia de la infección fúngica esta infraestimada, como muestra un estudio en el que se analizaron las autopsias realizadas a pacientes con hemopatías, demostrando que un 75% de las infecciones fúngicas no fueron diagnosticadas en vida del paciente²⁴.

A partir del año 2000 han aparecido nuevos fármacos con actividad antifúngica probada, por lo que se ha planteado la estrategia de administrar una profilaxis frente al patógeno que queremos cubrir con la máxima eficacia y la mínima toxicidad. En este momento, como la probabilidad de tener una infección fúngica es muy remota, probablemente, se esté sobre-tratando a pacientes que nunca desarrollarán dicha infección. A pesar de que la profilaxis es un tema controvertido por la heterogeneidad de los pacientes sometidos a esta estrategia²⁵, diferentes estudios han demostrado que cuando la incidencia de la infección fúngica es mayor de un 5%, la profilaxis es coste-efectiva. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones como la tolerabilidad, las interacciones medicamentosas, la reducción de la sensibilidad de los test biológicos, la posible necesidad de monitorización de fármacos y las resistencias que pueden crear²⁶.

Tabla 1 Resultados del bloque 1: Perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica.

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
Los siguientes pacientes tienen un riesgo lo suficientemente alto de infección fúngica invasora (IFI) para justificar la profilaxis antifúngica primaria de rutina:			
1. Pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) tratada con quimioterapia intensiva.	7 (2,5)	29,55	ACUERDO
2. Pacientes con leucemia aguda mieloide (LAM) tratada con quimioterapia intensiva.	9 (1)	2,27	ACUERDO
3. Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo.	3 (1)	15,91	DESACUERDO
4. Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.	8 (2)	11,36	ACUERDO
5. Pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) con < 500 neutrófilos / mm3 tratado con terapia de soporte o bien 5-azacitidina (no con quimioterapia intensiva).	3 (2)	43,18	NO CONSENSO
6. Pacientes con aplasia medular grave con < 500 neutrófilos / mm3 bajo tratamiento inmunosupresor.	7 (1,5)	25	ACUERDO
7. El riesgo de IFI en la LAM varía según las fases de tratamiento, siendo mayor en el tratamiento de inducción a la remisión que en la fase de tratamiento post-remisión (consolidación, intensificación).	8 (2)	9,09	ACUERDO
8. Todos los pacientes afectados de LAL del adulto tienen el mismo riesgo de desarrollar una IFI. No hay subgrupos establecidos de mayor riesgo de IFI en la LAL del adulto.	3 (0)	15,91	DESACUERDO
Los siguientes pacientes receptores de TPH alogénico tienen un riesgo suficientemente alto de IFI para justificar la profilaxis antifúngica primaria de rutina:			
9. Pacientes con donante hermano HLA idéntico.	7 (0)	20,45	ACUERDO
10. Pacientes con donante no emparentado HLA idéntico (10/10).	8 (1)	18,18	ACUERDO
11. Pacientes con donante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante sin depleción T.	8 (2)	9,09	ACUERDO
12. Pacientes con donante haploidéntico con depleción masiva de células T.	9 (1)	0	ACUERDO
13. Pacientes con TPH de sangre de cordón umbilical.	9 (1)	2,27	ACUERDO
14. Pacientes con TPH alogénico con depleción de células T (<i>in vitro</i> o <i>in vivo</i>).	9 (1)	6,82	ACUERDO
15. Pacientes con donante HLA idéntico con acondicionamiento de intensidad reducida.	7 (2)	31,82	ACUERDO
16. Pacientes con donante HLA idéntico mieloablatoivo.	7 (1)	22,73	ACUERDO
17. Paciente de edad ≥ 40 años.	7,5 (2,5)	31,82	ACUERDO
18. Paciente de < 40 años.	7 (2)	47,73	NO CONSENSO
19. En los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) emplearía profilaxis antifúngica de forma rutinaria sólo en determinados subgrupos, no en todos.	3 (4)	36,36	NO CONSENSO
20. En los pacientes receptores de un TPH autólogo emplearía profilaxis antifúngica de forma rutinaria sólo en determinados subgrupos, no en todos.	7 (2)	27,27	ACUERDO
En relación con la duración de la profilaxis antifúngica primaria, en los pacientes con LAM tratados con quimioterapia intensiva se debería mantener:			
21. Hasta alcanzar una determinada cifra de neutrófilos (por ejemplo > 500/mm3 o > 1000/mm3).	8 (2)	9,09	ACUERDO
22. Durante un tiempo determinado (hasta comenzar la siguiente fase).	3 (2)	27,27	DESACUERDO
En relación con la duración de la profilaxis antifúngica primaria en los pacientes con TPH alogénico, se debería mantener en general:			
23. Sólo hasta alcanzar el injerto leucocitario/día 30.	3 (0)	20,45	DESACUERDO
24. Hasta el día +100 post-TPH.	7 (1)	20,45	ACUERDO
25. Hasta el día +180 post-TPH.	3 (0)	18,18	DESACUERDO
26. Mientras los linfocitos CD4+ en sangre periférica estén por debajo de determinada cifra.	5 (4)	59,09	NO CONSENSO

Tabla 1 Resultados del bloque 1: Perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica (cont.).

La estrategia de tratamiento anticipado, sin profilaxis previa, sería preferible sobre el empleo de profilaxis antifúngica primaria en los siguientes grupos de pacientes:			
27. Pacientes con LAM en tratamiento quimioterápico intensivo de inducción.	3 (2)	18,18	DESACUERDO
28. Pacientes con LAM en tratamiento quimioterápico post-remisión.	7 (2)	36,36	NO CONSENSO
29. Pacientes con TPH autólogo en la fase pre-injerto.	7 (1,5)	25	ACUERDO
30. Pacientes con TPH alogénico en la fase pre-injerto.	3 (2)	34,09	NO CONSENSO
31. Pacientes con TPH alogénico en la fase post-injerto.	3 (3,5)	36,36	NO CONSENSO
La estrategia de tratamiento anticipado, comparada con el tratamiento empírico, presenta las siguientes ventajas:			
32. Es más efectiva (menos IFIs).	3 (1)	11,36	DESACUERDO
33. Es más eficiente (ahorra costes).	7 (2)	31,82	ACUERDO
34. Disminuye el número de pacientes que reciben antifúngicos.	7 (1)	11,36	ACUERDO
35. Disminuye el uso de tratamiento antifúngico empírico.	7 (1)	20,45	ACUERDO
36. El uso de profilaxis antifúngica disminuye la utilidad/aplicabilidad del tratamiento anticipado.	7 (1)	13,64	ACUERDO
37. En relación con la profilaxis antifúngica secundaria solo se considera como IFIs subsidiarias de este tipo de profilaxis a las IFIs catalogadas como probadas o probables, pero no a las clasificadas como posibles.	8 (1)	18,18	ACUERDO

Los estudios sobre profilaxis antifúngica son muy heterogéneos. La epidemiología de las infecciones es cambiante y hay que considerar los factores de riesgo de ese paciente concreto en ese momento de su enfermedad, pero también se debe contar con la epidemiología local del centro y de los medios, tanto logísticos (ej. filtros HEPA) como diagnósticos de los que se vale esa unidad concreta y que puede ofrecer al paciente.

En este trabajo se ha intentado lograr un consenso para optimizar el perfil de los pacientes candidatos a recibir profilaxis, clarificar posibles dudas respecto a los mecanismos de acción, toxicidad e interacciones de los antifúngicos, y concretar la utilidad, eficacia y seguridad de los nuevos antifúngicos como micafungina.

El primer bloque trató de determinar el perfil óptimo del paciente candidato a profilaxis antifúngica (tabla 1). Hubo consenso en determinar que, en general, son candidatos a profilaxis antifúngica los pacientes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica. Sin embargo, se planteó la necesidad de diferenciar entre las diferentes situaciones y tratamientos que recibe este grupo tan diverso de pacientes. Algunos miembros del panel consideraron que la profilaxis en este grupo debería realizarse especialmente a aquellos casos con neutropenia prolongada o con enfermedad en recaída o refractaria. Además, dado que estos pacientes suelen recibir tratamientos prolongados con esteroides, se planteó la importancia de realizar una buena profilaxis frente a *Candida* spp.

Con respecto a la leucemia aguda mieloblástica hubo consenso en determinar la necesidad de realizar profilaxis antifúngica. El panel también consensuó que el riesgo de la IFI varía a lo largo del tratamiento, siendo mayor en la inducción a la

remisión que en la fase de tratamiento post-remisión (consolidación e intensificación). También fue consensuada la necesidad de realizar profilaxis a los pacientes con aplasia medular grave con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. En el caso de los síndromes mielodisplásicos con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ tratados con 5-Azacitidina o con soporte no se llegó a consenso, aunque la mayor parte de los panelistas no apoyaban la profilaxis habitual en este tipo de pacientes. Algunos miembros del panel plantearon la posibilidad administrar profilaxis a algunos pacientes en tratamiento con 5-Azacitidina seleccionados en el caso de que asociaran otros factores de riesgo. También fue consensuado que los pacientes sometidos a un trasplante autólogo, en general, no deberían recibir profilaxis frente a hongo filamentosos, si bien ésta se puede plantear en determinados subgrupos. Todo ello está acorde con las recomendaciones de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

En cuanto al trasplante hematopoyético alogénico, también fue consensuada la necesidad de realizar en general profilaxis antifúngica. No obstante, se establecieron una serie de consideraciones especiales imprescindibles para este diverso grupo de pacientes. De este modo, se consensuó la necesidad de realizar profilaxis a los siguientes tipos de pacientes 1) sometidos a un trasplante alogénico emparentado y no emparentado HLA idénticos, 2) con donantes haplo idénticos (tanto con depleción masiva de células T sin depleción T y utilizando ciclofosfamida post-trasplante), 3) sometidos a trasplante alogénico con depleción de células T, 4) sometidos a trasplante de cordón umbilical, 5) HLA idénticos tanto con acondicionamiento estándar como de intensidad reducida y 6) todos aque-

Tabla 2 Resultados del Bloque 2: Indicaciones, mecanismo de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos (perfil PK-PD).

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
Sobre el uso de equinocandinas en la profilaxis de la IFI en el paciente hematológico:			
38. Micafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	8 (1)	4,55	ACUERDO
39. Caspofungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	3 (0)	20,45	DESACUERDO
40. Anidulafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	3 (0)	11,36	DESACUERDO
41. La monitorización plasmática de los antifúngicos utilizados en PROFILAXIS es necesaria.	3 (2)	27,27	DESACUERDO
42. El perfil de interacciones debe ser considerado en la elección de un antifúngico en profilaxis.	8 (1)	2,27	ACUERDO
43. El perfil de toxicidad es un condicionante en la selección del fármaco para la profilaxis antifúngica.	8 (1,5)	2,27	ACUERDO
Sobre la toxicidad hepática en pacientes que reciben profilaxis antifúngica:			
44. Las anfotericinas B (formulaciones lipídicas) suelen producir hepatotoxicidad.	3 (1)	25	DESACUERDO
45. Voriconazol suele producir hepatotoxicidad.	7 (2)	27,27	ACUERDO
46. Posaconazol suele producir hepatotoxicidad.	7 (2,5)	43,18	NO CONSENSO
47. Micafungina suele producir hepatotoxicidad.	3 (1)	18,18	DESACUERDO
48. Caspofungina suele producir hepatotoxicidad.	3 (2)	31,82	DESACUERDO
49. Anidulafungina suele producir hepatotoxicidad.	2,5 (3)	31,82	DESACUERDO
50. Los polienos presentan una frecuencia elevada de interacciones.	3 (5)	36,36	NO CONSENSO
51. Posaconazol presenta una frecuencia elevada de interacciones.	7 (1)	20,45	ACUERDO
52. Voriconazol presenta una frecuencia elevada de interacciones.	8 (1)	6,82	ACUERDO
53. Micafungina presenta una frecuencia elevada de interacciones.	2,5 (1)	13,64	DESACUERDO
54. Caspofungina presenta una frecuencia elevada de interacciones.	3 (1)	20,45	DESACUERDO
55. Anidulafungina presentan una frecuencia elevada de interacciones.	3 (1,5)	22,73	DESACUERDO
56. La vía oral no es adecuada para la profilaxis antifúngica en un paciente que presenta diarrea y/o mucositis.	7 (1,5)	13,64	ACUERDO
57. El conocimiento de las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas es importante para la elección de un antifúngico en la profilaxis de un paciente hematológico.	8 (1)	20,45	ACUERDO
58. La monitorización plasmática de los antifúngicos en profilaxis es necesaria para un mejor uso de los mismos.	3 (2)	43,18	NO CONSENSO
59. Es importante disponer de distintas vías de administración, para un mismo antifúngico, cuando se emplea en profilaxis.	7 (1)	22,73	ACUERDO
60. En la estrategia de profilaxis con antifúngicos, es conveniente contar con pautas y posologías de administración diferentes (2 a 3 veces por semana, por ejemplo).	7 (1)	13,64	ACUERDO

llos mayores de 40 años. Sin embargo, no se llegó a consenso en los pacientes menores de 40 años. Con respecto a este punto varios miembros del panel plantearon la dificultad de establecer el riesgo de IFI sólo en base a la edad, y la necesidad de conocer otras características del paciente como la situación de la enfermedad, antecedentes de IFI y tipo de trasplante. Todo ello está nuevamente en línea con las recomendaciones de la SEHH/SEQ que considera a los pacientes sometidos a un

trasplante alogénico de riesgo alto como candidatos a recibir profilaxis. Sólo en aquellos pacientes menores de 40 años y sometidos a un trasplante alogénico HLA idéntico son considerados de riesgo intermedio, siempre y cuando no cumplan otros criterios que aumenten su riesgo a alto (uso de esteroides a altas dosis de forma prolongada, mucositis, depleción de células T, selección de células CD34+ o uso reciente de análogos de purinas o alentuzumab). Los pacientes con enfermedad injerto

Tabla 3 Resultados del bloque 3: Micafungina; utilidad, eficacia, seguridad y ventajas.

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
61. Las recomendaciones de las guías ECIL, NCCN, IDSA, etc., sobre profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos de riesgo son útiles y aplicables en la práctica clínica.	7 (1)	15,91	ACUERDO
62. Cuando se evalúa o selecciona un antifúngico para regímenes de profilaxis, debe ceñirse a la indicación aprobada en ficha técnica.	5 (4)	72,27	NO CONSENSO
63. El espectro de actividad de micafungina la hace útil para la profilaxis de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes con trasplante hematopoyético (<i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i>).	7 (1)	18,18	ACUERDO
Considerando los fármacos aprobados para la profilaxis antifúngica en pacientes onco-hematológicos:			
64. Micafungina es uno de los más seguros y con menos interacciones.	8 (1)	6,82	ACUERDO
65. En pacientes ambulatorios micafungina es un fármaco cómodo y útil.	3 (0,5)	25	DESACUERDO
66. Micafungina podría ser coste-eficaz, al disminuir la necesidad de tratamiento empírico o anticipado, el coste de métodos diagnósticos y la duración de la estancia hospitalaria.	7 (0)	20,45	ACUERDO
67. En pacientes con fármacos que provocan alargamiento del QT, micafungina es el fármaco de elección para la profilaxis antifúngica.	7 (1,5)	25	ACUERDO
68. En un paciente hematológico que ha desarrollado EICH hepática y precisa profilaxis antifúngica, micafungina es una opción terapéutica.	7 (1)	15,91	ACUERDO
69. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente hematológico que ha desarrollado insuficiencia renal de cualquier origen y precisa profilaxis antifúngica.	8 (1)	13,64	ACUERDO
70. En un paciente hematológico con intolerancia oral y/o ingesta disminuida que precisa profilaxis antifúngica, micafungina es uno de los fármacos de elección.	8 (1)	13,64	ACUERDO
71. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente que recibe rapamicina como profilaxis/tratamiento de la EICH y precisa profilaxis antifúngica.	7,5 (1)	18,18	ACUERDO
72. En un paciente que está en tratamiento con quimioterapia de forma intermitente (LAL) y se precisa profilaxis antifúngica, micafungina es una buena opción terapéutica.	7 (2)	31,82	ACUERDO
73. En un paciente onco-hematológico con inhibidores de calcineurina que precisa profilaxis antifúngica, micafungina es el fármaco que tiene menos interacciones.	7,5 (1)	6,82	ACUERDO
74. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente pediátrico onco-hematológico de menos de 1 año que precisa profilaxis antifúngica.	8 (3)	11,36	ACUERDO
75. En un paciente con antecedentes de candidiasis hepato-esplénica que va a continuar tratamiento por su enfermedad de base y precisa profilaxis antifúngica secundaria, micafungina puede ser considerado uno de los fármacos de elección.	8 (1)	11,36	ACUERDO
76. La dosis adecuada de micafungina en la profilaxis antifúngica es de 50 mg/día.	8 (2)	11,36	ACUERDO
77. La dosis adecuada de micafungina en la profilaxis antifúngica es de 100 mg/día.	3 (0)	18,18	DESACUERDO
78. Es necesario el ajuste de la dosis de micafungina según el peso del paciente.	3 (3)	38,64	NO CONSENSO
79. Las reacciones adversas durante la infusión de micafungina son excepcionales.	8 (2)	4,55	ACUERDO

contra huésped son de alto riesgo de infección fúngica, y por ello está indicada la profilaxis según las recomendaciones de la SEHH/SEQ. Sin embargo, algunos miembros del panel de expertos puntualizaron que es imprescindible el conocimiento del grado y la extensión de la enfermedad injerto contra huésped, así como el tratamiento inmunosupresor administrado para valorar el riesgo real.

Sobre la duración recomendada de la profilaxis antifún-

gica se llegó al consenso de que debería administrarse hasta alcanzar una cifra determinada de neutrófilos (por ejemplo $>500/\text{mm}^3$) en el caso de la leucemia aguda mieloblástica y no durante un tiempo determinado (por ejemplo, hasta comenzar la siguiente fase). En el caso del trasplante alogénico se llegó al consenso de mantener la profilaxis hasta el día +100 post-trasplante, descartando tanto la posibilidad de retirarlo tras el injerto leucocitario como mantenerlo de forma rutinaria

hasta el día +180. Sin embargo, algunos miembros del panel de expertos insistieron en la necesidad de individualizar cada caso y mantener o suspender la profilaxis en función del tipo de trasplante, la calidad del injerto o la presencia de enfermedad injerto contra huésped. La duración de la profilaxis es un tema controvertido, sobre todo en el contexto del trasplante alogénico. En el trasplante existen dos momentos en el que el paciente está en mayor riesgo de una infección fúngica. El primero viene marcado por la neutropenia que sigue a la terapia de acondicionamiento y tras recuperarse la neutropenia decrece el riesgo, pero existe otro momento, más alejado de la infusión, caracterizado por la presencia de enfermedad injerto contra huésped, y sobre todo por el tratamiento con altas dosis de esteroides que esta requiere²⁷. En este contexto, la recomendación es mantener el tratamiento profiláctico independientemente del día post-trasplante en el que se encuentre el paciente. En los últimos años la linfopenia T CD4+ que en el contexto del trasplante puede tener una duración de meses, está teniendo una importancia cada vez mayor como factor de riesgo de aspergilosis invasora²⁰.

Una serie de preguntas versaban sobre el tratamiento anticipado *versus* el tratamiento empírico. El tratamiento empírico se basa en la administración de un tratamiento antifúngico, en general con amplia cobertura antifúngica en pacientes con fiebre persistente de 3 a 7 días de duración sin documentación microbiológica. Esta estrategia está apoyada por dos estudios de la década de los años 80 y revisada en múltiples estudios más actuales que demostraron la reducción en la incidencia y la mortalidad de la infección fúngica^{28,29}. En el momento actual el tratamiento empírico está recomendado en pacientes de riesgo de infección fúngica alto o intermedio, con fiebre persistente de más de 3 días a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, los grados de recomendación difieren según las diferentes guías, siendo de BII en las guías ECIL-3, y variando en las guías IDSA desde AI si la neutropenia es mayor de 7 días a AIII si el riesgo de infección fúngica es bajo^{7,8}. La intención de esta estrategia es tratar la infección en un periodo temprano, cuando el único síntoma es la fiebre. Sin embargo, puede tener limitaciones importantes, como en los pacientes que no presentan fiebre, por ejemplo aquellos que están bajo tratamiento con altas dosis de esteroides. Además se sobre-trata a pacientes sin que tengan una infección fúngica, con los costes tanto económicos como de toxicidad sobre el propio paciente que ello conlleva²⁶. Por otra parte, el tratamiento anticipado se basa en realizar pruebas para un diagnóstico precoz de la infección y administrar un tratamiento en el caso de que estas pruebas tengan un resultado positivo. Algunas de estas pruebas son microbiológicas y otras de imagen, siendo la combinación de ambas la estrategia más utilizada. Puede ser útil en aquellos pacientes de alto riesgo que no presenten fiebre, a diferencia de la estrategia de tratamiento empírico. Es evidente que el inicio precoz del tratamiento es esencial³⁰. Sin embargo, existen diferentes opiniones sobre si la estrategia terapéutica ideal es la anticipada o la empírica. Un estudio aleatorizado intentó comparar ambas estrategias, no encontrando diferencias significativas entre ellas³¹. Pero tam-

bién se debe tener en cuenta que la estrategia de tratamiento empírico somete a más pacientes a la posible toxicidad inducida por fármacos que es probable que no precisen. Así, en este estudio un 61% de los pacientes del brazo de tratamiento empírico recibió antifúngicos, comparado con un 39% en el brazo de tratamiento precoz³¹. La estrategia de tratamiento precoz ha sido defendida mostrando ser eficaz y segura, con unas tasas de infección fúngica invasora y mortalidad relacionada con ésta asumibles³². Además esta estrategia tiende a asociarse con un menor uso antifúngicos empíricos sin que esto tenga una clara desventaja en la supervivencia de los pacientes, por lo que podría ser la estrategia de elección en pacientes hematológicos de alto riesgo siempre y cuando se disponga de los medios diagnósticos necesarios^{33,34}. No obstante, la estrategia de tratamiento anticipado tiene múltiples limitaciones. Un problema importante es el tiempo que el clínico tarda en recibir los resultados de las pruebas diagnósticas y los conocidos problemas de la sensibilidad de las diferentes técnicas diagnósticas. Otro problema es la escasa especificidad de los estudios radiológicos. Ninguna de las guías actuales da una gradación para la estrategia de tratamiento antifúngico anticipado.

Dada esta controversia se consideró oportuno preguntar sobre esta cuestión al panel de expertos, que de manera general opinó que el tratamiento anticipado ofrece ventajas en comparación con el tratamiento empírico como su eficiencia, al ahorrar costes y disminuir el número de pacientes que reciben antifúngicos empíricos. Sin embargo, no se consideró más efectiva en cuanto a la reducción de EFI y hubo consenso al considerar que el uso de profilaxis antifúngica disminuye su utilidad/aplicabilidad. Además, se preguntó sobre diversas situaciones clínicas en las que la estrategia de tratamiento anticipado sería preferible al uso de profilaxis primaria. En este sentido sólo se acordó que sería preferible esta estrategia en paciente en la fase pre-injerto de un trasplante autólogo, siendo el panel de expertos contrario a la preferencia de anticipado sobre profilaxis en el contexto del paciente con leucemia aguda mieloblástica en tratamiento de inducción. En otras situaciones como la leucemia aguda mieloblástica en tratamiento post-remisión y en el trasplante alogénico, tanto en la fase pre-injerto como en la fase post-injerto, no hubo consenso, insistiendo varios miembros del panel de expertos en la necesidad de individualización de este tipo de pacientes. Son necesarios más estudios para optimizar el uso de la estrategia de tratamiento anticipado, así como el desarrollo de líneas de investigación en nuevos factores de riesgo y nuevas técnicas de diagnóstico precoz que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Una vez analizados los perfiles de pacientes, en el bloque II se preguntó sobre indicaciones, mecanismo de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos (tabla 2). El objetivo era detectar beneficios y fortalezas de los tratamientos existentes para dilucidar las mejores opciones terapéuticas.

Sobre el uso de equinocandinas, se consideró que micafungina tiene suficiente evidencia científica para justificar su uso en la profilaxis del paciente hematológico; no siendo así

para el uso de caspofungina ni anidulafungina. A la hora de seleccionar un fármaco en profilaxis, se consideró fundamental el perfil de interacciones y la toxicidad del mismo. No hubo consenso en la necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos de antifúngicos, lo que coincide con las recomendaciones de la *British Society for Medical Mycology*³⁵. Con respecto a la toxicidad hepática de los pacientes que reciben profilaxis antifúngica, hubo consenso al reconocer que voriconazol suele producirla. No así micafungina, caspofungina, anidulafungina y las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Sin embargo, no hubo consenso en este sentido con respecto a posaconazol. Hubo consenso en cuanto a la elevada frecuencia de las interacciones, medicamentosas de voriconazol y posaconazol, y no con las candidas. En cuanto a las vías de administración, se consideró de especial relevancia disponer de distintas vías de administración para un mismo antifúngico cuando se emplea en profilaxis, así como la posibilidad de contar con pautas y posologías de administración diferentes.

Finalmente, el tercer bloque del cuestionario trataba concretamente sobre micafungina, intentando consensuar la opinión de los panelistas sobre su utilidad, eficacia, seguridad y ventajas cuando se emplea como profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (tabla 3). La micafungina intravenosa es una equinocandina que ha demostrado su utilidad en profilaxis en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Cuando se ha comparado con fluconazol se ha observado que es al menos tan efectiva como éste³⁶. Micafungina también se ha comparado con posaconazol en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica y síndromes mielodisplásicos en tratamiento quimioterápico intensivo, demostrando ser superior con respecto al número de pacientes que completaban la profilaxis y al menos tan efectiva³⁷. Además, es un fármaco seguro con una baja tasa de efectos adversos³⁸.

Hubo amplio consenso a la hora de considerar que el espectro de actividad de micafungina la hace útil para la profilaxis de las infecciones fúngicas más frecuentes del paciente con trasplante hematopoyético. Además, se consideró a micafungina como uno de los antifúngicos más seguros y con menos interacciones farmacológicas, por lo que podría ser una buena opción en pacientes que recibe fármacos que alarguen el periodo QT, con quimioterapia intermitente, como en el caso de la leucemia aguda linfoblástica, en profilaxis de EICH con rapamicina o inhibidores de calcineurina, o con insuficiencia renal o afectación hepática. Además, hubo consenso a la hora de considerar a micafungina como uno de los fármacos de elección en pacientes onco-hematológicos menores de un año. Sin embargo, la mayoría de los panelistas consideraron que una limitación de este fármaco es su falta de comodidad en cuanto a la administración en el caso de pacientes ambulatorios dada su formulación intravenosa.

Por último, resaltar que hubo consenso en aceptar que las recomendaciones de las guías (ECIL, NCCN, IDSA, etc.) sobre profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos de riesgo son útiles y aplicables en la práctica clínica. Sin embargo, no hubo consenso con respecto a la obligación de ceñirse a la in-

dicación aprobada en la ficha técnica a la hora de evaluar o seleccionar un antifúngico profiláctico individualizando al paciente y a la evidencia científica de la que se disponga.

Las limitaciones de este estudio son las propias de su diseño como consenso Delphi. En este modelo de trabajo no se pueden puntualizar los detalles de los ítems, aunque a la hora de discutir los resultados se han tenido en cuenta los comentarios que los panelistas hacían de cada uno de ellos. Además, este diseño no está exento de una posible influencia de los patrocinadores, especialmente a la hora de elegir a los panelistas o redactar los resultados. Sin embargo, el modelo de elección de los panelistas de "bola de nieve" (permitiendo la nominación de los panelistas por otros ya seleccionados) y el hecho de que los resultados hayan sido analizados por una agencia externa pueden limitar esta influencia.

En resumen, en este consenso se ha propuesto la identificación de los perfiles de pacientes hematológicos más adecuados para realizar una profilaxis antifúngica, así como la estrategia más adecuada para realizarla. Se han consensuado algunos de estos perfiles y los fármacos a usar en función de sus indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, propiedades PK-PD, toxicidad e interacción medicamentosas. Micafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico destacando su falta de interacciones medicamentosas. En definitiva, micafungina es un antifúngico de utilidad en la profilaxis antifúngica de pacientes hematológicos por su demostrada eficacia, seguridad y ventajas sobre otros antifúngicos.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto promovido por Astellas Pharma SA

BIBLIOGRAFÍA

1. Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, Charbonneau C, Kantecki M, Haider S, et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:7-21.
2. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168:299-311.
3. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: part 1. *Future Microbiol*. 2013;8:1063-5.
4. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: part 2. *Future Microbiol*. 2013;8:1245-7.
5. Drew RH, Townsend ML, Pound MW, Johnson SW, Perfect JR. Recent advances in the treatment of life-threatening, invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2361-74.
6. Cámara R de la, Mensa J, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. [Antifungal prophylaxis in oncohematologic patients: Literature review and recommendations]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:222-33.

7. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:709-18.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-e50.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
10. Vázquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberán J. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25:299-304.
11. Scott LJ. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections. *Drugs*. 2012;72:2141-65.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311:376-80.
13. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet]. [citado 16 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
14. Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, et al. Presentation of the PATH Alliance registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:407-14.
15. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
16. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:909-17.
17. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brückner G, Invasive Aspergillus Surveillance Network of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect*. 2002;51:288-96.
18. Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:115-21.
19. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis*. 2006;42:955-63.
20. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
21. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100:4358-66.
22. Jantunen E, Nihtinen A, Anttila V-J. Changing landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:156-61.
23. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:378-86.
24. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91:986-9.
25. Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen SMGJ, Postma MJ. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies: reviewing the available evidence. *PharmacoEconomics*. 2011;29:737-51.
26. Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:i45-53.
27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
28. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-11.
29. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
30. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.
31. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1042-51.
32. Schneider T, Halter J, Heim D, Passweg J, Stern M, Tichelli A, et al. Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections--evaluation of a single-centre policy. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:189-94.
33. Maschmeyer G, Heinz WJ, Hertenstein B, Horst H-A, Requadt C, Wagner T, et al. Immediate versus deferred empirical antifungal (IDEA) therapy in high-risk patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:679-89.
34. Tan BH, Low JGH, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RTP, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e350-356.
35. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1162-76.

36. van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-16.
37. Halton E, Chung D, Xiao K, Quintanilla H, Baldwin C, Baird P, et al. Micafungin Versus Posaconazole Anti-Fungal Prophylaxis in Adult Patients with Acute Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2012; 120: 3556.
38. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.

Brief report

Francisco Álvarez Lerma^{1,2,3}
Rosana Muñoz Bermudez¹
Santiago Grau^{2,4}
María Pilar Gracia
Arnillas^{1,2,3}
Luisa Sorli^{5,6}
Lluís Recasens⁷
Miquel Mico García⁸

Ceftolozane-tazobactam for the treatment of ventilator-associated infections by colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona
²Universitat Autònoma de Barcelona
³Grupo de Investigación en Patología Crítica (GREPAC), IMIM-PRBB, Barcelona
⁴Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona
⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona
⁶Universitat Pompeu Fabra, Barcelona
⁷Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona
⁸Servicio de Microbiología, Laboratori de Referencia de Catalunya, Barcelona

ABSTRACT

The use of colistin for the treatment of multiresistant bacteria has led to the emergence of colistin-resistant strains of Gram-negative bacilli. Treatment of infections caused by these pan-drug-resistant bacteria is difficult owing to the paucity of effective antibiotics. We report two cases of ventilator-associated respiratory infection caused by pan-drug-resistant, colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* that were successfully treated with ceftolozane-tazobactam.

Key words: Ceftolozane-tazobactam, colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, ventilator-associated respiratory infection, ICU

Ceftolozano-tazobactam en el tratamiento de infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina

RESUMEN

La utilización de colistina para el tratamiento de bacterias multirresistentes ha favorecido la aparición de cepas de bacilos gramnegativos resistentes a dicho antibiótico. El tratamiento de las infecciones producidas por estas bacterias panresistentes es difícil dada la escasez de antibióticos que se pueden emplear en esta situación. Se presentan dos pacientes con infecciones respiratorias relacionadas con ventilación mecánica producidas por una *Pseudomonas aeruginosa* panresistente y resistente a colistina que fueron tratadas con ceftolozano/tazobactam con buenos resultados.

Palabras clave: Ceftolozano/tazobactam, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, infecciones respiratorias relacionadas con ventilación mecánica, UCI

INTRODUCTION

Ceftolozane is a new beta-lactam cephalosporin, whose mechanism of action is the same as that of other beta-lactams: it acts on penicillin-binding proteins and inhibits bacterial wall cell synthesis. Tazobactam has very limited antibacterial activity when administered in monotherapy. It inhibits various beta-lactamases, including broad-spectrum and extended-spectrum enzymes. Ceftolozane is active against *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, and *Salmonella* spp., as well as against non-fermenting Gram-negative bacilli especially *Pseudomonas aeruginosa*. It is the cephalosporin with the strongest activity against this pathogen, since it is stable in the presence of AmpC beta-lactamases and is not affected by the loss of outer membrane porins or by the presence of active efflux pumps. This new antibiotic is eliminated mainly via the kidneys, and its dose must be adjusted in patients with moderate to severe renal failure (estimated creatinine clearance <50 mL/min)¹. The efficacy of ceftolozane-tazobactam has been evaluated in adults in two pivotal phase III trials, and has been authorised for treatment of complicated abdominal infections and urinary tract infections, including pyelonephritis^{2,3}.

In recent years, the use of intravenous colistin to treat health care-related infections caused by non-fermenting Gram-negative bacilli, particularly *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, has led to the emergence of colistin-resistant strains⁴⁻⁶. Although the phenomenon is unusual, reports of infections caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli treated with various combinations of antibiotics have shown different results^{7,8}. In February 2016, two consecutive patients admitted to the intensive care unit (ICU) of our hospital were diagnosed with ventilation-associated respiratory infections caused by pan-drug-resistant *P. aeruginosa*, which became resistant to colistin after treatment with this antibiotic and was susceptible to ceftolozane-tazobactam (MIC, 2 mg/L). Consequently, ceftolozane/tazobactam was requested through the

Correspondence:
Francisco Álvarez Lerma
Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona
Email: falvarez@parcdesalutmar.cat

compassionate use program of the Ministry of Health. In the present study, we report the characteristics of the patients, the infection, the pathogen isolated, and changes in the values of inflammatory markers and clinical signs of infection after administration of ceftolozane-tazobactam.

CASE REPORTS

Case 1. The patient was a 72-year-old man with no known drug allergies. He had a history of hypertension, diabetes mellitus, peripheral vascular disease with intermittent claudication, chronic obstructive pulmonary disease, and severe ventricular dysfunction caused by extensive necrosis affecting the inferior-lateral cardiac wall that required surgical revascularisation. He also had a 1-year history of arrhythmia due to atrial fibrillation. The patient attended the emergency department in January 2016 with rectal bleeding while taking anticoagulation therapy. Fibre-optic gastroscopy revealed a large clot in the fundus. The patient was intubated during the procedure owing to oxygen desaturation and hypotension and was admitted to the coronary intensive care unit (C-ICU) (APACHE II score, 28). Since the patient remained in cardiogenic shock after bleeding was controlled, pulmonary artery pressure was monitored and inotropic support provided. The clinical course was initially favourable, and inotropic and ventilatory support were withdrawn. Isolation of *P. aeruginosa* in the bronchial aspirate sample (BAS) on admission to the C-ICU was considered to indicate colonisation. After 18 days in the C-ICU, the patient went into hypovolaemic shock (serum haemoglobin, 4.5 g/dL) because of a bleeding ulcer in the antrum, which was resolved with no further complications. The patient also had tubular

necrosis, which was managed with renal replacement therapy (1 week). During the fourth week of stay in the C-ICU, the patient had symptoms of tracheobronchitis. Pan-drug-resistant *P. aeruginosa* was isolated from the BAS (table 1), and treatment with nebulised colistin (1 million IU t.i.d.) and meropenem (2 g b.i.d.) was started. Two weeks later, colistin-resistant strains of *P. aeruginosa* were isolated in surveillance samples (rectal swab). Owing to the failure of two attempted extubations, percutaneous tracheostomy was performed at 36 days after admission. Given the previous alteration in renal function and susceptibility to ceftolozane-tazobactam, treatment was started with this antibiotic at doses of 1/0.5 g t.i.d. (first four days), followed by 0.5/0.25 g t.i.d. for a further 10 days. The clinical and microbiological response was favourable, with negative BAS culture before withdrawal of treatment (colistin-susceptible *P. aeruginosa* persisted in the surveillance samples). Figure 1 shows changes in the values of inflammatory markers during treatment with ceftolozane-tazobactam. The patient was decannulated and moved to a conventional ward to continue treatment. He subsequently experienced refractory heart failure that did not respond to medical treatment and died three weeks after discharge from the C-ICU.

Case 2. The patient was a 48-year-old man with no known drug allergies. He had severe alcoholism with a history of hypertension, depressive syndrome, and dilated cardiomyopathy. In January 2016, he was admitted to the C-ICU from another hospital. He was already intubated and ventilated, with a diagnosis of respiratory insufficiency due to influenza A virus pneumonia (treated with oseltamivir, ceftriaxone, and levofloxacin) and haemodynamic instability (treated with vasoactive drugs [norepinephrine]). On admission (APACHE score,

Table 1 Antibiotic profile by date of isolation of *P. aeruginosa* in patients treated with ceftolozane-tazobactam

MIC (mg/L)	Patient 1		Patient 1		Patient 1		Patient 2		Patient 2		Patient 2	
	BAS		BAS		OR/Rectum		BAS		BAS		BAS	
	(January 20, 2016)		(February 11, 2016)		(February 23, 2016)		(January 24, 2016)		(February 5, 2016)		(February 19, 2016)	
Amikacin	≤ 8	S	≤ 8	S	16	I	≤ 8	S	16	I	≤ 8	S
Aztreonam	8	I	16	I	32	R	8	I	ND		8	I
Colistin	≤ 2	S	≤ 2	S	≥ 16	R	≤ 2	S	4	I	≤ 2	S
Ceftazidime	2	S	16	R	16	R	16	R	16	R	16	R
Ciprofloxacin	≤ 0,5	S	>2	R	≥ 4	R	>2	R	>4	R	>2	R
Cefepime	2	S	16	R	16	R	16	R	8	I	16	R
Gentamicin	2	S	>8	R	≥ 16	R	>8	R	≥16	R	>8	R
Imipenem	≤ 2	S	>8	R	≥ 16	R	>8	R	≥16	R	>8	R
Meropenem	≤ 2	S	>8	I	≥ 16	R	8	I	4	I	8	I
Piperacillin/tazobactam	≤ 8	S	64	R	≥ 12	R	32	R	≥128	R	32	R
Tobramycin	≤ 2	S	>8	R	≥ 16	R	>8	R	≥16	R	>8	R
Ceftolozane/tazobactam	ND		ND		2	S	ND		2	S	ND	

MIC, minimum inhibitory concentration; BAS, bronchial aspirate; OR, oropharyngeal; ND: not determined; S, susceptible; R, resistant; I, intermediate.

Acute phase reactants (Case 1)

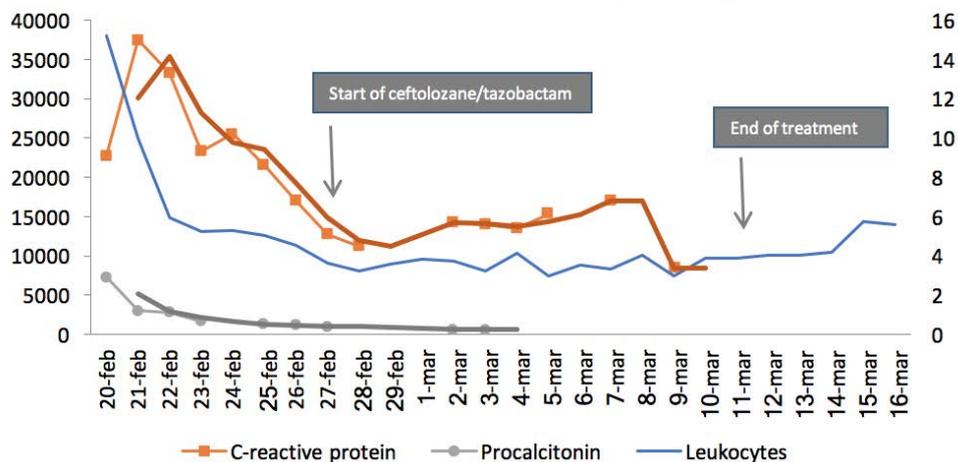


Figure 1 Inflammatory markers during treatment with ceftolozane/tazobactam (case 1)

Acute phase reactants (Case 2)

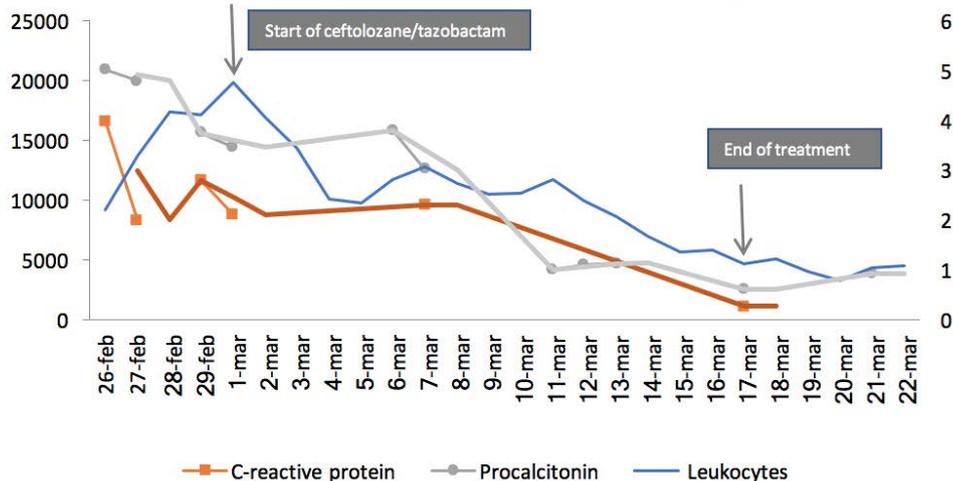


Figure 2 Inflammatory markers during treatment with ceftolozane/tazobactam (case 2)

23), he was monitored using transpulmonary thermodilution (PICCO®) owing to refractory hypotension and cardiogenic shock, which was treated with dobutamine. Echocardiography confirmed dilated cardiomyopathy with a severely depressed left ventricular ejection fraction, together with indirect signs of moderate pulmonary hypertension. The patient's clinical course improved gradually, and vasoactive support was withdrawn. Ten days after admission to the C-ICU, radiological signs worsened, with isolation of a new strain of pan-drug-resistant *P. aeruginosa* in a quantitative BAS culture ($> 10^6$ cfu/mL) (table 1), which was suggestive of ventilator-associated pneumonia. Therefore, treatment was started with nebulised colistin (1 million IU t.i.d.). Given the patient's poor clinical

condition and a chest computed tomography scan that revealed bilateral pulmonary opacities, signs of hepatisation, areas of necrosis, and air-fluid levels suggestive of lung abscesses, intravenous colistin was administered (3 million IU t.i.d.) in combination with aztreonam (2 g t.i.d.), meropenem (1 g t.i.d. in extended perfusion), and azithromycin (0.5 g per day). The patient's renal function deteriorated despite plasma colistin concentrations being within the therapeutic range (C_{\min} 1.8 mg/L at three days after intravenous administration), and extrarenal clearance techniques were applied because of persistent oligoanuria and anasarca. Percutaneous tracheostomy was performed 22 days after admission because of prolonged intubation. Culture of surveillance samples (rectum) and BAS

samples at 12 days after initiation of treatment with colistin revealed *P. aeruginosa* with a MIC of 4 mg/L. Given the altered renal values and persistence of multiple cavitated lesions on the computed tomography scan and after verifying *in vitro* susceptibility to ceftolozane-tazobactam (MIC, 2 mg/L) using microdilution techniques, administration of ceftolozane-tazobactam was started at doses of 0.5/0.25 g t.i.d. Treatment was maintained for 17 days. Subsequent culture of respiratory samples was negative, with good clinical evolution and a return to normal inflammatory marker values (figure 2). The patient subsequently presented with herpes simplex pneumonia, which was treated with acyclovir, and pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*, which was treated with oral vancomycin and metronidazole. The patient's clinical condition improved. After 87 days in the C-ICU, the patient was decannulated and transferred to the ward. Three months after discharge, colonisation by pan-drug-resistant, colistin-susceptible *P. aeruginosa* colonisation (surveillance samples [rectal swab]) persisted, but the patient's outcome was satisfactory.

DISCUSSION

Little experience has been reported with ceftolozane-tazobactam for treatment of infection in critically ill patients. Clinical trials to date have included patients with complicated abdominal and urinary infections^{2,3}, for which ceftolozane-tazobactam has been approved⁹. However, the number of critically ill patients included in the trials was very small. Data on ceftolozane-tazobactam in critically ill patients are limited to two studies, in which pharmacokinetic changes affecting the antibiotic are described in patients requiring extrarenal clearance techniques^{10,11}, and a letter to the editor¹² reporting three patients with respiratory insufficiency (two of whom had undergone tracheostomy) who developed nosocomial pneumonia caused by *P. aeruginosa* (no colistin-resistant strains) and were successfully treated with colistin.

The patients here described differ from those in clinical trials, and the antibiotic studied was not administered for infections approved in the summary of product characteristics⁹. We provide data on two patients who had spent long periods in the C-ICU with major comorbidities (especially cardiovascular comorbidities), failure of two or more organs at admission, and acute respiratory insufficiency of different causes. The patients also required treatment with mechanical ventilation and underwent tracheostomy between the second and third week of stay owing to prolongation of ventilation. During their stay, they were diagnosed with several health care-associated infections, which were treated with various combinations of antibiotics. The first patient presented with ventilator-associated tracheobronchitis. Pan-drug-resistant, colistin-susceptible *P. aeruginosa* was isolated in the tracheal aspirate and treated using inhaled antibiotic therapy. The clinical response was good. Colistin-resistant strains were identified in surveillance samples (rectal or oropharyngeal swab) on day 12. The second patient was in the room next to that of the first patient and had ventilator-associated pneumonia caused by multire-

sistant *P. aeruginosa* (susceptible to colistin and amikacin). He received intravenous colistin for 26 days and nebulised colistin for 36 days and developed resistance to the drug. In this case, colistin induced acute renal failure that required renal replacement therapy. In both cases, susceptibility testing of both antibiotics against the pan-drug-resistant strain of *P. aeruginosa* revealed an MIC₉₀ for ceftolozane-tazobactam of 2 mg/L. The drug was then requested through the compassionate use program of the Ministry of Health.

Ceftolozane-tazobactam was administered intravenously to both patients as a 30-minute bolus (500/250 mg t.i.d.) for at least two weeks. In both cases, the dose administered was higher than the dose recommended in the summary of product characteristics for approved indications, taking into account renal function and the application of extrarenal clearance techniques. The dose was that used in a clinical trial evaluating ceftolozane-tazobactam for the treatment of nosocomial pneumonia¹³, namely, 2 g of ceftolozane and 1 g of tazobactam t.i.d. (results forthcoming). The clinical and microbiological response was excellent in both cases: culture of BAS was negative, although the surveillance samples indicated the presence of colonisation. No adverse effects were recorded, and renal function recovered in the second patient. Antibiotic therapy was continued.

Our experience shows that ceftolozane-tazobactam could be suitable for the treatment of colistin-resistant *P. aeruginosa* or pan-drug-resistant, colistin-susceptible strains of *P. aeruginosa* in patients with kidney failure or a high risk of kidney failure.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Dr Concepción Segura from the Reference Laboratory of Catalonia for her assistance with identification and conservation of the strains of *Pseudomonas aeruginosa* and to Dr Juan Pablo Horcajada from the Infectious Diseases Service for his critical review of the manuscript.

MSD provided medical writing support but was not involved in the content of the manuscript.

REFERENCES

1. Juan C, Zamorano L, Pérez JL, Ge Y, Oliver A; Spanish Group for the Study of Pseudomonas; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:846-51.
2. Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, Cloutier DJ, Steenbergen JN, Bliss C, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2014-21.
3. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steen-

- bergen J. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cl-AI). *Clin Infect Dis*. 2015; 60:1462-71.
4. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, Chrysos G, Prekates A, Voutsinas D, et al. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: A matched case-control study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2271-74.
 5. Kontopidou F, Plachouras D, Papadomichelakis E, Koukos G, Galani I, Poulakou G, et al. Colonization and infection by colistin-resistant gram-negative bacteria in a cohort of critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:9-11.
 6. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:1505-10.
 7. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 1607-15.
 8. Nakamura I, Sakamoto N, Ida Y, Imai R, Aoki K, Ando R, et al. Combination Therapy against polymicrobial infection, including by NDM-1-producing Enterobacteriaceae resistant to colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:5092-3.
 9. European Medicines Agency (EMA). Ceftolozane-tazobactam Summary of Product Characteristics [Spanish Version]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003772/WC500194595.pdf (Last accessed, September 3, 2016).
 10. Bremmer DN, Nicolau DP, Burcham P, Chunduri A, Shidham G, Bauer KA. Ceftolozane/Tazobactam pharmacokinetics in a critically ill adult receiving continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*. 2016; 36:e30-e33.
 11. Oliver WD, Heil EL, Gonzales JP, Mehrotra S, Robinett K, Saleeb P et al. Ceftolozane-tazobactam pharmacokinetics in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60:1899-901.
 12. Gelfand MS, Cleveland KO. Ceftolozane/Tazobactam therapy of respiratory infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 853-5.
 13. Clinical Trials. Gov. Safety and efficacy study of ceftolozane/tazobactam to treat ventilated nosocomial pneumonia (MK-7625A-008) (ASPECT-NP). A prospective, randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study to assess the safety and efficacy of intravenous ceftolozane/tazobactam compared with meropenem in adult patients with ventilated nosocomial pneumonia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070757>

Carta al Director

Gemma Jiménez-Guerra¹
María Dolores Pérez-
Ramírez²
José María Navarro-Mari¹
José Gutiérrez-Fernández^{1,2}

Infección del tracto urinario por *Lactobacillus delbrueckii*, microorganismo usado como probiótico

¹Laboratorio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Virgen de las Nieves)-ibs.GRANADA.

²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs.GRANADA.

Sr. Editor: El género *Lactobacillus* spp. integra a bacilos grampositivos anaerobios aerotolerantes no productores de esporas, y la mayoría de sus miembros dan lugar a fermentación láctica. Son típicamente considerados como contaminantes ya que forman parte de la microbiota normal orofaríngea, gastrointestinal y vaginal. En este trabajo describimos un caso de infección del tracto urinario en una anciana en el que consideramos que *Lactobacillus delbrueckii* es el microorganismo causante.

Mujer de 94 años, con antecedentes de hipertensión arterial, artrosis, obesidad, diabetes *mellitus* tipo II, hipotiroidismo, deterioro de la deambulación y diagnósticos de infecciones del tracto urinario (ITUs) de repetición tratadas con ciprofloxacino, fosfomicina-trometamol y cefuroxima sin mejoría clínica. Acude a urgencias con un episodio de incontinencia urinaria, hiperglucemia y deterioro del estado de la consciencia. La exploración es normal, excepto por un dolor abdominal difuso, y la presencia de febrícula de 37,6°C y taquicardia de 110 lpm. Se solicita una analítica donde destacan unas cifras de hemoglobina de 11,8 g/ml y leucocitosis de 12.760 mm³ con un 84% de neutrófilos. En el estudio sistemático de orina se observan leucocitos, abundante eliminación de glucosa y abundantes bacterias. En la radiografía torácica se descarta un posible foco infeccioso pulmonar. Se solicita un urocultivo y se le instaura un tratamiento empírico a la paciente con amoxicilina-ácido clavulánico en infusión así como un control de las glucemias. Tras la mejoría clínica con recuperación de su estado de consciencia basal, se procede al alta con un tratamiento prescrito de amoxicilina-ácido clavulánico 1 g cada 8 horas durante 7 días.

En el urocultivo, en medio cromogénico UriSelect 4® (Bio-

Rad, Alcobendas, Madrid, España) con siembra semicuantitativa en cuadrícula, crecieron más de 100.000 (UFC/ml) pequeñas colonias puntiformes, azules, con un reducido halo azul alrededor, tras 18 h. de incubación en atmósfera aerobia a 37°C. Estas colonias fueron catalasa y oxidasa negativas. Se realizó un subcultivo en agar sangre (BD Columbia Agar 5% sheep blood®, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos) para su identificación mediante espectrometría de masas (Maldi-Tof®, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania) tras 18 h. de incubación en atmósfera aerobia enriquecida con 5% de CO₂ a 37°C, dando como resultado *Lactobacillus delbrueckii* spp. *lactis* con un score de 2.119. Se realizó antibiograma mediante la técnica de disco placa, testando el microorganismo frente a fosfomicina, ciprofloxacino y amoxicilina - ácido clavulánico, resultando resistente (sin halo) a los dos primeros. El halo para amoxicilina-ácido clavulánico fue de 35 mm, equivalente a sensibilidad.

En un periodo de un año previo a este último episodio, en la historia constan diversos estudios sistemáticos de orina, en tres de ellos con presencia de abundantes leucocitos y bacterias, con el tratamiento empírico antes nombrado, pero sin que se realizaran urocultivos. En este último episodio, el cultivo nos permitió identificar el posible agente causal, así como la razón por la cual los tratamientos antibióticos previos no eran adecuados, pues este aislado de *L. delbrueckii* fue resistente a fosfomicina y ciprofloxacino. La elección de un tratamiento antibiótico más dirigido permitió la mejoría clínica de forma rápida.

En el tracto gastrointestinal, orofarínge y vagina podemos encontrar *Lactobacillus* spp. formando parte de la microbiota normal. Producen ácido láctico por la fermentación de la glucosa. Típicamente no reducen nitrato a nitrito y son catalasa y oxidasa negativas. Aunque *Lactobacillus* spp. son generalmente considerados como microorganismos de baja virulencia se han documentado casos de bacteriemia¹, endocarditis^{1,2}, corioamniotitis² y abscesos¹ en los que son el microorganismo responsable. La prevalencia real de las infecciones causadas

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Laboratorio de Microbiología.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

por estas bacterias está infraestimada, posiblemente, al ser considerados frecuentemente como comensales contaminantes de la muestra clínica.

Las ITUs causadas por *Lactobacillus* spp. son cada vez menos infrecuentes, sobretodo en mujeres de edad avanzada³⁻⁵. Como *Lactobacillus* spp. no reducen nitrato a nitrito, normalmente la ITU que causa pasa desapercibida en las tiras reactivas para el despistaje. Sin embargo, el uso de medios cromogénicos en los urocultivos permite la identificación presuntiva de crecimiento monomicrobiano de *Lactobacillus* spp, sobretodo en mujeres en las que la visualización en cultivo de este género se le suele clasificar como microbiota, debido a una mala toma de muestra. La identificación por espectrometría de masas a partir de colonias provenientes de medios cromogénicos parece difícil, de ahí que se realice un subcultivo previo de la colonia a un medio de agar sangre para su crecimiento y posterior fácil identificación.

Algunos estudios hablan de la dificultad para ver los halos de inhibición en el antibiograma por la técnica de disco-placa en Müller-Hinton sangre para *Lactobacillus* spp., y que por eso lo realizan también en medio cromogénico³, pero en nuestro caso la realización del antibiograma en agar Müller-Hinton sangre 5% (Becton Dickinson) permitió la visualización y medición de los halos de inhibición. Se ensayó la sensibilidad a los siguientes antibióticos: fosfomicina, ciprofloxacino y amoxicilina – ácido clavulánico, resultando sólo este último potencialmente activo con un halo de inhibición de 35 mm.

La colonización de la vagina por *Lactobacillus* spp. da lugar a un mecanismo de defensa natural contra infecciones, ya que el pH regional se reduce con la producción de ácido láctico que actuando junto con el peróxido de hidrógeno producido por los microorganismos comensales anaerobios interfiere en la colonización de la mucosa vaginal por uropatógenos. Es por esto que son comúnmente empleados en probióticos, y *L. delbrueckii*, más concretamente se usa en la preparación de yogures y quesos, pero, sin embargo, aún no se ha demostrado definitivamente un aumento de los casos de infecciones por *Lactobacillus* spp. debido al uso común de probióticos. Hay algunos estudios que lo asocian de forma muy poco frecuente con bacteriemia⁶. Se ha observado que la toma de ciertos antibióticos puede seleccionar a las especies de *Lactobacillus* spp. favoreciendo las infecciones en pacientes susceptibles. Existe una resistencia casi uniforme a ciprofloxacino^{4,7} y trimetoprim-sulfametoxazol⁸, junto con resistencias muy extendidas a vancomicina⁹, metronidazol¹ y cefalosporinas de tercera generación^{8,10}, que no llegamos a poder comprobar en nuestro caso.

Como conclusión, se trata de un caso de ITU recurrente en una mujer anciana en la que *L. delbrueckii* parece ser el microorganismo causante. *Lactobacillus* spp. forman parte de la microbiota normal vaginal, de modo que cuando los encontramos en urocultivo en una mujer los valoramos como contaminante, pero deberíamos considerarlos como patógenos oportunistas en ciertos casos, sobre todo si los encontramos en cultivo monomicrobiano en poblaciones de riesgo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayer AS, Chow AW, Betts D, Guze LB. Lactobacilemia--report of nine cases. Important clinical and therapeutic considerations. Am J Med. 1978;64:808-13.
2. Digamon-Beltran M, Feigman T, Klein SA, Gobbo PN, Cunha BA. Lactobacilemia in pregnancy. South Med J. 1985;78:1138-9.
3. Bernier M, Njomnang Soh P, Lochet A, Prots L, Felice R, Senescau A, et al. *Lactobacillus delbrueckii*: probable agent of urinary tract infections in very old women. Pathol Biol (Paris). 2012;60:140-2.
4. Darbro BW, Petroelje BK, Doern GV. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. J Clin Microbiol. 2009;47:275-7.
5. Duprey KM, McCrea L, Rabinowitch BL, Azad KN. Pyelonephritis and Bacteremia from *Lactobacillus delbrueckii*. Case Rep Infect Dis. 2012;2012:745743.
6. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. Clin Infect Dis. 2004;38:62-9.
7. Maskell R, Pead L. 4-Fluoroquinolones and *Lactobacillus* spp as emerging pathogens. Lancet. 1992;339:929.
8. Swenson JM, Facklam RR, Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *Leuconostoc*, *Pediococcus*, and *Lactobacillus* species. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:543-9.
9. Husni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. Clin Infect Dis. 1997;25:1048-55.
10. Liébana J, Baca P, Marcos C, Marín A, Gutiérrez J, Piédrola G. Differences in-vitro antibiotic susceptibility in *Lactobacillus* strain isolates from saliva and dental plaque. Rev Esp Quimioter. 1991;4:309-12.

Carta al Director

María José Blanco-Vidal¹
Marta Dueñas-Usategui²
Amaia Balerdi-Malcorra²
María Puente-Pomposo²
Juan Carlos García-Ruiz²
José Miguel Montejo-
Baranda¹

Piomiositis por *Escherichia coli* en pacientes hematológicos, una patología en aumento

¹Unidad Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Sr. Editor, la piomiositis es una infección bacteriana del musculo estriado. La prevalencia es mayor en climas tropicales, siendo *Staphylococcus aureus* la causa en más del 90% de las ocasiones, aunque en los últimos años se ha descrito un incremento de casos en climas templados, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, con un aumento en la frecuencia de bacilos gramnegativos. La piomiositis por *Escherichia coli* se ha descrito como un problema emergente en pacientes hematológicos. Describimos 3 casos observados en nuestro centro en el último año.

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de piomiositis en nuestro centro en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2015, que presentaran hemocultivo o cultivo de absceso muscular positivo para *E. coli* y que presentaran una enfermedad hematológica de base. Se recogió los antecedentes de los pacientes, el cuadro clínico, los procedimientos diagnósticos, tratamiento y evolución.

Se han observado 3 casos, todos ellos varones, con una enfermedad hematológica de base, el primero un linfoma del manto, el segundo una aplasia medular adquirida grave y el tercero una leucemia linfoblástica B común. Todos ellos presentaban una neutropenia profunda cuando desarrollaron la piomiositis e inicialmente los signos locales fueron escasos. En el primer caso la piomiositis fue secundaria a una bacteriemia de foco abdominal, en los otros 2 casos fueron primarias. En los tres se obtuvo el crecimiento de *E. coli* tanto en los hemocultivos como en el cultivo del absceso muscular. Además de tratamiento antibiótico precisaron drenaje de los abscesos. La evolución fue favorable en todos los casos. Describimos los tres casos a continuación.

Caso 1. Varón de 71 años diagnosticado de linfoma del manto de célula pequeña estadio IVA en tratamiento quimioterápico (protocolo R-Hyper CVAD), que acude a urgencias por presentar

fiebre de 2 días de evolución y dolor en la pierna derecha. En la exploración destacaba TA 92/54, T^a 37,6°C, pulso 111 lpm, con dolor a la palpación en cara anterior del muslo de la pierna derecha, sin objetivarse signos inflamatorios ni crepitación. La analítica mostró neutropenia profunda (100 neutrófilos/mm³) y proteína C reactiva (PCR) 26,77 mg/dl. Se inició sueroterapia y tratamiento intravenoso con piperacilina/tazobactam 4/05 g / 8 h, vancomicina 1 g / 12 h y amikacina 15 mg/kg/24 h, además de factores estimulantes de colonias granulocitarias. Tras mejoría de su situación el paciente fue ingresado en planta de hospitalización. A las 48 horas se obtuvo crecimiento en los hemocultivos de *E. coli*, resistente a ampicilina CMI >16 mg/L, sensible a ceftriaxona (CMI ≤1 mg/L), ciprofloxacino (CMI ≤ 0,5 mg/L) y piperacilina tazobactam (CMI ≤ 8 mg/L), por lo que se desescaló tratamiento a ceftriaxona 2 g/24 h intravenoso. El paciente persistió con fiebre y signos de sepsis durante las primeras 72 horas. En los siguientes días se objetivó la aparición de 2 lesiones, una en el dorso del pie izquierdo y otra en zona pretibial derecha, de aspecto necrótico, dolorosas. La biopsia fue compatible con embolismo séptico y el cultivo fue negativo. Se retiró el reservorio siendo el cultivo negativo y un ecocardiograma transtorácico no mostró datos de endocarditis infecciosa. A los 16 días del ingreso reapareció la fiebre. Una tomografía axial computarizada (TAC) puso de manifiesto hallazgos compatibles con colecistitis evolucionada con presencia de una colección perivesicular y aumento de volumen de la pierna derecha con varias colecciones líquidas de pared organizada sugestivas de abscesos localizados en el tercio medio del muslo en músculo recto anterior (6x2x3 cm) y otro en el compartimento posterior (6x4x16 cm). Al paciente se le modificó tratamiento a piperacilina tazobactam y se practicó drenaje ecoguiado de los abscesos, obteniéndose material purulento con crecimiento de *E. coli* con la misma sensibilidad que en los hemocultivos. Tras el drenaje la evolución fue favorable, desescalándose a ciprofloxacino 500 mg/12 h. oral que se mantuvo al alta hasta completar 4 semanas.

Caso 2. Varón de 19 años, diagnosticado de aplasia medular adquirida grave en tratamiento con ciclosporina pendiente de

Correspondencia:
María José Blanco Vidal
Unidad Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.
Plaza Cruces s/n. 48903 Barakaldo, Bizkaia, España.
E-mail: mariajose.blancovidal@osakidetza.eus

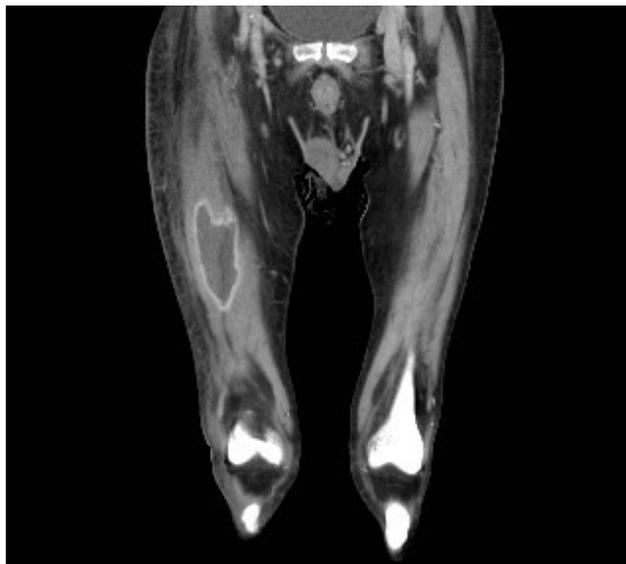


Figura 1 Caso 1. Absceso en recto anterior (TAC)



Figura 2 Caso 2. Absceso en musculatura tibial anterior (RMN)

trasplante alogénico. Ingresó en urgencias por presentar fiebre y escalofríos de varias horas de evolución. En la exploración mostró TA 140/82, FC 138 lpm, Tª 37,9°C, siendo el resto de la exploración física normal. En la analítica destacaba pancitopenia con 200 neutrófilos/mm³ y PCR 4,42 mg/dl. Tras extracción de hemocultivos y urocultivo se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina tazobactam 4 g/0,5 g /8h intravenoso e ingreso en planta de hospitalización. A las 24 horas se obtuvo crecimiento en los hemocultivos de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro ampliado, sensible a meropenem (CMI ≤1 mg/L), ciprofloxacino (CMI ≤ 0,5 mg/L), gentamicina (CMI ≤2 mg/L), modificándose tratamiento a meropenem 1 g/ 8 h intravenoso. Tres días después persistía con fiebre y comenzó con dolor y signos inflamatorios a nivel de cara lateral externa de tibia izquierda. Se realizó resonancia magnética (RMN) objetivándose lesión en la musculatura tibial anterior (15 x 37 x 8 mm), sugestiva de miositis con abscesificación. El paciente se quedó afebril al día +8 del ingreso. La TAC abdominal no mostró hallazgos significativos. Practicado drenaje ecoguiado se obtuvo material purulento en el cual creció *E. coli*, con la misma sensibilidad que el aislado en sangre. Al alta se completó tratamiento con ertapenem 1 g/24 h iv durante 4 semanas.

Caso 3. Varón de 38 años diagnosticado de leucemia linfoblástica B común ingresado para tratamiento quimioterápico (protocolo PHETEMA 2003 AR). Al mes del ingreso inició cuadro febril junto con dolor a nivel pretibial y gemelar de ambas extremidades. Refería antecedentes de traumatismo en ambas piernas tras una caída. La exploración mostró un paciente con TA 115/65, FC 88, Tª 38,3°C, bien perfundido, con dolor a la palpación de musculatura pretibial y gemelos de forma bilateral, sin objetivarse signos inflamatorios locales. En la analítica destacaba neutropenia profunda (0 neutrófilos/mm³) y PCR 19,63 mg/dl. Se inició tratamiento intravenoso con vancomicina 1 g/12 h y meropenem 1 g/8h. A las 48 horas se obtuvo crecimiento en

los hemocultivos de *E. coli* sensible a imipenem (CMI ≤1 mg/L), ciprofloxacino (CMI ≤ 0,5 mg/L), cefuroxima axetilo (CMI 8 mg/L), ceftriaxona (CMI ≤1 mg/L) y gentamicina (CMI ≤ 2 mg/L) y *E. faecium* sensible a vancomicina (CMI 1 mg/L), linezolid (CMI 2 mg/L) y gentamicina alta carga (CMI ≤ 500 mg/L). El urocultivo fue negativo y la ecografía abdominal fue normal. En la RMN se objetivaron múltiples lesiones intramusculares, con afectación preferente de extremidad inferior derecha, sugestivas de abscesos. Se realizó punción-aspiración de las colecciones, siendo el cultivo positivo para *E. coli* con idéntica sensibilidad que en sangre. En el día +10 el paciente estaba afebril y con buen estado general, iniciándose terapia oral con linezolid 600 mg/12 h y ciprofloxacino 500 mg/12 h que se mantuvo hasta la resolución de los abscesos, un total de 8 semanas.

La piomiositis es una infección aguda, principalmente de origen bacteriano, que afecta al musculo estriado, acompañándose con frecuencia de formación de abscesos. Esta entidad clínica fue descrita por primera vez en 1885 por Scriba como enfermedad endémica de los trópicos¹. La piomiositis tropical afecta a niños o adultos jóvenes, y es más frecuente en varones². En los últimos años se ha observado un incremento de casos en países de climas templados en pacientes inmunodeprimidos.

El microorganismo causal más común es *S. aureus*, seguido por *Streptococcus* sp, principalmente grupo A (1-5% de los casos)³. Son infrecuentes los casos producidos por enterobacterias, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae* y *Aeromonas hydrophila*^{4,5}, y se han descrito casos causados por anaerobios, así como por *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis* y la miositis fúngica (*Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y *Candida* sp). La frecuencia de microorganismos diferentes a *Staphylococcus* y *Streptococcus pyogenes*, está en aumento en paciente inmunodeprimidos y climas templados⁶. En los últimos

años se ha descrito la piomiositis por *E. coli* como un problema emergente en pacientes con enfermedades hematológicas, correspondiendo a la cepa *E.coli ST131* la mayoría de los casos⁷.

La piomiositis puede ser primaria o secundaria cuando la infección se origina a partir de heridas penetrantes, infecciones de tejidos adyacentes o por bacteriemia de otro origen. Los músculos más frecuentemente afectados son los de las extremidades inferiores (especialmente cuádriceps femoral y glúteos) y el psoas iliaco⁸, si bien en climas templados y pacientes inmunodeprimidos no es rara la afectación múltiple.

Respecto al mecanismo de producción de la piomiositis primaria, se piensa que se produce en el transcurso de una bacteriemia, que muchas veces es asintomática y que coloniza el músculo previamente dañado. En el 20-50% de los casos existe antecedente de traumatismo previo⁹.

La clínica puede ser aguda o subaguda. Clásicamente se divide en 3 estadios. En el primer estadio o invasor, el inicio es subagudo, la fiebre es variable y se presentan escasos signos inflamatorios. El segundo o supurativo se manifiesta con fiebre, tumefacción y dolor y en el tercero o séptico, además de los síntomas locales, también presentan manifestaciones sistémicas de sepsis.

Para el diagnóstico etiológico son importantes los hemocultivos y el cultivo del material obtenido del absceso. La ecografía y la TAC son útiles para el diagnóstico y tratamiento mediante drenaje. La RMN detecta los cambios en una fase más incipiente y es más precisa en cuanto a delimitar la extensión¹⁰. Los hallazgos de laboratorio generalmente son inespecíficos.

En los casos en los que el drenaje percutáneo no ha resultado eficaz o existe una necrosis extensa, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico abierto. Respecto al tratamiento antibiótico y sabiendo que *S. aureus* es la causa del 95% de los casos, en áreas de baja resistencia a cloxacilina, esta debe ser la droga de elección^{2,8,11}. En pacientes alérgicos o en áreas de resistencia alta se aconseja vancomicina o daptomicina. En los pacientes sépticos o inmunodeprimidos, hasta disponer de los resultados microbiológicos, se recomienda añadir terapia con cobertura frente a bacilos gramnegativos y anaerobios. El tratamiento antimicrobiano intravenoso debe mantenerse 1-2 semanas, seguido de 2 semanas de terapia oral.

En conclusión, debemos sospechar esta entidad ante cuadro febriles con dolor muscular local, sabiendo que en muchas ocasiones, sobre todo en estadios incipientes, los signos inflamatorios locales no son llamativos, y considerar en el tratamiento empírico otros microorganismos diferentes a *S. aureus* y *S. pyogenes* en pacientes inmunodeprimidos y climas templados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener fuente de financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scriba J Beitrag Zun. Aetiologie der myositis acute. Dtsch Z Chir 1885; 22:497-502.
2. Uribe-Flores JD, Hernández-Jácome M. Tropical pyomyositis. A report of 188 cases. Gac Med Mex 2004; 140:607-10.
3. Moralejo-Alonso L, Alonso-Claudio G. Pyomiositis. Med Clin (Barc) 2005; 125: 666-70.
4. Sarubbi FA, Gafford GD, Bishop DR. Gram-negative bacterial pyomyositis: unique case and review. Rev Infect Dis 1989;11:789-92.
5. Gousseff M, Lanternier F, Ferroni A, Chandesris O, Mahlaoui N, Hermine O, et al. *Enterobacter cloacae* pyomyositis complicating chronic granulomatous disease and review of gram-negative bacilli pyomyositis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:729-34.
6. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. Am J Med 2004;117:420-8.
7. Vigil KJ, Johnson JR, Johnston BD, Kontoyiannis DP, Mulanovich VE, Raad II, et al. *Escherichia coli* Pyomyositis: an emerging infectious disease among patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2010;50:374-80.
8. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, Wientroub S. Primary pyomyositis J Bone Joint Surg Am 2002 ;84:2277-86.
9. Chauhan S, Jain S, Varma S, Chauhan SS. Tropical pyomyositis (myositis tropicans): current perspective. Postgrad Med J 2004;80:267-70.
10. Soler R, Rodríguez E, Aguilera C, Fernández R. Magnetic resonance imaging of pyomyositis in 43 cases. Eur J Radiol 2000 ;35:59-64.
11. Christin L, Sarosi GA. Pyomyositis in North America: case reports and review. Clin Infect Dis 1992;15:668-77.

Carta al Director

María José Blanco-Vidal¹
Laura Guio-Carrión¹
José Miguel Montejo-
Baranda¹
Patricia Iraurgu-Arcarazo²

Neuroborreliosis: experiencia de 10 años en un hospital terciario del norte de España

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

Sr. Editor: la enfermedad de Lyme es una infección multi-sistémica, producida por una espiroqueta, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que se transmite por garrapatas (en Europa *Ixodes ricinus*)¹. El lugar de inoculación es la piel, que está afectada en un 80% de los casos², siendo la afectación articular la segunda más frecuente en Estados Unidos. Tanto en Estados Unidos como en Europa, el sistema nervioso se afecta en un 10-15%³. En España, las manifestaciones clínicas más frecuentes son el eritema migrans⁴ y los cuadros neurológicos correspondientes a meningorradiculitis dolorosa y parálisis facial.

Describimos las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los casos de neuroborreliosis diagnosticados en nuestro centro en el periodo comprendido entre enero del 2005 a enero del 2015.

De un total de 28 casos de Enfermedad de Lyme diagnosticados en nuestro centro 9 de ellos cumplían criterios de neuroborreliosis. Seis de los casos eran varones y la edad media fue de 54 años. De los 9 casos 6 referían antecedente de picadura de garrapata. Respecto a las manifestaciones clínicas, 3 de los 9 casos tenían antecedente de eritema migrans. La meningitis linfocítica fue la manifestación más frecuente. En 2 casos la clínica era de meningitis subaguda, uno de ellos acompañado de papilitis. En un paciente la presentación fue como meningoencefalitis y otros como meningorradiculitis. Otras manifestaciones clínicas fueron plexitis braquial, radiculoneuritis, mononeuritis múltiple y paresia facial periférica. La serología en sangre fue positiva en los 9 casos. La proteinorraquia osciló entre 124-237 mg/dl, acompañado de una pleocitosis linfomonocitaria. La mayoría de los paciente se trataron con ceftriaxona intravenosa (3-4 semanas), con buena respuesta al tratamiento (tabla 1).

La enfermedad de Lyme puede afectar tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico (SNP). La afectación del SNC más frecuente es la meningitis linfocítica. En la enfermedad temprana hay 2 manifestaciones frecuentes que son la radiculoneuritis y la neuropatía craneal, que pueden ocurrir junto con meningitis. El síndrome de Bannwarth se ha aplicado a la radiculoneuritis dolorosa, acompañada en ocasiones de meningitis y/o de neuropatías craneales. Cualquier nervio craneal puede afectarse siendo el más frecuente el VII par (nervio facial). En fases tardías puede aparecer una neuropatía periférica, que en Europa se ha asociado clásicamente a lesiones cutáneas (acrodermatitis crónica atrófica)⁵. El diagnóstico se basa en la existencia de una exposición a picadura, junto con los hallazgos clínicos y serología en sangre, con o sin serología de LCR. Las sociedades científicas europeas y americanas recomiendan un diagnóstico microbiológico en 2 pasos: la utilización de ELISA o IFA como técnica de cribado y si esta resulta positiva o dudosa, realizar una inmunotransferencia (western blot o inmunoblot)^{6,7}. El LCR típicamente presenta una pleocitosis moderada de predominio linfomonocitario (media de 160 cel/microl) y proteinorraquia (<200-300 mg/dl). En la afectación del SNC, la detección de producción intratecal de anticuerpos es útil. La PCR tiene una baja sensibilidad y no se recomienda de rutina. Cuando existe afectación del SNP es útil la electrofisiología. En cuanto al tratamiento, si se trata de una parálisis de nervio facial aislada el tratamiento es con doxicilina oral (14-21 días), pero si existe afectación más seria, como meningitis, encefalitis y radiculopatía, el tratamiento de elección es ceftriaxona intravenosa durante 14-28 días^{5,8}.

Como conclusión, debemos tener en cuenta la variedad de las manifestaciones clínicas de la neuroborreliosis, así como la presencia del artrópodo vector en nuestro medio, haciendo necesario incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de determinados síndromes neurológicos.

Correspondencia:
María José Blanco Vidal.
Hospital Universitario Cruces. Unidad Enfermedades infecciosas. Plaza Cruces s/n. 48903.
Barakaldo. Bizkaia.
E-mail: mariajose.blancovidal@osakidetza.eus

Tabla 1 Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas.

SEXO	EDAD	PICADURA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	BANDAS IB	TRATAMIENTO
Mujer	55	Si	Eritema migrans Plexitis braquial	Serología sangre Electromiograma (EMNG): plexopatía braquial izquierda C5-C6-C7	VIsE, p39	Ceftriaxona
Varón	70	No	Meningitis linfocitaria subaguda	Serología sangre Líquido ceforraquídeo (LCR): proteínas 152, células 5	-	Ceftriaxona
Varón	61	Si	Eritema migrans Meningitis subaguda Papilitis	Serología en sangre LCR: proteínas 124, células 41	VIsE, p39, p83, iv4, iv4	Ceftriaxona
Varón	44	Si	Paresia facial periférica derecha Meningitis	Serología en sangre y LCR LCR: proteínas 194, células 86 (L75%)	VIsE	Ceftriaxona
Varón	61	Si	Meningorradiculitis	Serología sangre y LCR LCR: células 360 (L100%), proteínas 154	-	Ceftriaxona
Varón	61	Si	Meningitis	Serologías en sangre y LCR LCR: 40 células	VIsE, p39, p83, iv1, iv2	Ceftriaxona
Mujer	28	No	Meningoencefalitis	Serología en sangre y LCR LCR: células 400 (L95%), proteínas 215	VIsE, p39, p83, iv2	Ceftriaxona
Varón	52	No	Eritema migrans Mononeuritis múltiple Meningitis	Serología en sangre y LCR EMNG: afectación C5,C6,C7,C8 izquierdo. L5 derecho. Nervio facial derecho LCR: células 320 (L85%), proteínas 237	-	Doxiciclina
Mujer	58	Si	Radiculoneuritis	Serología sangre	VIsE, p39	Ceftriaxona

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

- Metínez de Artola V. Lyme borreliosis: epidemiologic and etiopathogenic aspects. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995; 13:550-5.
- Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *Pediatric Lyme Disease Study Group*. *N Engl J Med*. 1996; 335:1270-4.
- García- Monco JC, Oteo-Revuelta JA. *Enfermedad de Lyme*. Farreras- Rozman. 17 ed. Madrid: Elsevier; 2012. P 2095-9.
- Oteo-Revuelta JA, Blanco-Ramos JR, Martínez de Artola V, Grandival-García R, Ibarra-Cucalón V, Dopereiro-Gómez R. Migratory erythema (Lyme borreliosis). Clinicoepidemiologic features of 50 patients. *Rev Clin Esp*. 2000; 200:60-3.
- Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. Enfermedad de Lyme. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 1):37-42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995; 44:590-1.
- Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:1108-32.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1089-134.

Carta al Director

María Fernández-Prada¹
Anahy M^a Brandy-García²
Omar D. Rodríguez-
Fonseca³
Marta E. Álvarez-Argüelles⁴
Santiago Melón-García⁴

Varicela por virus vacunal en un paciente en tratamiento con metotrexato

¹Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias.

²Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias.

³Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Central de Asturias.

⁴Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Sr. Editor: actualmente, desde el ámbito de la Reumatología se está observando un aumento de la prevalencia de las enfermedades inflamatorias autoinmunes. El uso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y los inmunomoduladores biológicos para el abordaje de estas patologías implica la monitorización estrecha del paciente¹. En el caso del metotrexato, por ejemplo, es preceptivo realizar un cribado inicial incluyendo factores de riesgo de toxicidad y parámetros analíticos. La hepatotoxicidad, la toxicidad pulmonar o las alteraciones hematológicas son algunas de las reacciones adversas o efectos secundarios que pueden aparecer¹.

Según el *Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas*, las infecciones representan el 33,4% de los acontecimientos adversos graves y el 27,9% de los mortales; la neumonía y la sepsis ocupan las primeras posiciones². Por ello, la actualización del calendario de vacunación en estos pacientes resulta de especial relevancia³.

Se presenta a continuación un caso de varicela por virus vacunal en un paciente tratado con metotrexato por una artritis reumatoide (AR).

Mujer de 76 años de edad y 81,2 kg de peso que acudió a Reumatología por tumefacción y dolor en ambas manos y muñecas de, al menos, 6 meses de evolución. Analíticamente presentaba reactantes de fase aguda elevados y tomaba prednisona 15 mg/día (en pauta descendente desde 30mg/día) que había sido pautado desde Atención Primaria. Como antecedentes personales presentaba hipertensión arterial y dislipemia, ambas en tratamiento farmacológico.

Se diagnosticó AR del anciano con anticuerpos negativos, iniciando tratamiento con metotrexato 15 mg subcutáneos/se-

mana y manteniendo la corticoterapia en prednisona 5 mg/día. Los estudios complementarios basales fueron normales (hemograma, bioquímica y radiografía de tórax). Además, previendo la tórpida evolución se derivó a la Unidad de Vacunas del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública para actualización de la situación vacunal previa terapia biológica.

Seis semanas más tarde, desde la Unidad de Vacunas iniciaron inmunización con la primera dosis de la vacuna frente al virus de la hepatitis B y neumococo conjugada 13v. Dado que serológicamente presentaba IgG varicela (-) recibió también la primera dosis de vacuna de virus vivos atenuados frente a varicela [Varivax® (Merck & Co, Inc; Oka-V_{Merck})]. Cabe decir que esta última vacuna fue administrada teniendo en cuenta que la dosis de metotrexato no era inmunosupresora para su peso (<0,4mg/kg/semana)⁴ y que se encontraba con prednisona por debajo de 20 mg/día desde hacía más un mes.

Pasados 20 días, aproximadamente, en consulta de seguimiento de Reumatología, se detectaron alteraciones analíticas: hemoglobina 10,4g/dl (12,0-16,0 g/dl) y neutrófilos 1.470/ μ l (2,0-7,0 x 10³/ μ l) por lo que se decidió suspender el metotrexato y valorar de nuevo a la paciente en unas semanas.

En menos de 24 horas, la paciente acudió al Servicio de Urgencias presentando mal estado general y fiebre de 39,5°C. Se observaba empeoramiento analítico: hemoglobina 8,4g/dl, leucocitos 930/ μ l (4,0-10,0 x 10³/ μ l), neutrófilos 530/ μ l y linfocitos 300/ μ l (1,0-5,0 x 10³/ μ l), creatinina 1,78mg/dl (0,5-0,9 mg/dl), urea 95mg/dl (10,0-71,0 mg/dl). En la auscultación pulmonar destacaban crepitantes en la base izquierda. Se decidió ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de infección respiratoria.

A las 48 horas del ingreso, coincidiendo con el 22º día postvacunal, se detectaron múltiples vesículas en distintos estadios de predominio en tronco con afectación de mucosas. Se confirmó la presencia del virus varicela en exudado de vesícula por PCR cuantitativa, con una carga viral de 8,36 log de copias de genoma del virus/10³ células.

Correspondencia:
María Fernández-Prada.
Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Central de Asturias. Avda Roma s/n, 33011, Oviedo, España
Tfno.: (+34) 678.12.02.48.
E-mail: mariafdezprada@gmail.com

El diagnóstico fue "varicela por virus vacunal y pancitopenia secundaria a toxicidad por metotrexato". El episodio se resolvió sin incidencias tras 16 días de estancia hospitalaria.

Ante cualquier episodio de varicela posterior a la administración de una dosis de vacuna, y en especial en el caso que se presenta, es importante realizar un diagnóstico diferencial entre infección por virus salvaje (Oka-WT) y varicela por virus vacunal (Oka-V_{Merck}).

Desde el punto de vista epidemiológico, la varicela por virus vacunal se define como el episodio de varicela que aparece entre los días 15 y 42 tras la vacunación. Se trata de un cuadro leve sin fiebre y con lesiones variceliformes, predominantemente maculopapulosas en vez de vesiculosas⁵.

Con objeto de obtener confirmación microbiológica, se llevó a cabo la amplificación de un fragmento de 375 pb del gen ORF 62 utilizando cebadores diseñados en el laboratorio de virología del propio centro sanitario, en el que se pueden detectar posibles cambios en cepas salvajes y vacunales (Oka-V)⁶. Posteriormente, este fragmento se secuenció utilizando el kit de secuenciación "Big Dye Terminador v1.1" (Applied Biosystems, USA) y se analizó dicha secuencia en el ABI PRISM 3700 DNA (Applied Biosystem, USA). La tabla 1 muestra las mutaciones estudiadas.

Así pues, se confirmó que la cepa de varicela que produjo el cuadro clínico fue la cepa vacunal (Oka-V_{Merck}) al observarse la mutación A→G en la posición 105544 que confiere el cambio aminoacídico de Valina a Alanina; en la posición 105356 en la cepa Oka-V_{Merck} puede haber una T/C y en la secuencia de la cepa de la paciente es una T (figura 1).

Por último, el metotrexato es el FAME de primera elección en el tratamiento de la AR. Inhibe parcialmente el sistema inmunitario y reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo¹.

Las guías recomiendan iniciar pauta con 15 mg/semana por vía subcutánea¹. Además, cuando la dosis es menor de 0,4 mg/kg/semana se acepta la administración de vacunas de virus vivos-atenuados ya que no actúa como inmunosupresor⁴.

En conclusión, la monitorización de los pacientes con FAME y/o inmunomoduladores biológicos es un aspecto de interés reumatológico e inmunológico. Las vacunas de virus

Posición cepa Oka -WT	Cambios con la Oka-WT	Cepa Oka-VMerck	Cepa Paciente
105356	T-->C ^a / I-->V ^b	T/C	T
105544	A-->G ^a /V-->A ^b	G	G

^aA: Adenina, T: Timina, C: Citosina, G: Guanina. ^bI: Isoleucina, V: Valina, A: Alanina



Figura 1 Alineamiento de las diferentes cepas del virus de la Varicela. VZ-A-17284: cepa aislada de la paciente; Vacuna Merck: secuencia obtenida en el laboratorio de una vacuna Varivax®; Oka Salvaje: secuencia de la cepa prototipo; Oka -V_{Merck}: secuencia de cepa vacunal.

vivos-atenuados son seguras siempre y cuando el paciente sea inmunocompetente. En el presente caso clínico la varicela por virus vacunal tuvo lugar debido a la situación de inmunodepresión severa secundaria a la toxicidad hematológica por metotrexato. Por ello, el seguimiento estrecho de pacientes con alteraciones analíticas que hagan sospechar toxicidad farmacológica y hayan recibido recientemente vacunas de virus vivos-atenuados resulta de especial interés de cara a identificar y tratar precozmente las posibles complicaciones. Igualmente sería conveniente disponer de una analítica reciente (hemograma y bioquímica) previa administración de vacunas vivas-atenuadas en estos pacientes. Esto tendría como principal objetivo verificar que no existen indicadores analíticos de toxicidad que pudieran contraindicar este tipo de vacunas, al menos, hasta la resolución del cuadro.

Este caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia con el número 03-600232.

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. Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?. *Reumatol Clin.* 2012;1:42-5.
2. Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (Fase II). [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología;2015 [accedo el 30 de octubre de 2016]. Disponible en: https://biobadaser.ser.es/docs/informe_web2015.pdf
3. Huerta I. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. [monografía en internet]. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública; 2014 [acceso 30 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunasa%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf
4. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: Advisory Committee on Immunization Practices and Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57:1-30.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. [monografía en internet]. Madrid; 2013 [acceso del 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
6. Tillieux SL, Halsey WS, Thomas ES, Voycik JJ, Sathe GM, Vassilev V. Complete DNA Sequences of Two Oka Strain Varicella-Zoster Virus Genomes. *J Virol* 2008; 11023-44.

Carta al Director

Jerónimo Jaqueti-Aroca
Laura Molina-Esteban
Isabel García-Arata

Comparación de 2 pautas para detectar *Streptococcus agalactiae* usando medio Granada

Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Sr. Editor: la detección de la colonización por *Streptococcus agalactiae* (EGB) mediante cultivo de exudado vaginorrectal (EVR) en las semanas 35-37 de la gestación, y la profilaxis antibiótica intraparto (PAI), se han mostrado efectivas para prevenir la transmisión vertical de EGB¹.

Los CDC y la Sociedad Americana de Microbiología recomiendan que las muestras vaginorrectales se incuben en caldo de enriquecimiento selectivo (CE) Todd Hewitt con gentamicina + nalidixico o con colistina + nalidixico y se subcultiven en agar sangre².

Desde hace algunos años se ha generalizado el uso del medio Granada (MG) y otros medios cromogénicos, que permiten una más fácil identificación de los EGB y parecen tener una sensibilidad mayor o similar al uso de CE y subcultivo en agar sangre³⁻⁴.

Las Recomendaciones Españolas actualizadas en el 2012 también proponen otras opciones, como sembrar la muestra directamente en una placa de MG y en CE, y subcultivar este si la placa es negativa a las 18-24 h; o sembrar directamente en placa de MG e incubar en anaerobiosis hasta 48 h². Por el contrario, la conferencia de consenso europea no recomienda la siembra directa en medios cromogénicos como cultivo único⁵.

Algunos autores han descrito una sensibilidad similar entre sembrar los EVR directamente en MG o cromogénico y hacerlo después de enriquecimiento en CE, con disminución del tiempo de respuesta⁴; mientras que otros observan un mayor rendimiento al subcultivar los CE en placas de MG o cromogénicas con respecto al subcultivo en agar sangre o al cultivo directo en medios cromogénicos⁶.

En nuestro laboratorio se ha evaluado el rendimiento de la

recuperación de EGB en MG comparando los resultados en la siembra directa y después del subcultivo tras enriquecimiento en CE. Los EVR en medio de transporte de Amies se conservaron a temperatura ambiente hasta el momento de su siembra, en primer lugar en una placa de MG (Biomedics), y, a continuación, en un tubo con caldo Todd-Hewitt (CTH) (Difco) incubado a 37°C durante 20-24 h con posterior resiembra en una placa de MG (Biomedics). Todas las placas con MG se incubaron hasta 48 horas en condiciones de anaerobiosis mediante la colocación de un cubreobjetos sobre la zona de siembra.

Los cultivos dudosos se comprobaron mediante aglutinación específica.

Se procesaron 507 EVR por las dos pautas. En la siembra directa hubo 86 positivos (17%) y 89 (17,6%) en la siembra tras enriquecimiento. Teniendo en cuenta ambas pautas, se obtuvieron 97 resultados positivos (19,1%). La sensibilidad, considerando como estándar de oro la suma de los resultados positivos por cualquiera de los dos métodos, fue del 88,7% para la siembra directa y 91,8% para la siembra tras enriquecimiento. Las diferencias no son significativas ($p=0,31$, prueba exacta de Fisher). Se observa una buena concordancia entre los resultados de ambas pautas (índice kappa=0,871). Se observaron 19 discrepancias, en 11 casos el resultado positivo se observó sólo en el cultivo tras enriquecimiento, y en los otros 8, sólo en cultivo directo. Dentro de los resultados discrepantes, en 1 caso con crecimiento sólo en el cultivo directo y en 3 casos con crecimiento sólo en el cultivo tras enriquecimiento se observó un número muy escaso (menor de 10) de colonias de EGB.

Las diferencias en los resultados al usar un CE y la siembra directa han sido observadas también por otros autores⁷, pero parecen ser menores cuando se usan medios cromogénicos⁶. En una revisión de los resultados de 31 laboratorios en Italia, se describe una diferencia significativa entre los laboratorios que utilizan CE y los que realizan siembra directa, pero los resultados corresponden a distintas ciudades, muestras y medios de cultivo, lo que dificulta su interpretación. Un 26% de los labo-

Correspondencia:
Jerónimo Jaqueti Aroca
Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2.
28942 - Madrid
Tfno.: 91 600 6419
E-mail: jeronimo.jaqueti@salud.madrid.org

ratorios que obtienen mayores tasas de detección no utiliza CE, y sólo un 9% de las muestras se siembran en medios cromogénicos⁸. Se debe tener en cuenta que las tasas de colonización pueden diferir de forma importante según la región y el tipo de hospital, aún en el mismo país^{6,9-10}.

El CE puede mejorar la detección en aquellas muestras en las que haya sólo una pequeña concentración de EGB (en nuestro estudio, en 3 de los 11 cultivos discrepantes con crecimiento exclusivamente después de usar CE se observaron menos de 10 colonias). Los falsos negativos observados en esta pauta podrían deberse al sobrecrecimiento de otras bacterias³, especialmente enterococos o bacterias gramnegativas resistentes, como *Pseudomonas*. También puede variar la concentración del inóculo, ya que unas siembras se hacen directamente del escobillón y las otras desde el CE.

Aunque se observa una buena concordancia entre ambas pautas y las diferencias no son significativas, la sensibilidad es mayor en la siembra tras cultivo.

En función de nuestros datos, la utilización conjunta de ambas pautas conseguiría la detección de un mayor número de gestantes colonizadas, pero casi doblaría el coste final, aunque no se subcultivasen las muestras ya positivas en la pauta directa. Con la siembra directa en MG se obtendría una sensibilidad más baja, frente a un ahorro del medio de enriquecimiento y una disminución en el tiempo de respuesta. Sin embargo, aunque se observa una buena concordancia entre ambas pautas y las diferencias no son significativas, la sensibilidad es mayor en la siembra tras cultivo, con lo que se detectarían un número mayor de gestantes colonizadas susceptibles de recibir PAI con un coste moderado, lo que nos ha decidido a mantener esta pauta en el trabajo habitual de nuestro laboratorio.

En un trabajo muy reciente, Tenorio-Abreu et al¹¹, utilizando un sistema de cultivo mixto de fabricación propia (un tubo con medio sólido Granada y caldo Todd Hewitt), detectan un mayor porcentaje de EGB tras enriquecimiento en comparación con la siembra directa en placas MG. Al contrario que en nuestro caso, no parece que se detecten EGB exclusivamente en la siembra directa. Aunque las metodologías del trabajo de Tenorio-Abreu et al y la nuestra no son exactamente iguales, es razonable suponer que con un único dispositivo de siembra obtendrían un resultado final similar al de nuestro trabajo (en el que se han sembrado las muestras en un CE y dos placas y se suman los resultados de ambas), con un coste seguramente menor.

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. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas LI, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B (Barcelona 1994-2001). Relación con las políticas profilácticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:174-9
2. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:159-72.
3. Rosa Fraile M, Rodríguez Granger J, De Cueto M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2674-7.
4. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B *Streptococcus* carriage in pregnant women. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 285.
5. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 766-82.
6. Montibello SE, Guelfand LI, Machain MG, Carrión NA, Ferreira MD, Pidone JC, et al. Optimización de metodologías de cribaje para la búsqueda de *Streptococcus agalactiae* en embarazadas. *Rev Argen Microbiol* 2011; 43: 4-8.
7. Bosch-Mestres J, Martín-Fernández RM, Jiménez de Anta-Losada MT. Estudio comparativo de tres medios de cultivo para detectar la colonización por estreptococo del grupo B en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 346-9.
8. Lodolo L, Rossi C, Canale C, Barbaglia M, Prandi G, Ghiotti P, et al. Standardization and enrichment of culture medium improve detection of Group B Streptococci during prepartum screening. *J Community Med Health Educ* 2014; 4: 319. doi: 10.4172/2161-0711.1000319.
9. Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Schimmenti MG, et al. Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40: 23-30.
10. Berardi A, Di Fazio G, Gavioli S, Di Grande E, Groppi A, Papa I, et al. Universal antenatal screening for group B *Streptococcus* in Emilia-Romagna. *J Med Screen* 2011; 18: 60-4.
11. Tenorio Abreu A, Gómez Fernández JA, Arrojo Pedrero L, Rodríguez Molins E. Evaluación de un nuevo dispositivo para la recogida, transporte y detección del estreptococo del grupo B en mujeres embarazadas. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29: 328-31.

Carta al Director

Alberto Pérez-Rubio¹
María Rosario Bachiller²
José María Eiros^{2,3}
Miguel López Gobernado¹
Marta Domínguez-Gil^{2,3}

Gripe en pediatría: interrogantes y posibilidades

¹Hospital Clínico Universitario, Valladolid

²Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario "Río Hortega", Valladolid

Sr. Editor: los niños juegan un papel muy importante en la adquisición y difusión de distintas enfermedades infecciosas¹. El comienzo del curso escolar está asociado con un incremento en la transmisión de agentes respiratorios, entre los que se encuentra la gripe². De hecho, los datos de absentismo escolar pueden ser utilizados como un indicador temprano de brotes para distintas enfermedades transmisibles³ y por lo tanto, la monitorización del mismo podría detectar tempranamente incrementos de la actividad gripal⁴.

En la transmisión de la gripe, es característico, que la agregación de casos se produzca inicialmente en los segmentos más jóvenes de la población y condiciona un incremento de mortalidad en personas de edad avanzada y con patología de base¹. La contribución de la actividad escolar en la diseminación de la gripe en la comunidad es difícil de medir, aunque se han usado los diferentes períodos vacacionales para estimar el impacto que el cierre de las escuelas supone en el incremento de la gripe estacional⁵, nunca se ha podido experimentar este cierre, al comienzo de la misma. Durante la pasada pandemia de gripe, algunos autores, han podido observar el efecto de la actividad escolar en la circulación de los virus en la comunidad^{6,7}.

El cierre de las escuelas no se plantea razonable, como medida de disminución de la actividad gripal, tanto por sus repercusiones sociales como por las potenciales limitaciones de eficacia de la medida⁸, si bien algunos modelos de simulación demuestran su efectividad sobre todo si se adopta al inicio del periodo de transmisión⁹. Por ello la vacunación en la edad pediátrica se presenta como la única opción potencialmente viable para limitar la transmisión del virus desde poblaciones más jóvenes a grupos de riesgo de edad más avanzada donde

las complicaciones por el padecimiento de la gripe son muy superiores.

Determinados países del primer mundo desarrollan desde hace unos años diferentes estrategias de vacunación antigripal en niños, fundamentalmente en el Norte de Europa¹⁰ y en Norteamérica¹¹. Sus aportaciones son de notable utilidad, ya que pueden ayudar en la toma de decisiones en zonas del planeta con el mismo nivel socioeconómico. La gran mayoría de las vacunas antigripales utilizadas en España pueden ser administradas a partir de los 6 meses de edad, y cabe preguntarse si, como otros países, deben plantearse modificaciones en las recomendaciones de vacunación en este sentido, habida cuenta que el debate ya se ha iniciado¹², superando las posibles limitaciones éticas que supongan dicha medida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann A, Chodick G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2004; 23:675-7.
2. Monto AS, Koopman JS, Longini IM Jr. Tecumseh study of illness XIII: influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 811-22.
3. Rodriguez D, Zhang G, Leguen F, O'Connell, Bustamante M. Using Public School Absence Data to Enhance Syndromic Surveillance in Miami-Dade County. *Advances in Disease Surveillance* 2007; 4: 188.
4. Zhao H, Joseph C, Phin N. Outbreaks of influenza and influenza-like illness in schools in England and Wales. 2005/2006. *Eurosurveillance*. 2007; 12: 3-6.
5. Cauchemez S, Ferguson NM, Watchel C, et al. Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 473-81.
- 6.- Chao DL, Halloran ME, Longini IM Jr. School opening dates predict pandemic influenza A (H1N1) outbreaks in the United States. *JID* 2010; 202: 877-80.

Correspondencia:
José M^e Eiros Bouza
Microbiología, 6^a Planta. Facultad de Medicina. Avda Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid.
Tfno 983-423063
Fax 983-423022
E-mail: eiros@med.uva.es

7. Pérez-Rubio A, Eiros Bouza JM, Villar de la Fuente MJ, Cuesta Rojo M, Represa Nieto RJ, Castrodeza Sanz JJ. Vigilancia del absentismo escolar en los centros educativos de Castilla y León durante la pandemia de gripe A H1N1 2009. *Electronic J Biomed* 2014; 2: 9-15.
8. Mook P, Joseph C, Gates P, Phin N. Pilot scheme for monitoring sickness absence in schools during the 2006/2007 winter in England: can these data be used as a proxy for influenza activity?. *Eurosurveill.* 2007;12 :pii755. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=755>
9. Gojovic MZ, Sander B, Fisman D, Krahn MD, Bauch CT. Modelling mitigation strategies for pandemic (H1N1) 2009. *Can Med Assoc J.* 2009;181:673-80.
10. Heikkinen T, Tsolia M, Finn A. Vaccination of healthy children against seasonal influenza. A European perspective. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 881-8.
11. Haber P, Moro PL, Cano M, Vellozzi C, Lewis P, Woo EJ, et al. Post-Licensure Surveillance of Trivalent Live-Attenuated Influenza Vaccine in Children Aged 2-18 Years, Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, July 2005-June 2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015; 4: 205-1
12. González de Dios J, Rodrigo C, Piedra JA, Corretger JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría: ¿sí o no? *An Pediatr (Barc).* 2013;79:261.e1-11.

Carta al Director

Jerónimo Jaqueti-Aroca
Eva Álvarez-Santás
Laura María Molina-Esteban
Isabel García-Arata

Relevancia del aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en urocultivos en la detección de gestantes colonizadas

Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Sr. Editor: las gestantes con colonización vaginorrectal por *Streptococcus agalactiae* (EGB) pueden transmitir la bacteria durante el parto al recién nacido, y este puede sufrir septicemia o meningitis si no se toman las medidas de prevención adecuadas¹.

Aproximadamente el 50% de los recién nacidos de madres portadoras son colonizados por EGB, y en ausencia de medidas de prevención, entre el 1 y el 2% de los recién nacidos colonizados durante el parto desarrollan una infección precoz².

La profilaxis antibiótica intraparto (PAI), se ha mostrado efectiva para prevenir la transmisión vertical de EGB³. La selección de las gestantes a las que se debe realizar la PAI se realiza en función de la identificación de factores de riesgo (rotura prolongada de membranas, parto pretérmino, fiebre intraparto, etc...) o mediante la detección de la colonización vaginorrectal por EGB mediante cultivo en las semanas 35-37 de la gestación. La PAI con cultivo previo se han mostrado más efectiva para prevenir la transmisión vertical de EGB².

El tracto gastrointestinal es el principal reservorio, y la colonización vaginal puede ser intermitente. Cuando se detecte EGB en orina durante el embarazo se debe administrar PAI a la gestante, independientemente del resultado del cultivo vaginorrectal en las semanas 35-37².

En nuestro hospital hemos estudiado retrospectivamente los aislamientos de EGB en exudado vaginorrectal (EVR) y en urocultivo de gestantes realizados durante los años 2012 a 2016.

En 2012, las orinas se sembraron en medio cromogénico (CPS-3, BioMérieux, Marcy-L'Etoile, France). Durante los primeros meses de su uso se comprobó mediante aglutinación

específica que las colonias de pequeño tamaño y color violeta correspondían a EGB. Los EVR se enriquecieron en caldo de Todd Hewitt (CTH) y se subcultivaron en agar sangre con colistina y ácido nalidíxico (ASCNA) durante 18-24 h a 37°C en CO₂. Las colonias beta hemolíticas observadas se confirmaron mediante aglutinación específica para EGB. En las gestantes en las que se aisló EGB en urocultivo durante cualquier trimestre del embarazo, no se realizó estudio en EVR.

En el año 2013, el medio cromogénico para urocultivo fue sustituido por agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLED) y el ASCNA por medio Granada (MG). Se mantuvo el enriquecimiento con CTH y se incubaron las placas de MG hasta 48 horas. En 2013 se usaron placas cromogénicas para urocultivo durante 5 meses aproximadamente, y en 2014 durante poco más de un mes. En 2015-6 sólo se usaron CLED y MG.

A efectos del estudio, en 2013-2016 no se ha considerado el resultado del aislamiento en EVR si la gestante mostraba colonización en orina. Durante los cinco años, sólo se contabilizó un único aislado por paciente en el urocultivo. Los resultados se resumen en la tabla 1.

De los 397 aislamientos de EGB en urocultivo, 132 (55 en 2012, 30 en 2013, 16 en 2014 y 2015 y 15 en 2016) correspondieron a infecciones del tracto urinario o bacteriurias asintomáticas significativas, y los 245 restantes se observaron en urocultivos polimicrobianos o con recuentos <10 UFC/ml. Se observa una intensa disminución de la tasa de colonización, estrechamente relacionada con la disminución del número de identificaciones en urocultivo desde que se empezó a utilizar CLED. Se considera que los EGB se visualizan con dificultad en este medio⁴⁻⁵, lo que podría explicar este descenso. Por otra parte, aunque se ha descrito que la sensibilidad del MG es similar a la del agar sangre⁶⁻⁷, no se aprecia un marcado incremento del número de gestantes con colonización vaginorrectal, teniendo en cuenta que el EVR se realiza actualmente a casi todas las gestantes, no solo a las que resultaron negativas en el urocultivo.

Correspondencia:
Jerónimo Jaqueti Aroca
Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2.
28942 - Madrid
Tfno.: 91 600 6419
E-mail: jeronimo.jaqueti@salud.madrid.org

Tabla 1		Porcentajes de colonización por <i>Streptococcus agalactiae</i> (EGB) en las gestantes estudiadas.				
Año		2012	2013*	2014*	2015	2016
Gestantes (n)		2.204	1.997	1.943	1.909	1.911
EGB en orina (n)		212	95	30	26	37
EGB en EVR con urocultivo	EGB-negativo (%)	255/1.992 (12,8%)	207/1.902 (11%)	285/1.913 (14,9%)	273/1.883 (14,5%)	241/1.874 (12,9%)
EGB total [urocultivo+EVR, sin repeticiones]	(%)	467 (21,2%)	302/1.997 (15,1%)	315/1.943 (16,2%)	299/1.909 (15,7%)	278/1.911 (14,6%)

*Uso temporal de placas cromogénicas para el urocultivo. EVR: exudado vaginal-rectal

Otros autores han descrito que el aislamiento de EGB en urocultivo realizado sistemáticamente durante el embarazo permite identificar a un mayor número de colonizadas. Centelles et al, utilizando también medio CPS, observan una tasa de colonización exclusivamente en orina del 4,2%⁸. En nuestro caso, usando CPS en el año 2012, el porcentaje de aislamientos en urocultivo ha sido del 9,6% de las gestantes. Dado que no se realizó estudio de EVR en estas gestantes, no podemos determinar el número de colonizaciones detectadas exclusivamente en orina.

También algunos autores han propuesto el uso de MG para una mejor detección de EGB en los urocultivos de gestantes, y atenuar el elevado coste del proceso sembrando las orinas en sólo una parte de la placa⁹.

La detección de un menor número de colonizaciones puede suponer un mayor riesgo de transmisión vertical del EGB al no realizar la correspondiente PAI. En función de nuestros resultados, creemos que la utilización del medio CPS para la realización rutinaria de los urocultivos permite detectar una parte importante de las colonizaciones por EGB en las gestantes, fundamentalmente en urocultivos polimicrobianos. Además, los EGB no hemolíticos se identifican con dificultad en ASCNA y no producen pigmento específico en MG, mientras que la ausencia de hemólisis no debería afectar al desarrollo del color en el medio cromogénico. El mayor coste frente a los medios de cultivo tradicionales se puede compensar con la facilidad del diagnóstico de los principales uropatógenos y la no realización de EVR en las gestantes con urocultivos positivos para EGB.

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. Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. Best Pract Res Clin Obs Gyn 2007; 21: 411–24.
2. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, Cueto López M, López Sastre J, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 159–72.
3. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas LI, Barranco M, Bosche J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B (Barcelona 1994–2001). Relación con las políticas profilácticas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 174–9.
4. Jokipii AMM, Jokipii L. Recognition of group B streptococci in Dip-Slide cultures of urine. J Clin Microbiol 1979; 10: 218–21.
5. Appannanavar SB, Gupta P, Mohan B, Singh G, Taneja N. Evaluation of new chromogenic media for identification of uropathogens from complicated urinary tract infections in a tertiary healthcare setting. Indian J Med Microbiol 2015; 33: 183–4.
6. Rosa-Fraile M, Rodríguez-Granger J, Cueto-López M, Sampedro A, Biel Gaye E, Haro JM, et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. J Clin Microbiol 1999; 37: 2674–7.
7. García Gil E, Rodríguez MC, Bartolomé R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 1999; 37: 2648–51
8. Centelles-Serrano MJ, Pérez-Moreno MO, Llovet-Lombarte MI, Cortell-Ortolá M, Jardí-Baiges AM, Buj-González JI. Impacto de la investigación sistemática de estreptococo del grupo B en orina en la identificación de gestantes colonizadas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 394–8.
9. Tamayo J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Evaluation of Granada agar plate for detection of group B *Streptococcus agalactiae* in urine specimens from pregnant women. J Clin Microbiol 2004; 42: 3834–6.



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

