

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 28

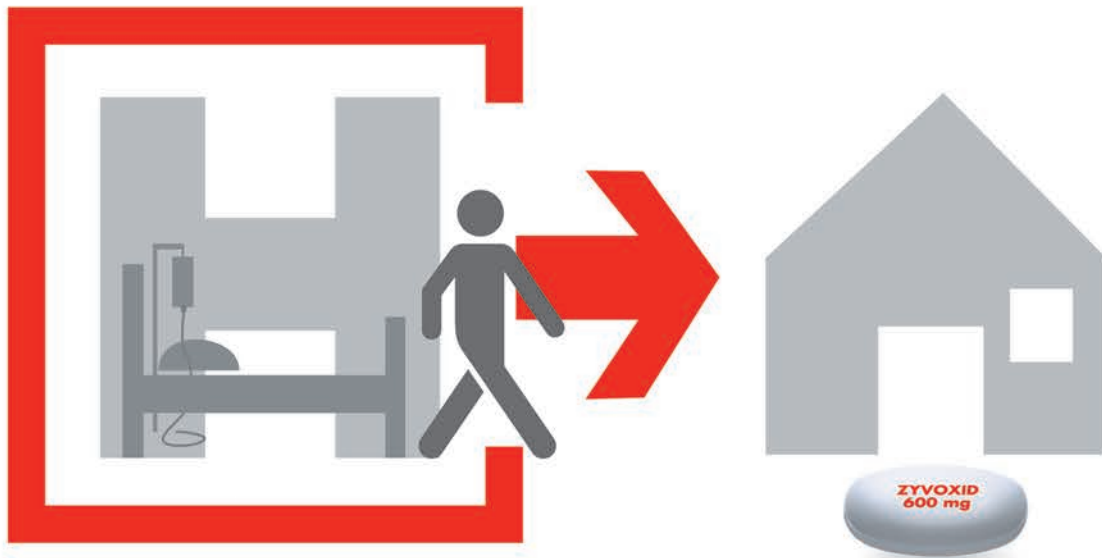
Número 6

Diciembre 2015

Páginas: 275-330



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia



La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID®

(linezolid)

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

Comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. *Granulado para suspensión oral:* Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. *Solución para perfusión:* Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** *Comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. *Granulado para suspensión oral:* Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. *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 carcinóide, 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 carnaua (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 anísico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalactona, alfa, dimetil bencil carboacetato, etil alcohol, etil butirato, etil maltol, etil vainillina, furaneol, terpenos de uva, heliotropina, maltodextrina, almidón alimentario modificado, monometil succinato, aldehído de naranja, aceite de naranja FLA CP, aceite de naranja 2X Valencia, aceite de naranja 5X Valencia, aceite de esencia de naranja, carbonilos de zumo de naranja, terpenos de naranja, aceite esencial de menta, propilenglicol, aceite de mandarina, extracto de vainilla, vainillina, agua). *Solución para perfusión:* Glucosa monohidrato, Citrato de sodio (E331), Ácido cítrico anhidrido (E330), Ácido clorhídrico (E507), Hidróxido de sodio (E524), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** Comprimidos y granulado para suspensión oral: No procede. *Solución para perfusión:* No deben añadirse aditivos en esta solución. Si linezolid se administra con otros fármacos simultáneamente, cada uno debe administrarse por separado de acuerdo con sus instrucciones de uso. De forma similar, si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión intravenosa secuencial de varios fármacos, ésta debe lavarse antes y después de la administración de linezolid con una solución compatible (ver Instrucciones de uso y manipulación). Se sabe que Zyvoxid solución para perfusión físicamente no es compatible con los siguientes compuestos: 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 2015
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
acom

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)

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

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 28
Número 6
Diciembre 2015

Revisión	Formulaciones liposómicas de anfotericina B: diferencias basadas en la evidencia científica José Ramón Azanza, Belén Sádaba, Joana Reis	275
Originales	Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencias de la polimedicación y la multirresistencia Cristina Martínez-Múgica	282
	Vigilancia de la resistencia a los antibióticos en <i>Staphylococcus aureus</i> en Galicia: 2007-2012 Mercedes Treviño, Isabel Losada, María Ángeles Pallarés, Francisco José Vasallo, Amparo Coira, Begoña Fernández-Pérez, Isabel Paz, Fernanda Peña, Patricia Alejandra Romero, Lucía Martínez-Lamas, Gael Naveira, Xurxo Hervada	289
	Análisis de la concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en Urgencias María Antonia Pérez-Moreno, Beatriz Calderón-Hernanz, Bernardino Comas-Díaz, Jordi Tarradas-Torras, Marcio Borges-Sa	295
	Uso de antibióticos en un hospital clínico universitario: efecto del tratamiento antibiótico protocolizado en la evolución de pacientes hospitalizados con infección Joaquín Gómez-Gómez, Elisa García-Vázquez, Cristina Bonillo, Alicia Hernández-Torres, Manuel Canteras-Jordana	302
Originales breves	Características clínicas y evolución de la neumonía por aspiración en octogenarios y nonagenarios ingresados en una Unidad de Medicina Interna General Héctor Pinargote, Jose Manuel Ramos, Alina Zurita, Joaquín Portilla	310
	Seroprevalencia del virus de la hepatitis E en pacientes con hepatitis C y/o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana M ^a Fátima López-Fabal José Luís Gómez-Garcés	314
	Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos Roberto Collado, Juan Emilio Losa, Elena Alba, Álvaro Piedad Toro, Leonor Moreno, Montserrat Pérez	317
Cartas al Director	Celulitis por <i>Neisseria weaveri</i> tras mordedura de perro José M ^a Eiros, Marta Domínguez-Gil, José I Pellicer	322
	Úlcera gástrica por citomegalovirus en paciente con Linfoma no Hodgkin Adriana Hernández-Belmonte, Francisco Amorós-Martínez, Pedro I. Fernández-García, Vicente Navarro-López	324
	Infección urinaria asociada a <i>Delftia acidovorans</i> Mireya Calzada, Mercedes Roig, M. Carmen Martínez-Toldos, Manuel Segovia	326

Sumario



**Optimización en la recuperación del estreptococo del grupo B
en el cribado de mujeres embarazadas** 328
Alberto Tenorio-Abreu, Luis A. Arroyo, Bárbara Gómez-Alonso

Fe de erratas 330

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 28
Number 6
December 2015

Review	Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence José Ramón Azanza, Belén Sádaba, Joana Reis	275
Originals	Potential antimicrobial drug interactions in clinical practice: consequences of polypharmacy and multidrug resistance Cristina Martínez-Múgica	282
	Surveillance of resistance of <i>Staphylococcus aureus</i> to antibiotics in Galicia: 2007–2012 Mercedes Treviño, Isabel Losada, María Ángeles Pallarés, Francisco José Vasallo, Amparo Coira, Begoña Fernández-Pérez, Isabel Paz, Fernanda Peña, Patricia Alejandra Romero, Lucía Martínez-Lamas, Gael Naveira, Xurxo Hervada	289
	Analysis of the concordance of antibiotic treatment for patients with severe sepsis in emergencies María Antonia Pérez-Moreno, Beatriz Calderón-Hernanz, Bernardino Comas-Díaz, Jordi Tarradas-Torras, Marcio Borges-Sa	295
	Use of antibiotics at a University Clinic Hospital: effect of protocolized antibiotic treatment in the evolution of hospital patients with infections Joaquín Gómez-Gómez, Elisa García-Vázquez, Cristina Bonillo, Alicia Hernández-Torres, Manuel Canteras-Jordana	302
Brief Reports	Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia and non-aspiration pneumonia in octogenarians and nonagenarians admitted in a General Internal Medicine Unit Héctor Pinargote, Jose Manuel Ramos, Alina Zurita, Joaquín Portilla	310
	Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with hepatitis C and / or infected with HIV M ^a Fátima López-Fabal José Luís Gómez-Garcés	314
	Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program Roberto Collado, Juan Emilio Losa, Elena Alba, Álvaro Piedad Toro, Leonor Moreno, Montserrat Pérez	317
Letters to the editor	Cellulitis by <i>Neisseria weaveri</i> after a dog bite José M ^a Eiros, Marta Domínguez-Gil, José I Pellicer	322
	Gastric cytomegalovirus infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma Adriana Hernández-Belmonte, Francisco Amorós-Martínez, Pedro I. Fernández-García, Vicente Navarro-López	324

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 28
Number 6
December 2015

-
- Urinary tract infection associated with *Delftia acidovorans*** 326
Mireya Calzada, Mercedes Roig, M. Carmen Martínez-Toldos, Manuel Segovia
- Enhanced recovery of group B *Streptococcus* in pregnant women screening** 328
Alberto Tenorio-Abreu, Luis A. Arroyo, Bárbara Gómez-Alonso

Erratum 330

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



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

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

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

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

Bibliografía: 1. Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 2. Ernst EJ, et al. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3846-3853. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893. 5. Kuse ER, et al. Lancet 2007;369:1519-27. 6. Cross SA, Scott LJ. Drugs 2008;68:225-2255. 7. Hiemenz, et al. Antimicrob Agents and Chemother, Apr. 2005, p. 1331-1336. 8. Cornely OA, et al. Expert Opin Drug Saf 2011;10:171-83. 9. Ficha técnica Mycamine® (micafungina). Astellas Pharma. 10. Ficha técnica Cancidas® (caspofungina). Merck Sharp & Dohme Limited. 11. Ficha técnica Ecalta® (anidulafungina). Pfizer

*p < 0,0001

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión. Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Mycamine 50 mg: Cada vial contiene 50 mg de micafungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica). Mycamine 100 mg: Cada vial contiene 100 mg de micafungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micafungina (como sal sódica). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución para perfusión. Polvo blanco compacto. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Mycamine está indicado para: **Adultos, adolescentes \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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

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

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

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

posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

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

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

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

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

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

1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observados 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 alométricos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *frecuentes*: trombocitopenia; Trastornos cardíacos: *poco frecuentes*: taquicardia; Trastornos vasculares: *frecuentes*: hipertensión, hipotensión; Trastornos hepatobiliares: *frecuentes*: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia; Trastornos renales y urinarios: *frecuentes*: fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.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. Se describió un error en la administración de la dosis (7,8 mg/kg/día durante 7 días) en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada. No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable. **5. DATOS FARMACÉUTICOS.** **5.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Ácido cítrico anhídrido (para ajustar el pH). Hidróxido sódico (para ajustar el pH). **5.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse o inyectarse 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 inyectarse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asepticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación: 1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol. 2. Deben inyectarse lenta y asepticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aun-

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

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

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos		hiperhidrosis		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, ansiedad, confusión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		
Trastornos cardíacos		taquicardia, 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		

Review

José Ramón Azanza¹
Belén Sádaba²
Joana Reis³

Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence

¹Director del Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

²Consultora del Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

³Coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

ABSTRACT

This article presents an overview of the characteristics of liposomes as drug carriers, particularly in relation to liposomal formulations of amphotericin B. General features regarding structure, liposome-cell interactions, stability, encapsulation of active substances and elimination of liposomes are described. Up to the present time extensive efforts to produce similar or bioequivalent products of amphotericin B formulations, in particular in the case of liposomal amphotericin B, have been unsuccessful in spite of having a very similar composition and even an apparently identical manufacturing process. Guidelines for the development of generic liposomal formulations developed by the FDA and EMA are also summarized. Based on the available evidence of the composition of liposomes, any differences in the manufacturing process even if the same lipid composition is used may result in different final products. Therefore, it seems unreasonable to infer that all amphotericin B liposomal formulations are equal in efficacy and safety.

Key words: Amphotericin B, Liposomal formulations, Liposomes, Drug carriers.

Formulaciones liposómicas de anfotericina B: diferencias basadas en la evidencia científica

RESUMEN

Este artículo presenta una visión general de las características de los liposomas como vehículos portadores de fármacos, especialmente en relación con las formulaciones liposómicas de anfotericina B. Se describen los aspectos generales relativos a la estructura de los liposomas, interacciones del liposoma con la célula, estabilidad, encapsulación de los principios activos y eliminación de los liposomas. Hasta el momento presente todos los esfuerzos para producir productos

similares o bioequivalentes de formulaciones de anfotericina B, especialmente en el caso de la anfotericina B liposómica han resultado infructuosas, a pesar de tener una composición similar e incluso un proceso de producción idéntico. Asimismo, se resumen las guías elaboradas por la FDA y EMA para el desarrollo de formulaciones liposómicas genéricas. De acuerdo con la evidencia disponible sobre la composición de los liposomas, cualquier diferencia en el proceso de producción, incluso usando la misma composición lipídica puede determinar diferencias en los productos finales. Por tanto, no parece razonable inferir que todas las formulaciones liposómicas de anfotericina B son iguales en eficacia y seguridad.

Palabras clave: Anfotericina B, formulaciones liposómicas, liposomas, portadores de fármacos.

INTRODUCTION

Early recognition of the high frequency of adverse effects of intravenous administration of deoxycholate formulation of amphotericin B (AmB-dox) together with the severity of illness of patients in which this therapy was usually prescribed, prompted the development of multiple actions directed to reduce drug toxicity, while maintaining the indispensable efficacy.

It was initially described that dilution of the antifungal agent in commercial lipid formulations used in parenteral nutrition regimens may allow to achieve this goal¹⁻³. The potential usefulness of prolonged intravenous administration even in continuous infusion was also reported⁴⁻⁷.

At the same time, new lipid-associated formulations were developed, among which the liposomal preparation of amphotericin B (AmBisome®) was particularly relevant for its lower renal toxicity.

Currently, there are initiatives aimed at forming homogeneous pharmacological classes with drugs considered similar and intended to be interchangeable, or even the development of generic drugs. These apparently simple and justified practices in almost any pharmacological group, present *a priori* very special connotations in the case of liposomal formulations of amphotericin B due to the particular characteristics of such

Correspondencia:
José Ramón Azanza
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universidad de Navarra
E-mail: jrazanza@unav.es

formulations, the description of which is the main purpose of the present review.

LIPOSOMES

Liposomes are composed of one or several concentric lipid layers that encapsulate an aqueous compartment. The concentric arrangement which is facilitated by the presence of phospholipids produces small spheres-like formations. The size of these nearly spherical lipid vesicles can range between 50 and 450 nm.

Phospholipids consist of a molecule of glycerol, two fatty acids (1,2-diacylglycerol) and a phosphate group (figure 1). The phosphate group along with the glycerol group makes the head of the phospholipid hydrophilic, whereas the fatty acid tail is hydrophobic. Thus phospholipids are amphipathic: a molecule with a polar end and a hydrophobic end. When phospholipids are in an aqueous solution they will self-assemble into micelles or bilayers, that is, structures that exclude water molecules from the hydrophobic tails while keeping the hydrophilic head in contact with the aqueous solution⁸.

Depending upon the structure, there are two types of liposomes: unilamellar and multilamellar liposomes. Unilamellar vesicles (ULV) have a single phospholipid bilayer sphere (average diameter between 50 and 250 nm), enclosing aqueous solution (figure 2), which make them suitable to encapsulate water-soluble drugs. Multilamellar vesicles (MLV) consist of two or more concentric bilayers with higher particle size and entrap lipid soluble drugs.

Hydrophobic interactions between lipid layers and hydrogen sources, and polar interactions between water molecules of the aqueous solution and polar heads are responsible for strengthening of the structure and, therefore, of the liposome stability. The final organization of lipids within the liposome

depends on the nature, concentration, temperature and the adopted geometric form.

ULV liposomes exhibit a much faster release rate of entrapped molecules than MLV liposomes because it is more difficult for any molecule to pass through several lipid layers than through a single one⁹⁻¹⁰.

Active therapeutic principles encapsulated into liposomal carriers should be released to exert their pharmacological effects usually after destruction of the liposome, so that stability of liposomes is crucial to ensure a stable drug product.

Cholesterol is an important factor that may affect liposomal stability, reducing permeability, increasing *in vivo* and *in vitro* stability and inhibiting transference between high-density (HDL) and low-density (LDL) lipoprotein fractions. These actions justify the use of cholesterol in different liposomal formulations, including amphotericin B¹¹.

Stability of liposomes also depends on the nature of the phospholipid molecules contained in their structure. Pure phospholipid vehicles can pass from the gel phase to the liquid-crystalline phase as the room temperature is increased. This transition occurs in a wide range of transition temperatures, which may range between 60°C for dipalmitoyl phosphatidyl etanolamina and -20°C for dioleoylphosphatidylcholine bilayer. In this respect, it should be noted that some of the lipid formulations currently available contain the phospholipid, dimyristoyl phosphatidylcholine, which has a fusion temperature of 23°C, therefore, with the possibility to release components quickly, among which amphotericin B, at body temperature. By contrast, the use of some phospholipids with high transition temperature, such as phosphatidylcholine facilitates liposomal stability¹².

The use of hydrophilic carbohydrates, monosialogangliosides type polymers, or even polyethylene glycol (PEG) in

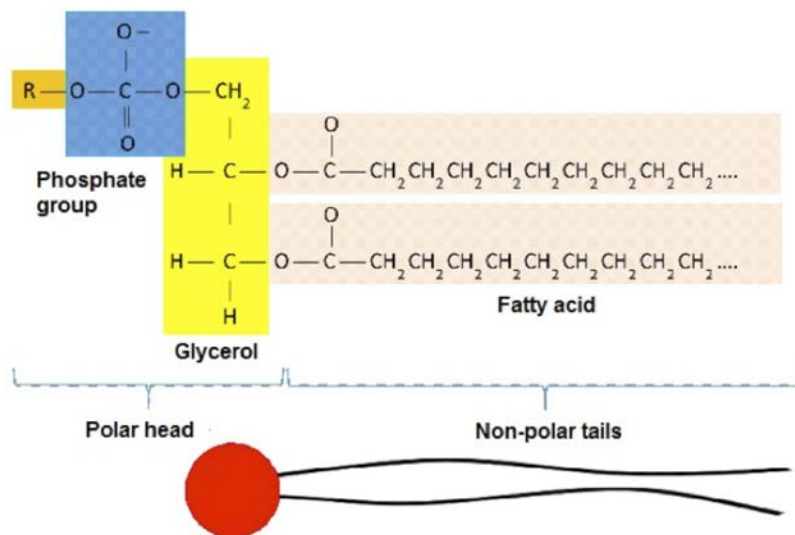


Figure 1 | General structure. Phospholipid.

liposomes, also provides stability and in case of the polyethylene glycol, this compound reduces uptake by the reticuloendothelial system (RES), thus prolonging the blood circulation time^{13,14}.

There are different methods of liposome preparation, the description of which is beyond the objective of this article, but the type of method used provides a final specific result, which is conditioned by different factors, such as physicochemical characteristics of the components and the active principle, concentration, dispersion liquid medium, particle size and half-life, as well as foreseen large-scale manufacturing costs. The process of preparation depends on these variables and even when the same components are used, the fact that the characteristics of the final product will be identical cannot be guaranteed¹⁵⁻¹⁷.

LIPOSOMES AND PHARMACOKINETICS

Encapsulation of active substances into the lipid bilayer protects them against naturally occurring phenomena, such as chemical inactivation, enzymatic degradation and immunological neutralization. Therefore, liposomes prevent a drug from being metabolized prior to reaching target tissues, and simultaneously they minimize exposure of healthy tissues to the encapsulated drug during its circulation in the blood. All of these effects contribute to provide drugs used in liposomal formulations of pharmacological characteristics that are different from that of conventional formulations, which finally result in a notable increase of the therapeutic index of the active principle, which to a large extent will depend upon the delivery rate.

As previously stated, the process of release from the liposome depends on multiple factors, some of them still poorly understood, in particular the nature of the lipid bilayer, the size of the drug molecules, their lipid solubility and the capacity of interaction with lipid membranes.

The encapsulation efficiency of a molecule in a liposome depends on its polarity and partition coefficient, which also determines its localization in the liposomal membrane. If a

drug is hydrophobic in nature, it resides in the acyl hydrocarbon chain of the liposome, and hence delivery properties are dependent on the characteristics of the acyl chains of the liposome and, at the same time, of the liposolubility of the active principle. On the other hand, if a drug is polar/hydrophilic, it tends to localize in the aqueous core or adjacent to the water-lipid interface, near the polar head groups of the liposome¹⁸.

Liposomes as any other biological membrane, have a high permeability to lipid-soluble drugs and a low permeability to water-soluble drugs. Highly hydrophilic drugs are retained in the aqueous compartment of liposomes and slowly released over several hours or days. On the contrary, hydrophobic molecules may be linked to a fatty acid chain, which is inserted into the phospholipid bilayer and therefore are more easily released¹⁹⁻²⁰.

Elimination of liposomes takes place in different ways. One way involves absorption of plasma proteins on the surface of liposomes and then their recognition by the reticuloendothelial system (RES). This event results in the excretion of liposomes at the hepatic level and its subsequent metabolism by Kupffer cells. In the second way, liposomes are metabolized by splenic macrophages. Finally, after their accumulation, they are metabolized and eliminated by the target tissues. However, it is unclear whether capture of liposomes by the RES represents a true advantage in the treatment of diseases, except in the case of specific infections, in which the high concentration of antimicrobial agents in the RES can help to treat infective pathogens^{21,22}.

Liposomes can be adsorbed into the membrane of cells, where the lipid bilayer of the carrier is degraded by enzymes, such as lipases. This leads to the release of the active ingredients into the extracellular fluid, where they can diffuse through the cell membrane and cytoplasm.

Another mechanism requires the fusion of the liposomal membrane with the plasma membrane of the target cell, and this phenomenon causes the release of liposomal content directly into the cytoplasm.

The third and probably the most frequent mechanism of

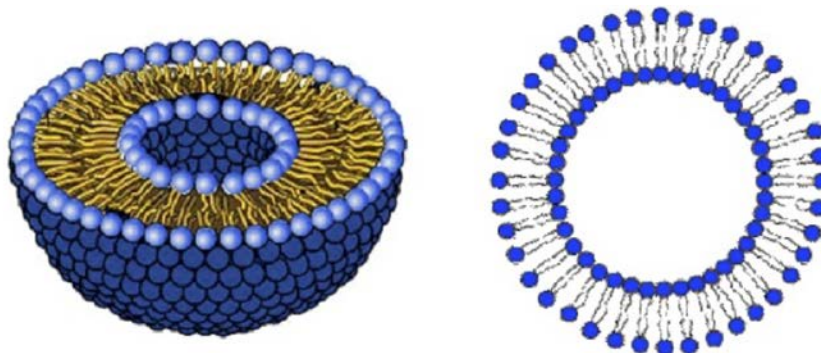


Figure 2 | Unilamellar liposome.

liposome interaction with a cell is receptor-mediated endocytosis. This process is only possible for vesicles of less than 150 nm in diameter. Phagocytosis can also occur, but involves liposomes of a diameter larger than 150 nm.

Liposomal size is also an important characteristic. It has been shown that liposomes smaller than 100 nm in diameter interacted less with plasma proteins, evaded capture by the RES and had longer elimination half-life in the blood²³.

Larger liposomes are eliminated more rapidly from blood circulation as being captured, deposited and probably destroyed, at least in part, by the RES.

At the present time, the ideal size of a liposome for appropriate drug delivery at the target site should be 50-100 nm in diameter^{24,25}.

Small cholesterol containing liposomes, such as AmBisome®, and/or PEGylated showed a remarkable improved stability and circulation times. During their circulation in the blood, liposomes are bind to plasma proteins, mainly opsonins and HDLs and LDLs. Opsonins include various protein types, like immunoglobulins and fibronectin, which help RES recognize and eliminate liposomes. Blood carrying HDL and LDL interacts with liposomes and reduces their stability. The interaction with lipoproteins causes lipid transfers and rearrangements on the surface of liposomes. This frequently induces lipid depletion, liposome breakdown and rapid release of the substance to the plasma²⁶.

Also, liposome-cell interaction is strongly influenced by the nature and density of the charge of the liposomes surface. The liposomes can include charged components that confer them an overall neutral, positive, or negative charge²⁷⁻³¹. Lack of surface charge (neutral liposomes) increases the aggregation of liposomes and reduces their physical stability. Moreover, neutral liposomes do not interact significantly with cells, and this causes drug release from the liposomes in the extracellular space³².

Negatively charged liposomes are generally constituted by anionic lipids, such as dimyristoyl phosphatidylglycerol and dipalmitoyl phosphatidylglycerol. Negative liposomes are less stable than neutral and positive liposomes when injected into the blood circulation. In fact, anionic liposomes rapidly interact with the biological system subsequently to their opsonization with complement and other circulating proteins. Such an interaction has at least two acute consequences: a rapid uptake by the RES, and toxic effects, such as pseudoallergy. Negative or anionic liposomes are exceptionally used as drug-delivery systems for intravenous administration, and seems more suitable to take advantage for transdermal drug delivery, due to their enhanced penetration properties through the skin^{28,30,33,34}.

Cationic liposomes (CLP) (positively charged liposomes) contain different types of specific phospholipids and it seems that the endocytic pathway is the preferential route of internalization^{35,36}.

When a therapeutic agent is loaded into liposomes, it adopts the carrier's pharmacokinetics until it is delivered. As

a result, liposomes modify both the tissue distribution and the rate of clearance of the loaded drug.

NEW LIPOSOMAL FORMULATIONS

Up to the present time extensive efforts to produce similar or bioequivalent products of amphotericin B formulations, in particular in the case of AmB-Lip, have been unsuccessful in spite of having a very similar composition and even an apparently identical manufacturing process.

A study that compared the efficacy and toxicity of two liposomal formulations of amphotericin B, AmBisome® and Lambin®, in a model of *Aspergillus fumigatus* infected mice provided evidence of the differences between two formulations of the same active substance and identical lipid composition but with different manufacturing processes³⁷. The results showed that Lambin® was more toxic than AmBisome® based on the red blood cells (RBC) potassium release assay. In addition, intravenous dosing in uninfected mice given a single 50 mg/kg dose was associated with 80% mortality for Lambin® and 0% for AmBisome®. With a 10 mg/kg dose, survival in *Aspergillus fumigatus* infected animals was 30% for Lambin® and 60% for AmBisome®. The administration of AmBisome® at 10 or 15 mg/kg, or 15 mg/kg of Lambin® to infected animals lowered fungal burden in bronchoalveolar lavage (BAL) and lung tissue samples. The authors of this study indicate that the process used for loading amphotericin B is crucial regarding the composition of the carrier and has a relevant effect on the pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of the final product³⁷.

In another study, the physical, antifungal, pharmacokinetic and toxic properties of two liposomal amphotericin B products, AmBisome® and Anfogen that have the same chemical composition but are manufactured differently, were compared³⁸. *In vitro* tests included determinations of the minimal inhibitory concentrations (MICs) and the concentrations causing the release of 50% of the intracellular potassium from red blood cells (K_{50} values) to assess toxicity. *In vitro* K_{50} values were significantly lower for Anfogen (0.9 µg/ml) than for AmBisome® (20 µg/ml). Also, the LD_{50} of AmBisome® was >100 mg/kg vs. 10 mg of Anfogen/kg. The median particle size was 77.8 nm for AmBisome® and 111.5 nm for Anfogen. The incidence of renal tubular necrosis in uninfected and infected mice was significantly higher in those given Anfogen as compared to those treated with AmBisome®. At the same time, AmBisome® at 7.5 or 15 mg/kg was also more efficacious than 7.5 mg of Anfogen/kg for the treatment of pulmonary aspergillosis, both in clinical-related variables and reduction of colony-forming units (CFU) per gram of lung³⁸. These results showed that AmBisome® and Anfogen were not comparable (with AmBisome® being 10-fold less toxic than Anfogen), despite the fact that the chemical composition of the products was the same. The association between the carrier and the active agent, amphotericin B, can be significantly altered by the processes used to prepare the product, and this association is critical for obtaining the desired therapeutic index of the carrier-drug preparation³⁸.

Table 1 Quality parameters of liposomal lipid formulations. Physicochemical properties

<ul style="list-style-type: none"> - Description, source and characteristics of the manufacturing process, impurity profile, isomers and stability characteristics of the lipid components. - Quality, purity and stability characteristics of other critical excipients. - Identification and control of key intermediates in the manufacturing process. - Active substance/lipidic component ratio with the acceptability range. - Liposome morphology, mean size and size distribution, and aggregates. - Fraction of encapsulated active substance (amount of free/entrapped). - Stability of the active substance, lipids and functional excipients in the finished product, including quantification of critical degradation products. - Drug substance release rate from the liposome in physiologically/clinically relevant media. - Stability on storage. - Stability under proposed in-use conditions. - Process for reconstitution and/or pharmacy preparation. <hr/> <p>Depending on the specific function of the liposomal formulation other parameters should be evaluated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maintenance of liposomal formulation integrity in plasma. - Characterization of lipid bilayer phase transition behavior. - Determination of liposomal charge. - pH of internal compartment for pH-gradient loaded liposomes. - Characterization of physical state of the active substance inside the liposome. - Distribution of drug substance within liposome. - Specific characterization for conjugated liposomal formulations (quality, purity, type of linkage chemistry, molecular weight, size, stability of conjugation, etc.).

Guidelines for the development of generic liposomal formulations

Because of the special characteristics of liposomal formulations already described in this review, the federal agency Food and Drug Administration (FDA) of the United States and the European Union regulatory agency for the evaluation of medicinal products (EMA) have reported specific recommendations for the development of generic drug products using liposomal formulations^{39,40}.

EMA has provided guidelines on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. Central aspects of the document include pharmaceutical quality and clinical and non-clinical pharmacology requirements, some of which are here summarized.

Pharmaceutical quality. It is established that the quality of liposomal formulations is critical because it may have a major impact on the *in vivo* pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) properties in relation to some of the following mechanisms:

- Released rates of the active substance from liposomes can affect PK and PD and therefore the efficacy and tolerability of the medicinal product.
- The entrapped active substance is not biologically active and is protected from degradation whilst it is entrapped in the liposome.
- The PK of the encapsulated active substance is controlled by the PK of the carrier (liposomal formulation), which is

influenced by the physicochemical properties of the liposomes.

- The formulation may affect uptake and tissue distribution.

In this regard, it is essential to establish the pharmaceutical comparability of formulations based on the main condition that the quantitative and qualitative composition has to be identical to the reference product. The parameters that should be evaluated for quality characterization of liposomal formulations are described in table 1.

Non-clinical studies. In general, non-clinical studies should be performed before clinical studies and should include comparative investigation of pharmacokinetics (including tissue distribution) of single and multiple doses, toxicology and pharmacodynamics.

Non-clinical pharmacokinetic studies are aimed to demonstrate the similarity of distribution and elimination of both free and encapsulated products at single and multiple doses. Non-clinical pharmacodynamics studies should include demonstration of the similarity in pharmacodynamic response using appropriate *in vivo* models, as well as *in vitro* tests capable of characterizing any interaction between liposomes and target cells or other cells where the interaction is toxicologically relevant.

Clinical studies. Clinical studies should include comparative pharmacokinetic studies and assessment of efficacy and tolerability. Pharmacokinetic studies should assess pharmacokinetic characteristics of the encapsulated and unencapsulated

drug substance to allow assessment of the rate at which active substance is released from the liposomes. For the acceptance criteria of similarity, the 90% confidence intervals of C_{max} and AUCt ratios should be within 80–125%. The necessity to perform studies to demonstrate efficacy and/or tolerability is usually decided on a case-by-case basis depending on the results of the non-clinical models and clinical pharmacokinetic data.

CONCLUSIONS

Clearly the history of AmBisome® is still unfinished today, and after having being used for more than 20 years, the specific circumstances that concur in this drug and how differences in behavior compared to other amphotericin liposomal formulations remains unknown. The characteristic behavior of this amphotericin formulation appears to be related to composition of the liposome, and for this reason, any difference in the manufacturing process even if the same lipid composition is used ends up in generating notable differences in efficacy and tolerability, as can be deduced from the accumulated evidence with some formulations that intended to be generic and did not succeed. These results prompted the development of EMA and FDA recommendations for the assessment of different aspects related to pharmaceutical quality, non-clinical and clinical studies in the process of development of any generic liposomal formulation of amphotericin. Based on the landscape evidence here presented, it seems unreasonable to make inferences that all amphotericin B liposomal formulations are equal in efficacy and safety.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

FINANCIATION

This publication has been financed by Gilead Sciences SL.

REFERENCES

- Caillot D, Casasnovas O, Solary E, Chavanet P, Bonnotte B, Reny G, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 161–9.
- Ayestarán A, López RM, Montoro JB, Estibalez A, Pou L, Julià A, et al. Pharmacokinetics of conventional formulation versus fat emulsion formulation of amphotericin B in a group of patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 609–12.
- Chavanet PY, Garry I, Charlier N, Caillot D, Kisterman JP, D'Athis M, et al. Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin B for use in HIV infected patients with candidiasis. *BMJ* 1992; 305: 921–5.
- Gwee A, Cranswick N, Connell TG, Curtis N. Minimizing nephrotoxicity using continuous infusion of deoxycholate amphotericin B. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1098. doi: 10.1097/INF.0000000000000380.
- Schulenburg A, Sperr W, Rabitsch W, Knöbl P, Thalhammer F. Brief report: practicability and safety of amphotericin B deoxycholate as continuous infusion in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1163–7.
- Maharom P, Thamlikitkul V. Implementation of clinical practice policy on the continuous intravenous administration of amphotericin B deoxycholate. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (Suppl 5): S118–24.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Tansarli GS. Continuous versus conventional infusion of amphotericin B deoxycholate: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e77075. doi: 10.1371/journal.pone.0077075.
- Papahadjopoulos D, Kimelberg HK. Phospholipid vesicles (liposomes) as models for biological membranes: their properties and interactions with cholesterol and proteins. In: *Progress in Surface Science*. Vol. Oxford: Pergamon; 1973: 141–149.
- Betageri GV, Parsons DL. Drug encapsulation and release from multilamellar and unilamellar liposomes. *Int J Pharm* 1992; 81: 235–41.
- Niven RW, Speer M, Schreier H. Nebulization of liposomes. II. The effects of size and modeling of solute release profiles. *Pharm Res* 1991; 8: 217–21.
- Hosta-Rigau L, Zhang Y, Teo BM, Postma A, Städler B. Cholesterol -- a biological compound as a building block in bionanotechnology. *Nanoscale* 2013; 5: 89–109. doi: 10.1039/c2nr32923a.
- Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl 1): 21–30.
- Milla P, Dosio F, Cattel L. PEGylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 105–9.
- Gabizon A, Papahadjopoulos D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6949–53.
- Gómez-Hens A, Fernández-Romero JM. Analytical methods for the control of liposomal delivery systems. *Trends Analyt Chem* 2006; 25: 167–78.
- Mozafari MR, Johnson C, Hatziantoniou S, Demetzos C. Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology. *J Liposome Res* 2008; 18: 309–27.
- Wagner A, Vorauer-Uhl K. Liposome technology for industrial purposes. *J Drug Deliv*. 2011; 2011: 591325. doi: 10.1155/2011/591325.
- Mohan A, Narayanan S, Sethuraman S, Krishnan UM. Novel resveratrol and 5-fluorouracil coencapsulated in pegylated nanoliposomes improve chemotherapeutic efficacy of combination against head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 424239.
- Defrise-Quertain F, Chatelain P, Delmelle M, Ruyschaert, JM .

- Model studies for drug entrapment and liposome stability. In: Gregoriadis G, editor. *Liposome Technology*. Boca Raton (FL): CRC; 1984: 1–17.
20. Allen TM, Mehra T, Hansen C, Chin YC. Stealth liposomes: an improved sustained release system for 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1992; 52: 2431–9.
 21. Fanciullino R, Ciccolini J. Liposome-encapsulated anticancer drugs: still waiting for the magic bullet? *Curr Med Chem* 2009; 16: 4361–73.
 22. Drummond DC, Meyer O, Hong K, Kirpotin DB, Papahadjopoulos D. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 691–743.
 23. Lao J, Madani J, Puértolas T, Alvarez M, Hernández A, Pazo-Cid R, et al. Liposomal Doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review. *J Drug Deliv* 2013; 2013: 456409. doi: 10.1155/2013/456409.
 24. Zamboni WC. Concept and clinical evaluation of carrier mediated anticancer agents. *Oncologist* 2008; 13: 248–60.
 25. Ishida T, Harashima H, Kiwada H. Liposome clearance. *Biosci Rep* 2002; 22: 197–224.
 26. Semple SC, Harasym TO, Clow KA, Ansell SM, Klimuk SK, Hope MJ. Immunogenicity and rapid blood clearance of liposomes containing polyethylene glycol-lipid conjugates and nucleic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1020–6.
 27. Harashima H, Matsuo H, Kiwada H. Identification of proteins mediating clearance of liposomes using a liver perfusion system. *Adv Drug Delivery Rev* 1998; 32: 61–79.
 28. Miller CR, Bondurant B, McLean SD, McGovern KA, O'Brien DF. Liposome-cell interactions in vitro: effect of liposome surface charge on the binding and endocytosis of conventional and sterically stabilized liposomes. *Biochemistry* 1998; 37: 12875–883.
 29. Cullis PR, Chonn A, Semple SC. Interactions of liposome and lipid-based carrier systems with blood proteins: relation to clearance behavior in vivo. *Adv Drug Delivery Rev* 1998; 32: 3–17.
 30. Campbell PI. Toxicity of some charged lipids used in liposome preparations. *Cytobios* 1983; 37: 21–6.
 31. Bombelli C, Caracciolo G, Di Profio P, Diociaiuti M, Luciani P, Mancini G, et al. Inclusion of a photosensitizer in liposomes formed by DMPC/gemini surfactant: correlation between physicochemical and biological features of the complexes. *J Med Chem* 2005; 48: 4882–91.
 32. Zhao W, Zhuang S, Qi XR. Comparative study of the in vitro and in vivo characteristics of cationic and neutral liposomes. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 3087–98.
 33. Afrin F, Rajesh R, Anam K, Gopinath M, Pal S, Ali N. Characterization of *Leishmania donovani* antigens encapsulated in liposomes that induce protective immunity in BALB/c mice. *Infect Immun* 2002; 70: 6697–706.
 34. González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 857–71.
 35. Wu J, Lee A, Lu Y, Lee RJ. Vascular targeting of doxorubicin using cationic liposomes. *Int J Pharma* 2007; 337: 329–35.
 36. Campbell RB, Fukumura D, Brown EB, Mazzola LM, Izumi Y, Jain RK, et al. Cationic charge determines the distribution of liposomes between the vascular and extravascular compartments of tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 6831–6.
 37. Olson JA, Schwartz JA, Hahka D, Nguyen N, Bunch T, Jensen GM, et al. Toxicity and efficacy differences between liposomal amphotericin B formulations in uninfected and *Aspergillus fumigatus* infected mice. *Med Mycol* 2015; 53: 107–18.
 38. Olson JA, Adler-Moore JP, Jensen GM, Schwartz J, Dignani MC, Proffitt RT. Comparison of the physicochemical, antifungal, and toxic properties of two liposomal amphotericin B products. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 259–68.
 39. EMA/CHMP/806058/2009/Rev2. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 21 February 2013.
 40. FDA. Draft Guidance on Amphotericin B. April 2014.

Cristina Martínez-Múgica

Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencias de la polimedicación y la multirresistencia

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

Introducción. La polimedicación es un problema creciente en nuestro entorno, que conlleva un incremento del riesgo de interacciones que pueden suponer una pérdida de la efectividad de los medicamentos. Esto cobra especial relevancia en la terapia antiinfecciosa, sobre todo cuando el microorganismo responsable de la infección presenta mecanismos de resistencia, ya que las opciones terapéuticas son limitadas y las interacciones pueden poner en juego el éxito de la terapia.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las prescripciones de antimicrobianos durante cinco días laborables y las potenciales interacciones en las que se vieron implicados, analizando su gravedad. Se estudiaron en total 304 prescripciones realizadas para 147 pacientes.

Resultados. En el 40% de los pacientes se produjo al menos una interacción potencial, y siendo más frecuentes y más graves en aquéllos infectados por microorganismos multirresistentes. Los principales grupos y fármacos implicados fueron las quinolonas, los azoles, linezolid y vancomicina.

Conclusiones. La alta incidencia de interacciones con agentes antiinfecciosos, y en especial en el cuadro de infecciones por microorganismos multirresistentes, hace necesaria su identificación por parte de los profesionales sanitarios con objeto de evitarlas, en la medida de lo posible, y optimizar la terapia antimicrobiana.

Potential antimicrobial drug interactions in clinical practice: consequences of polypharmacy and multidrug resistance

ABSTRACT

Background. Polypharmacy is a growing problem nowadays, which can increase the risk of potential drug interactions, and result in a loss of effectiveness. This is particularly relevant to the anti-infective therapy, especially when infection is produced by resistant bacteria, because therapeutic options are limited and interactions can cause treatment failure.

Methods. All antimicrobial prescriptions were retrospectively reviewed during a week in the Pharmacy Department, in order to detect potential drug-interactions and analysing their clinical significance. A total of 314 antimicrobial prescriptions from 151 patients were checked.

Results. There was at least one potential interaction detected in 40% of patients, being more frequent and severe in those infected with multidrug-resistant microorganisms. Drugs most commonly involved were quinolones, azoles, linezolid and vancomycin.

Conclusions. Potential drug interactions with antimicrobial agents are a frequent problem that can result in a loss of effectiveness. This is why they should be detected and avoided when possible, in order to optimize antimicrobial therapy, especially in case of multi-drug resistant infections.

INTRODUCCIÓN

La polimedicación es un problema creciente en nuestro entorno, provocado principalmente por el envejecimiento progresivo de la población, que conlleva una cronificación de las enfermedades y un aumento en el consumo de medicamentos. Desde hace casi dos décadas existen estudios que alertan sobre los efectos adversos que se producen como consecuencia de la polimedicación¹, especialmente en ancianos. Las interacciones medicamentosas son responsables de la mayor parte de estos efectos adversos y algunos estudios las sitúan como causa de

Correspondencia:
Cristina Martínez-Múgica
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida de Roma s/n. 33011 Oviedo. Asturias (España)
E-mail: cmartinezmugica@gmail.com

un 3% de los ingresos hospitalarios². Bonetti *et al.*³ estimó que en el 50% de los casos en los que un paciente toma más de tres medicamentos distintos se producen interacciones potenciales, de entre las cuales el 5% es considerada como grave o de riesgo alto.

En el caso de los antimicrobianos, este tema cobra especial relevancia, ya que las interacciones pueden poner en peligro la eficacia antiinfecciosa, e incluso favorecer sus efectos tóxicos. Tanto es así que varios antibióticos han sido incluidos en la lista de « Medicamentos de alto riesgo » publicada por el National Health Service inglés⁴. Además con la aparición de microorganismos multirresistentes las opciones terapéuticas se han visto muy limitadas, y con ellas las posibilidades de éxito, por lo que es imperativo optimizar la terapia antimicrobiana y garantizar un uso eficiente de los recursos disponibles.

En vista de la creciente incidencia de patógenos multirresistentes en los hospitales españoles, de la dificultad en la detección y manejo de las interacciones medicamentosas por la complejidad de los esquemas terapéuticos de los pacientes ingresados, y de la necesidad de maximizar la efectividad de los antimicrobianos, se considera pertinente realizar un análisis de la situación de las interacciones en los que se hallan implicados en la práctica clínica

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de las interacciones potenciales identificadas en las nuevas prescripciones de antimicrobianos durante cinco días laborables consecutivos en un hospital universitario de 1.039 camas.

Criterios de inclusión. Todas las nuevas prescripciones de antimicrobianos realizadas entre el 19 y el 23 de enero de 2015.

Criterios de exclusión. Se excluyeron las prescripciones de profilaxis quirúrgica, las prescripciones de los servicios de Pediatría y Neonatología, y las prescripciones realizadas desde el servicio de Urgencias. Así mismo se excluyeron los antibióticos administrados en diálisis o de manera ambulatoria en cualquier hospital de día. Tampoco se tuvieron en cuenta las prescripciones de antimicrobianos formulados por vía tópica ni inhalada.

Para cada antimicrobiano se comprobaron las posibles interacciones con los demás fármacos prescritos, realizando una revisión manual de la prescripción con la ayuda de las bases de datos de Micromedex Drug-Reax Database⁵, el libro de interacciones Stockley's Drug Interactions⁶ y en Medinteract.net⁷. Cuando en alguna de estas tres bases de datos se hallaba alguna interacción, se guardaba registro de la misma y de su gravedad, clasificándola como « Leve », « Moderada », « Grave » o « Contraindicada » según el criterio de Stockley. Para cada paciente se analizaron también los resultados de los estudios microbiológicos practicados, y se codificó como multirresistente a aquellos microorganismos aislados con resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos analizadas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.15.0, y se aplicaron pruebas de estadística descriptiva en función de la naturaleza de las variables: la prueba de Pearson (χ^2) para el análisis de variables cualitativas y la t de Student para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron un total de 304 prescripciones realizadas para 147 pacientes, de los cuales 87 (59,2%) eran hombres y 60 (40,8%) mujeres, con edades comprendidas al ingreso entre 18 y 99 años. Los prescriptores fueron médicos residentes y adjuntos de 19 especialidades diferentes, siendo los más frecuentes Medicina Interna (21,8%), Neumología (13,6%) y Cirugía General (11,6%). La estancia media fue de 22,24 días. En la tabla 1 se detallan estos datos.

Se detectaron en total 136 interacciones potenciales producidas por 145 antimicrobianos, que afectaron a 56 pacientes (38,1%). Esto fue porque una interacción podía implicar a dos antimicrobianos, pero sólo se contó una vez. Los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes sufrieron de media 1,27 interacciones por paciente frente a 0,79 interacciones en los demás pacientes. Esta diferencia no fue significativa ($p=0,146$).

Las interacciones se produjeron con antibióticos de 10 grupos terapéuticos distintos (ver tabla 2), aunque tres de ellos concentraban casi el 80% del total y las de mayor gravedad: J01M-Quinolonas, J02A-Antimicóticos de uso sistémico y J01X-Otros antibacterianos, que incluía linezolid y vancomicina.

En cuanto a los principios activos involucrados en estas interacciones (figura 1), el levofloxacino fue el antimicrobiano que más frecuentemente interaccionó, seguido por los azoles (fluconazol y voriconazol). En cuarto y quinto lugar se encontraron ciprofloxacino y vancomicina.

En relación con su naturaleza, las interacciones se dividieron en farmacocinéticas, farmacodinámicas o mixtas. Las principales se recogen en la tabla 3.

Las de tipo farmacocinético se observaron predominantemente con el uso de azoles (voriconazol y fluconazol), rifampicina y quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino). Las más graves se observaron con el uso de azoles: por un lado, su condición de inhibidores potentes del citocromo P incrementa el riesgo de toxicidad de los fármacos concomitantes (en el estudio con tacrólimus o colchicina) o de pérdida de eficacia (se observó con clopidogrel, ya que por inhibición del CYP2C19, responsable del paso del profármaco al metabolito activo, puede reducirse considerablemente su efecto terapéutico en la inhibición de la agregación plaquetaria). Sin embargo, por el hecho de ser sustratos del citocromo pueden reducirse sus concentraciones plasmáticas y por tanto su eficacia clínica al administrarlos con inductores, como en es el caso con carbamazepina y primidona.

Rifampicina es un conocido inductor del citocromo, por lo que se detectó una posible disminución de los niveles plasmáticos de algunos fármacos coadministrados.

Tabla 1	Características generales de los casos analizados.						
	N=147		Pacientes <u>sin</u> aislamientos microbiológicos multirresistentes (n=106)		Pacientes <u>con</u> aislamientos microbiológicos multirresistentes (n=41)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Hombres	87	59,20	62	58,49	25	61,00	0,783
Mujeres	60	40,80	44	41,51	16	39,00	0,783
Edad (años)							
Mediana (Rango)	69,88	18,8 - 99,9	71,59	18,8 - 99,9	66,78	32,6-92,1	0,364
18 a 40 años	10	6,80	8	7,55	2	4,88	0,564
40 a 60 años	28	19,05	21	19,81	7	17,07	0,705
Más de 60 años	109	74,15	77	72,64	32	78,05	0,502
Estancia hospitalaria (días)							
Mediana (Rango)	14,5	2 - 199	12	2-69	36	2-199	<0,05
Patologías concomitantes							
Media	2,21		2,42		2,04		0,099
Servicios prescriptores							
Médicos	102	69,39	77	72,64	25	60,98	0,169
Quirúrgicos	31	21,09	23	21,70	8	19,51	0,771
Mixtos	14	9,52	6	5,66	8	19,51	0,010
Interacciones							
Interacciones por paciente (media)	0,92		0,79		1,27		0,146
Número de interacciones graves	25	18,38	13	15,48	12	23,08	0,075
Número de interacciones leves/ moderadas	111	81,62	71	84,52	40	76,92	0,090

Los complejos formados por las quinolonas con las sales orales de calcio, hierro o magnesio, pudieron disminuir la absorción de ambos. También se detectó interacción con levotiroxina pudiendo reducir su efecto. Además, como inhibidores del citocromo P, su uso con sustratos del mismo pudo conllevar un incremento de toxicidad (midazolam, ropinirol).

Otra interacción grave es la que se observó entre meropenem y el ácido valproico, por disminución de las concentraciones de éste, pudiendo dar lugar a episodios mioclónicos y convulsiones, que precisó el cambio a otro antiepiléptico.

Macrólidos y estatinas son ambos inhibidores leves del CYP3A4, y éstos sustratos potentes del mismo, por lo que su uso concomitante conllevó un aumento del riesgo de rabdomiolisis.

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, se asociaron predominantemente con el uso de quinolonas, amikacina y linezolid, siendo estas últimas las más graves.

El riesgo cardiotoxico intrínseco de las quinolonas pudo verse agravado por su asociación con moléculas que producen efectos adversos al mismo nivel, por adición de la toxicidad de ambas (prolongación del intervalo QT, torsadas de Pointes, parada cardíaca, etc.), como se detectó con fluconazol, amiodarona y domperidona, entre otros.

También aditiva es la toxicidad a nivel renal que se observó al asociar aminoglucósidos con otros nefrotóxicos.

En cuanto a linezolid, fue el antibiótico responsable de mayor número de interacciones consideradas "graves". Por su acción como inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa (MAO), aumenta el efecto serotoninérgico de los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) pudiendo desencadenar un síndrome serotoninérgico. En el estudio se vio con los antidepresivos paroxetina y venlafaxina. También se observó con analgésicos opiodes, como tramadol, ya que libera serotonina, y además pudo modificar la acción del cloruro mórfico, produciendo crisis hiper o hipotensivas.

Clasificación ATC	Total N=136	%	Graves (n=25)	%
J01M - QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	59	43,38	5	20
J02A - ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO	33	24,26	9	36
J01X - OTROS ANTIBACTERIANOS*	17	12,50	8	32
J01G - AMINOGLUCÓSIDOS ANTIBACTERIANOS	11	8,09	-	-
J04A - FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS	7	5,15	-	-
J01D - OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS	3	2,21	2	8
J05A - ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	3	2,21	-	-
J01C - ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS	1	0,74	-	-
J01E - SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	1	0,74	-	-
J01F - MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS	1	0,74	1	4

*Grupo J01X: integrado por vancomicina y linezolid.

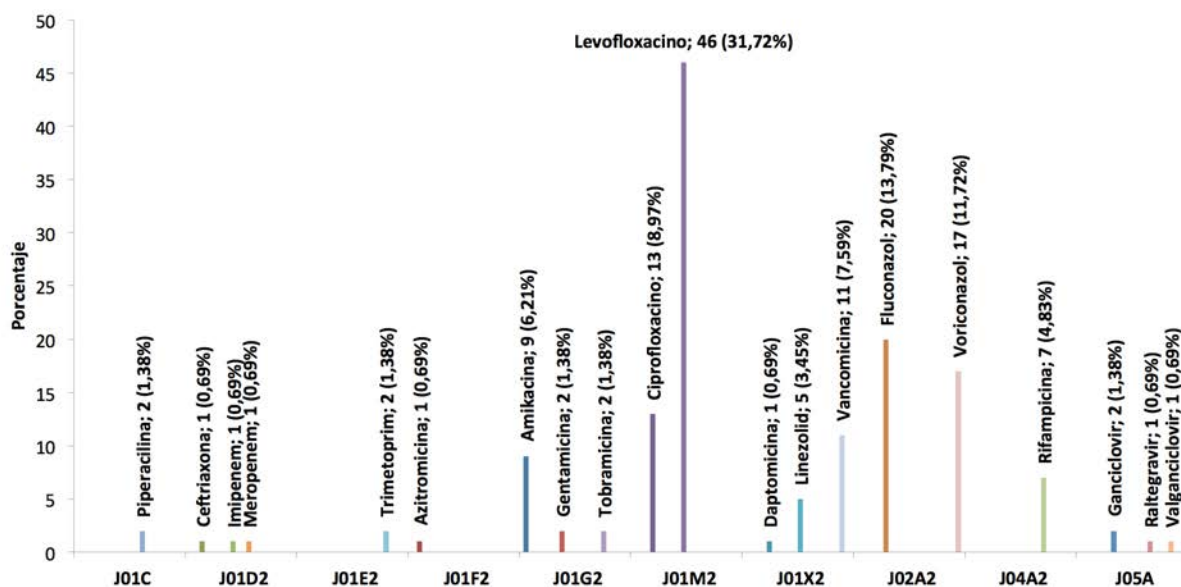


Figura 1 Antimicrobianos implicados en las interacciones.

En las interacciones mixtas con componente tanto farmacocinético como farmacodinámico intervinieron los azoles (fluconazol y voriconazol) y vancomicina, por los mecanismos descritos anteriormente.

DISCUSIÓN

Los antimicrobianos implicados en las interacciones son clave en el tratamiento de infecciones por grampositivos resistentes a meticilina, gramnegativos productores de betalac-

tamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas, y *Candida* spp. resistentes. Su alta incidencia en pacientes con infecciones por estos microorganismos es inquietante porque la posibilidad de sustitución por otro agente efectivo para evitar la interacción es baja.

La estancia media fue superior en los pacientes con aislamientos de cepas multiresistentes. Éste es un hecho observado en varios estudios, con un doble fundamento ya que cuanto más se prolonga la estancia hospitalaria, mayores son las posibilidades de inducir resistencias en las bacterias o de infectarse

Tabla 3		Principales interacciones observadas en el estudio.		
ANTIMICROBIANO	INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES MIXTAS	
ANTIFÚNGICOS				
Voriconazol (n; %)	13 (28,26%)	2 (2,56%)	1 (8,33%)	
Fluconazol (n; %)	10 (21,74%)	4 (5,13%)	3 (25,00%)	
	<u>Alprazolam</u> Amikacina Atorvastatina <u>Carbamazepina</u> <u>Clopidogrel</u> Clorzepato Dipotásico <u>Colchicina</u> Dexametasona Diazepam Gliclazida Losartán Midazolam Nifedipino Omeprazol <u>Primidona</u> <u>Ritonavir</u> <u>Tacrolimus</u> Venlafaxina	<u>Haloperidol</u> <u>Ondansetrón</u>	<u>Amiodarona</u> <u>Domperidona</u> <u>Quetiapina</u> Metilprednisolona	
RIFAMPICINA (n; %)	7 (15,22%)			
	Alprazolam Carvedilol Fluconazol Haloperidol Hidrocortisona Losartán Trimetoprim			
QUINOLONAS				
Ciprofloxacino (n; %)	5 (10,87%)	8 (10,26%)		
Levofloxacino (n; %)	3 (6,52%)	43 (55,13%)		
	Calcio oral Hierro oral Levotiroxina Midazolam Ropinirol Sulfato de Magnesio	<u>Amiodarona</u> Bisacodilo Budesonida inhalada Clortalidona Dexametasona <u>Domperidona</u> Escitalopram <u>Fluconazol</u> Fludrocortisona Furosemida Haloperidol Hidrocortisona Metadona Metilprednisolona/Prednisona Ondansetrón Quetiapina Torasemida Voriconazol		

*En negrita y subrayadas: asociaciones contraindicadas o con interacciones graves.

Tabla 3		Principales interacciones observadas en el estudio. (cont.)		
		INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES MIXTAS
AMINOGLUCOSIDOS				
Amikacina (n; %)			7 (8,97%)	
Gentamicina (n; %)			2 (2,56%)	
Tobramicina (n; %)			1 (1,28%)	
			<u>Colistimetato de sodio</u>	
			<u>Furosemida</u>	
			Sulfato de Magnesio	
LINEZOLID				
			5 (6,41%)	
			<u>Cloruro Mórfico</u>	
			<u>Paroxetina</u>	
			<u>Tramadol</u>	
			<u>Venlafaxina</u>	
CARBAPENEMAS				
Imipenem (n; %)		1 (2,17%)		1 (1,28%)
Meropenem (n; %)	<u>Ácido Valproico</u>		<u>Ganciclovir</u>	
VANCOMICINA (n; %)				
			3 (3,85%)	8 (66,67%)
			<u>Amikacina</u>	Furosemida
			<u>Colistimetato de sodio</u>	
AZITROMICINA (n; %)				
		1 (2,17%)		
	Atorvastatina			

*En negrita y subrayadas: asociaciones contraindicadas o con interacciones graves.

por gérmenes multirresistentes, y a su vez, estas infecciones alargan la estancia hospitalaria⁸.

Las quinolonas produjeron el mayor número de interacciones. Sin embargo, resulta interesante recordar que la cardiotoxicidad no se ha observado en la misma proporción en todas las moléculas del grupo, sino que, de acuerdo con las pruebas realizadas en modelos animales, moxifloxacino y gatifloxacino serían los que producen el mayor bloqueo, seguido de levofloxacino, gemifloxacino, ciprofloxacino y por último ofloxacino⁹. Sin embargo, su inhibición a nivel del citocromo P450 se da en menor medida con moxifloxacino¹⁰.

El síndrome serotoninérgico asociado a linezolid (caracterizado por agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonías, temblores, alteración del estado mental y coma) se produce por un aumento de la cantidad libre del neurotransmisor, por la inhibición de la síntesis de monoaminoxidasa (MAO), especialmente la MAO-A, encargada de desaminar la noradrenalina, adrenalina y serotonina (entre otras moléculas), y la liberación de serotonina producida por otras moléculas como los analgésicos opiáceos o los inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS). Sin embargo, hay referencias en la literatura de que su uso concomitante con IRS no selectivos podría ser seguro¹¹. Esta interacción resulta muy relevante tanto a nivel ambulatorio, por el frecuente uso de antidepresivos en la sociedad, como en el medio hospitalario, especialmente en los servicios quirúrgicos, ya que el riesgo puede verse aumentado por el uso frecuente de tramadol como analgésico.

Los azoles fueron responsables de un cuarto de las interacciones observadas. Toda la familia se comporta como inhibidora del CYP3A4, predominantemente en el hígado y el intestino, lo cual provoca interacciones con muchas moléculas, como inmunosupresores, antiepilépticos y benzodiazepinas, entre otros. Voriconazol es un derivado químico de fluconazol por lo que, a pesar de compartir el mismo perfil de interacciones, voriconazol es un inhibidor enzimático más potente⁸. Evitar interacciones en el campo de los antifúngicos resulta complicado, ya que cada una de las familias las causa por diferentes mecanismos. Además el perfil de paciente en el que acontecen las infecciones fúngicas es complejo, y el arsenal terapéutico sigue siendo limitado a pesar del incremento de moléculas en los últimos tiempos. La situación se agrava con la aparición de hongos resistentes, que ya están considerados por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) como una amenaza emergente y un problema de salud pública¹².

Otras interacciones a destacar por su gravedad son las observadas al asociar macrólidos y estatinas. Son varios los estudios que muestran un aumento de las miopatías y la rabdomiolisis¹³, sin embargo algunos apuntan a que no se produciría con azitromicina¹⁴.

Los carbapenémicos también producen interacciones graves: su coadministración con el ácido valproico está contraindicada, recomendándose el cambio de antiepiléptico o un incremento de la dosis y la frecuencia de su monitorización cuando resulte insustituible¹⁵. También se observó en los estudios de comercialización del ganciclovir y su profármaco oral valganciclovir

vir que su administración conjunta con imipenem puede producir toxicidad a nivel del sistema nervioso central y convulsiones, por lo que se desaconseja su asociación salvo que en los casos en los que el balance beneficio/riesgo sea favorable^{16,17}.

A la hora de interpretar las conclusiones derivadas de este estudio conviene tener en cuenta sus limitaciones. Si bien se detectó un número importante de interacciones entre antimicrobianos y fármacos prescritos, no se analizó si éstas se produjeron realmente (excepto la interacción de meropenem y valproato en la que la disminución de sus niveles plasmáticos hizo necesario el cambio del antiépilético). Tampoco se estudiaron las consecuencias clínicas de éstas (posibles efectos adversos, fracasos de la terapia antimicrobiana, etc.). De hecho el carácter retrospectivo del estudio imposibilita en muchos casos la identificación de las mismas (síntomas y signos no recogidos en la historia clínica, niveles plasmáticos de fármacos no solicitados), por lo que sería conveniente que futuras investigaciones sobre el mismo tema se realizaran de manera prospectiva y teniendo en cuenta los puntos anteriormente mencionados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la Dra. Candás Villar, por la revisión y las correcciones del trabajo, y a los Dr. Saballs y Dr. Grau del Hospital del Mar, por animarme a publicarlo.

FINANCIACIÓN

El autor declara no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanlon JT, Schmader KE, Koronowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:945–8.
2. Jankel DCA, Fitterman LK. Epidemiology of Drug-Drug Interactions as a Cause of Hospital Admissions. *Drug Saf* 2012; 9:51–9.
3. Bonetti P, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart W, Wieland T. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. *Praxis* 2000; 89:182–9.
4. NHS Scotland. Polypharmacy guidance. [Internet]. 2012. Available from: <http://www.central.knowledge.scot.nhs.uk/upload/Polypharmacy%20full%20guidance%20v2.pdf>.
5. Micromedex Solutions [Internet]. Micromedex Solutions. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
6. Karen Baxter. Stockley's Drug Interactions Eight Edition. Pharmaceutical Press, 2008 [cited 2015 Apr 6]. Available from: <https://ilmufarmasis.files.wordpress.com/2011/07/stockley-drug-interaction-2008.pdf>
7. Lourdes Girona Brumós, Pilar Lalueza Broto, Juan Carlos Juárez Giménez, Cristina Ibáñez Collado. MedInteract [Internet]. <http://medinteract.net/>. Available from: <http://medinteract.net/>
8. 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):825–89S.
9. Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP. Drug Interactions in Infectious Diseases. Springer Science & Business Media, 2011.
10. Stass H, Delesen H, Kubitza D, Mai I, Bauer S, Roots I. Moxifloxacin does not alter ciclosporin pharmacokinetics in transplant patients: a multiple-dose, uncontrolled, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30:279–87.
11. Hammerness P, Parada H, Abrams A. Linezolid: MAOI activity and potential drug interactions. *Psychosomatics* 2002; 43:248–9.
12. Antifungal Resistance; Fungal Disease; CDC [Internet]. [cited 2015 Apr 7]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>
13. Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V, Group U. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:615–20.
14. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2013; 158:869–76.
15. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009; 43:2082–7.
16. Ficha técnica del Cymevene [Internet]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT_58266.pdf
17. Ficha técnica del Valcyte. [Internet]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64829/FT_64829.pdf

Mercedes Treviño¹
Isabel Losada²
María Angeles Pallarés³
Francisco José Vasallo⁴
Amparo Coira⁵
Begoña Fernández-Pérez⁶
Isabel Paz⁷
Fernanda Peña⁸
Patricia Alejandra Romero⁹
Lucía Martínez-Lamas⁴
Gael Naveira²
Xurxo Hervada²

Vigilancia de la resistencia a los antibióticos en *Staphylococcus aureus* en Galicia: 2007-2012

¹Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

²Servicio de Epidemiología. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Xunta de Galicia.

³Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

⁴Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

⁵Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo.

⁶Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

⁷Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

⁸Servicio de Microbiología. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

⁹Servicio de Microbiología. Hospital Comarcal de Valdeorras. O Barco de Valdeorras.

RESUMEN

Introducción. Desde 2007 el Programa Gallego de Vigilancia de Resistencias Antimicrobianas recogió datos de los patrones de sensibilidad de *Staphylococcus aureus*. Se analizaron e informaron los datos entre 2007 y 2012.

Métodos. Se incluyeron 4.577 aislamientos de *S. aureus* procedentes de líquido cefalorraquídeo o de sangre. Los distintos centros enviaron información sobre los patrones de sensibilidad, los métodos de ensayo, los criterios de interpretación seguidos y datos demográficos de los pacientes.

Resultados. El porcentaje de aislamientos *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) fue del 22% (2007-2010) y del 26% (2011-2012), aunque en determinada área el porcentaje alcanzó el 57% (2007-2010) o 66% (2011-2012). Las tasas más altas de resistencias se encontraron en los mayores de 75 años. La resistencia a gentamicina fue menor del 9% y la de quinolonas sobre el 25%. Existe fuerte asociación entre resistencias a meticilina y quinolonas (91%). La resistencia frente a linezolid y glicopéptidos fue excepcional.

Conclusiones. El porcentaje de SARM a lo largo del periodo de estudio ha presentado ciertas fluctuaciones alcanzándose en 2012 una situación similar en Galicia a la del conjunto de España. No obstante, hay importantes diferencias entre las áreas geográficas estudiadas. La mayoría de los SARM fueron aislados en pacientes hospitalizados, pero se observó un incremento entre ambulatorios. Dado que los pacientes mayores institucionalizados fueron incluidos en el grupo de los ambulatorios es posible que las tasas de SARM en este grupo hayan sido sobreestimadas.

Palabras clave: Resistencia, *Staphylococcus aureus*, estudio multicéntrico, Galicia.

Surveillance of resistance of *Staphylococcus aureus* to antibiotics in Galicia: 2007-2012

ABSTRACT

Introduction. Since 2007 the Galician Surveillance Program on Antimicrobial Resistance has been collected data of *Staphylococcus aureus* susceptibility patterns. The data from 2007 to 2012 have been analyzed and are reported.

Methods. A total of 4,577 different isolates of *S. aureus* from cerebrospinal fluid and blood cultures were included. The Institutions involved provided the information about the susceptibility patterns, the assay methods used and the interpretative guidelines followed, and demographic data of patients.

Results. The rate of methicillin-resistance *S. aureus* (MRSA) was 22% in 2007-2010 and 26% in 2011-2012, although in some areas the percentage reached 57% (2007-2010) or 66% (2011-2012). The higher rates of resistance were found in patients older than 75 years. Gentamycin resistance was less than 9% and for quinolones were about 25%. A strong association between methicillin and quinolone-resistance were observed (91%). The resistance against linezolid and glycopeptides were exceptional.

Conclusions. The percentage of MRSA has evolved slightly along the period of this study reaching no significant differences between Galicia and the global data in Spain in 2012. Nevertheless, there are significant differences among the geographic areas studied. Most MRSA isolates were recovered from hospitalized patients, but an increase in the number of MRSA among outpatients was observed, while old patients from nursing homes are included in the outpatient group, so the MRSA rate in this group could be overestimated.

Keywords: Resistance, *Staphylococcus aureus*, multicenter study, Galicia.

Correspondencia:
Isabel Losada Castillo
Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública Xunta de Galicia
Edif San Lázaro s/n - 15703 Santiago de Compostela - A Coruña. España
Tfno: 881546649 - Fax: 881542970
E-mail: Isabel.losada.castillo@sergas.es

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una bacteria grampositiva que coloniza la piel y es responsable habitual de las infecciones de piel y partes blandas, bacteriemia, endocarditis y neumonía nosocomial.

El aumento y la diseminación de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es la causa más importante de morbimortalidad asociada a resistencia antibiótica no sólo en el medio hospitalario, sino también en otros centros de atención y cuidados sanitarios de todo el mundo, representando en la actualidad un importante problema terapéutico y de salud pública¹.

La capacidad que posee *S. aureus* para desarrollar resistencias, la aparición de SARM comunitario, las infecciones causadas por aislamientos de *S. aureus* con sensibilidad disminuida o con resistencia a glucopéptidos y la variación en los patrones de resistencia a otros antibióticos son factores preocupantes en cuanto al control y tratamiento de la infección nosocomial causada por este microorganismo incrementando la estancia hospitalaria y los costes asociados².

Según los datos recogidos en la Red de Vigilancia Europea (EARS-Net)³ la prevalencia de SARM en Europa difiere entre países del norte como Holanda, Noruega y Dinamarca, donde es inferior al 5%, y los países del sur de Europa, como Grecia, Francia y España, donde son mayores del 24%². En España, el estudio VIRA² ha estimado la prevalencia de SARM en un 29,2% (2002-2006).

Por todo esto es prioritario un sistema de vigilancia que proporcione información sobre la situación de cada institución, ayudando a establecer medidas de control y prevención de la infección nosocomial mediante estudios de seguimiento epidemiológico y microbiológico a nivel local y nacional. En el año 2007 se inició en Galicia un programa de vigilancia de los principales microorganismos implicados en el desarrollo de resistencias, entre los principales centros hospitalarios dependientes del Servicio Galego de Saúde (Sergas), fruto de la colaboración entre la Administración (Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, DXIXSP) y la Sociedad Gallega de Microbiología (SOGAMIC).

El objetivo de este estudio es conocer la situación actual de los patrones de sensibilidad correspondientes a *S. aureus* en nuestra comunidad autónoma y describir la evolución de SARM en el período de estudio 2007-2012 para conocer la evolución temporal a dichas resistencias y permitir la comparación entre áreas hospitalarias similares.

MÉTODOS

En el estudio participaron los Laboratorios de Microbiología de 9 de los 10 hospitales pertenecientes al Sergas que poseen Servicios de Microbiología, que cubren al 98% de la población gallega, por lo que los resultados obtenidos pueden extenderse a prácticamente toda la Comunidad Autónoma.

Se incluyeron todos los aislamientos de *S. aureus* en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) en los laboratorios participantes durante el período del estudio (años 2007 al 2012). Los años fueron en su mayoría expresados bianualmente, dado que así se mostraron en informes previos analizados.

Recogida de datos. Se recogió un aislamiento por paciente, salvo que éstos se aislaran con diferencia mayor a un mes, situación en la que fueron considerados los dos. Se eliminaron los aislamientos duplicados.

Los datos fueron notificados por cada uno de los centros participantes e incluían: datos demográficos de cada paciente (edad, sexo), procedencia de los pacientes (hospitalizados, domicilio, urgencias, otros), tipo de muestra, y datos sobre los aislamientos y su sensibilidad a antimicrobianos (criterios de identificación y CMI). Se incorporaron a una base de datos común para todos los laboratorios participantes. Al final del período de recogida de datos se remitió a cada laboratorio una memoria con el análisis de sus resultados. Los resultados finales fueron comparados con los obtenidos por la red EARS-Net³ para España y Portugal en el mismo período de tiempo.

Identificación y antibiograma. Los antibióticos incluidos en el estudio fueron: meticilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino/levofloxacino, cotrimoxazol y linezolid. En el último período 2011/2012 también se incluyó la rifampicina. La identificación y el antibiograma se realizaron mediante Vitek 2 System (Biomerieux, Francia) o MicroScan Walk Away (Siemens, Alemania). La interpretación de los resultados se hizo de acuerdo con los criterios de interpretación CLSI⁴. En los casos en que los resultados de resistencia/sensibilidad a meticilina y cefoxitina obtenidos en los paneles no fueron concordantes se resolvió mediante ensayo disco placa con cefoxitina de acuerdo con los criterios propuestos por CLSI⁴. Los casos en los que la CMI a vancomicina fue >1 mg/L se confirmaron mediante Etest (Biomerieux, Francia) en agar Infusión Cerebro Corazón (BHI) usando inóculos correspondientes a 0,5 y 2 de la escala de McFarland para detectar presencia de cepas heterorresistentes. La lectura se realizó a las 24 y 48 h. La interpretación de los resultados se hizo de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

Análisis estadístico. En el análisis estadístico se calcularon los porcentajes de las no sensibilidades de *S. aureus* en relación a la edad estratificada en grupos, al sexo, al hospital y a la procedencia de los pacientes, tomando como referencia las resistencias en el conjunto de Galicia. Se empleó como prueba de comparación la chi-cuadrado asumiendo significación estadística cuando $p < 0,05$. Las pruebas de significación no se emplearon para examinar hipótesis planteadas de antemano, sino para identificar situaciones que puedan merecer ulterior investigación, en tanto que sugieren un comportamiento que va más allá de la fluctuación aleatoria. Para mostrar esta, especialmente cuando se hace referencia a conjuntos de pocos aislamientos, se emplean intervalos de confianza al 95% (IC95%). La presencia simul-

Antibiótico	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Meticilina	22	22	26
Ciprofloxacino	25	25	-
Levofloxacino	-	-	27
Cotrimoxazol	1	1	1
Gentamicina	5	6	9
Vancomicina (nº de cepas, no porcentaje)	2 cepas VISA*		1 cepa VISA/ 1 cepa VRSA**
Linezolid (nº cepas, no porcentaje)	1 cepa	0	0
Rifampicina	-	-	0,9

*VISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina, **VRSA: *S. aureus* con resistencia a vancomicina

Edad	2007/2008	2009/2010	2011/2012
0 a 4	22,2	7	8,7
5 a 14	0,0	0	4,2
15 a 44	14,6	7	18,1
45 a 64	16,7	19	20,6
65 a 74	24,7	21	24,8
75 y más	29,0	29	30,1

Bienio	Procedencia	% Resistencia meticilina	p
2007/2008	Hospital	22,8	0,08
2007/2008	Domicilio	17	
2009/2010	Hospital	22,2	0,02
2009/2010	Domicilio	15,8	
2011/2012	Hospital	25,7	0,15
2011/2012	Domicilio	21,6	

tánea de resistencias se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman⁵. Las razones de proporciones se calcularon con respecto al valor para el conjunto de Galicia. Se calcularon los percentiles 50 y 90 para concentración mínima inhibitoria (CMI₅₀ y CMI₉₀). Las pruebas estadísticas se realizaron mediante los programas informáticos Epidat en sus versiones 3.1⁶ y 4.0⁷ y Excel versión 2010.

RESULTADOS

Durante el período 2007 a 2012, se recuperaron 4.577 aislamientos de *S. aureus* procedentes de sangre o LCR. Los índices de masculinidad fueron 1,9, en los periodos 2007/2008 y 2011/2012; y 1,8 en el intervalo 2009/2010. El grupo de edad mayoritario en todos los años del estudio fue el de más de 75 años. El análisis de los diferentes antibióticos a estudiar se hizo por bienios: 2007/2008, 2009/2010 y 2011/2012. El porcentaje de resistencias en el conjunto de Galicia según el bienio y el tipo de antibiótico se muestra en la tabla 1. El porcentaje de pacientes hospitalizados fue del 66,9% en el bienio 2007/2008, del 76,5% en el 2009/2010 y del 66% en el bienio 2011/2012. El de pacientes extrahospitalarios fue del 13,5% en el 2007/2008, del 19,7% en el 2009/2010 y del 19,1% en el 2011/2012.

Meticilina. El porcentaje de aislamientos resistentes a meticilina (SARM) fue del 22% en 2007/2008, 22% en 2009/2010 y 26% en 2011/2012. A lo largo del estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, aunque sí por grupos de edad, siendo más frecuente, en todos los periodos, a medida que avanza la edad (tabla 2).

Las mayores diferencias en las resistencias se encuentran entre los diferentes hospitales y por lo tanto entre diferentes áreas geográficas dentro de la población de Galicia.

Se analizó el porcentaje de resistencias de meticilina según la procedencia de las muestras de los pacientes, y en el período 2009/2010 se encontró una significación estadística entre el origen hospitalario y el comunitario ($p=0,02$) (tabla 3).

En el hospital del Barco (en el interior de la provincia de Ourense) donde el porcentaje de aislamientos resistentes en relación al conjunto de Galicia fue superior al 50%: 57% durante el bienio 2007/2008 con razón de proporciones del 2,87 (IC 95%: 2,05-4,03); 57% en el bienio 2009/2010, con una razón de proporciones de 2,69 (IC95%: 1,9-3,7) y 66% en 2011/2012 con una razón de proporciones de 2,66 (IC95%: 2,08-3,4). En ese hospital, durante el período 2011/2012, sólo se aisló SAMR en pacientes mayores de 45 años y el 80% tenían más de 80 años.

En el Área de Xestión integrada de Ourense, durante el período 2007/2008, hubo un 42% de aislamientos resistentes, con razón de proporciones 2,11 (IC95%: 1,66-2,68). Durante 2009/2010 disminuyó la tasa de resistencias al 26%, volviendo a subir en el tercer período (31%).

Por el contrario destaca, en el Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, el bajo porcentaje de aislamientos de SAMR en todos los períodos estudiados.

Se estudió la concordancia de resistencias entre meticilina y los demás antibióticos del estudio. Los resultados se muestran en la tabla 4, y salvo en el caso de las quinolonas, no existe buena concordancia entre meticilina y el resto de antibióticos estudiados. En la tabla 4, también se refleja el porcentaje de los aislamientos sensibles a meticilina así como su emparejamiento con las resistencias de los antibióticos, ciprofloxacino/levofloxacino, gentamicina y cotrimoxazol.

El porcentaje de resistencias a meticilina entre los aislamientos obtenidos de pacientes hospitalizados y las de pacientes no hospitalizados, en el bienio 2007/2008 fueron del 22,7% y del 17%, respectivamente. En el bienio 2009/2010, del 22,2% y del 15,8%, y en el 2011/2012 fue del 25,7% y 21,6%, respectivamente.

Gentamicina. Durante el bienio 2007/2008, el 5% de los aislamientos fueron no sensibles a gentamicina, un 4% resistente y un 1% intermedio. El porcentaje de resistencias durante ese período fue muy superior en el Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol en relación al total (16%) y esta diferencia es significativa ($p < 0,001$). Este exceso de aislamientos no sensibles, por los datos de los que se dispone, no está asociado con un brote

y en el grupo de 0 a 4 años concretamente en los menores de un año, la no susceptibilidad alcanzó el 75%. Cabe destacar que durante el período 2011/2012, las resistencias en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) fueron del 24%, valor significativo superior al global de hospitales ($p < 0,0001$). A lo largo del estudio no se observó concordancia entre la sensibilidad de gentamicina con meticilina conjuntamente. Destaca la elevada tasa de SARM y gentamicina resistente, 26,8% en 2011/2012, cifra que cuadruplica a la obtenida en el período 2009/2010, y que duplica a la obtenida en el período 2007/2008.

Quinolonas. En relación a las quinolonas, entre 2007 y 2010 se estudiaron las resistencias a ciprofloxacino y durante 2011 y 2012 se cambió el análisis de ciprofloxacino por levofloxacino. El porcentaje de aislamientos no sensibles a ciprofloxacino fue del 25%, en 2007/2008, del 25% en 2009/2010 y el porcentaje de resistencias a levofloxacino en 2011/2012 fue del 27% (tabla 1). Destacan las elevadas tasas de resistencias en el Hospital Comarcal de O Barco, tanto a meticilina como a quinolonas, lo cual es esperado dada la elevada concordancia

Tabla 4 Proporción de *S. aureus* sensibles o resistentes a meticilina, en relación a las resistencias de otros antibióticos estudiados y concordancia entre el espectro de sensibilidad de meticilina con el de otros antibióticos analizados.

Sensibilidad <i>S. aureus</i>	Resistencias combinadas	2007/2008	2009/2010	2011/2012	kappa		
					07/08	09/10	11/12
SARM							
	Gentamicina R	10,4	6,5	26,8	0,1	0,01	0,3
	Ciprofloxacino/ levofloxacino R	92,2	91,1	90,2	0,8	0,7	0,8
	cotrimoxazol R	4,5	1,3	2,4	0,01	0,01	0,03
SASM							
	Gentamicina R	3,3	5,4	2,5			
	Ciprofloxacino/ levofloxacino R	5,3	7,8	4,4			
	Cotrimoxazol R	0,2	0,5	0,2			

SARM= *S. aureus* resistente a meticilina; SASM= *S. aureus* sensible a meticilina.

Tabla 5 Porcentaje de las CMI de *S. aureus* frente a vancomicina durante el período del estudio y su relación con la sensibilidad a meticilina.

Bienio	SARM		SASM	
	% cepas con CMI vancomicina	% cepas con CMI vancomicina	% cepas con CMI vancomicina	% cepas con CMI vancomicina
	≤1 mg/L	>1 mg/L	≤1 mg/L	>1 mg/L
2007/2008	84,9	15,1	88,2	11,8
2009/2010	79,0	21,0	78,8	21,2
2011/2012	64,0	36,0	69,5	30,5

SARM= *S. aureus* resistente a meticilina; SASM= *S. aureus* sensible a meticilina.

de resistencias entre ambas (tabla 4). Muy buena concordancia tanto en 2007/2008 como en 2011/2012 (Kappa 0,84 en ambos bienios) y buena en 2009/2010 (índice kappa=0,76).

Otros. Los resultados de las no sensibilidades a cotrimoxazol, vancomicina, linezolid y rifampicina se muestran en la tabla 1. En la tabla 4 se observa la concordancia de sensibilidad y de resistencia de cotrimoxazol con SASM y SARM.

En la tabla 5 se observa la evolución de las CMI a vancomicina en los tres bienios del estudio poniendo como punto de corte la CMI=1 mg/L. Se muestra como la CMI >1 mg/L se incrementa a lo largo del estudio, con una prueba de tendencia lineal de $p=0,001$.

Comparación con EARS-Net³. Utilizando los datos publicados por la Red de Vigilancia Europea de Resistencias a los Antibióticos (EARS-Net), se compararon nuestros resultados con los datos globales de España y de Portugal, éste último por ser un país limítrofe. Puede observarse que la tendencia de resistencias en Galicia es muy similar a la del global de España y notablemente inferior a la de Portugal.

DISCUSIÓN

En el año 2007 se inició un programa de vigilancia de las resistencias frente a los antibióticos en la Comunidad Autónoma de Galicia. Dado que los laboratorios participantes abarcan al 98% de la población gallega, Galicia es la referencia poblacional de este estudio quedando garantizado que la muestra utilizada es representativa de todo el conjunto de la CA. Análogamente a otros programas de estas características como es la Red de Vigilancia Europea (EARS-Net)³, se recogieron los datos relativos a muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) que, si bien no agotan el espectro de la infección invasiva, sí que son la fracción más importante. Como no hay un criterio normativo con el que evaluar la situación de las resistencias a antimicrobianos en una población y momento dados, ni fundado en consideraciones teóricas ni como expresión de un objetivo estratégico determinado, la única posibilidad de evaluar la situación que muestra los resultados de este estudio es compararla con la de otros lugares, y para ello se eligieron los informes del EARS-Net³ referidos al mismo período de tiempo. Este tipo de estudio nos permitirá establecer una línea base a partir de la que valorar la evolución temporal permitiendo la comparación de cada hospital con otros de características similares y evaluar los efectos de las medidas de control establecidas.

De forma global se encontraron diferencias significativas entre los hospitales que podrían ser debidas, en algunos casos como la resistencia a meticilina y quinolonas, a las diferencias que existen entre los hospitales en relación con la edad y características demográficas de la población atendida, así como de los tipos de procesos asistenciales y pacientes ingresados en cada uno de los hospitales.

El porcentaje global de resistencia a meticilina fue del 22% en los primeros 4 años del estudio y del 26% en el último bienio. Tomando como referencia los datos del estudio EARS-Net³ para España y Portugal, el porcentaje de SARM es similar al global de España

y, en ambos casos, mucho menor (la mitad) que la observada en Portugal. Este último país fue escogido para la comparación por su proximidad geográfica. Tomando en consideración los datos aportados por otros estudios se mantiene la tendencia a la estabilización 24-25% entre 2008 a 2010⁸ tras el pico observado en España entre 2002 (31,2%) y 2006 (29,2%)⁹.

De acuerdo con un estudio publicado en Eurosurveillance¹⁰, la tasa de SARM a nivel europeo está descendiendo. En nuestra comunidad se observa de forma global, cierta estabilización aunque en algunos hospitales (Pontevedra, Orense, Barco de Valdeorras y Ferrol) se produce un aumento en del número de aislamientos de SARM.

El porcentaje de SARM, aunque estable, es notablemente más elevado en el Hospital Comarcal del Barco de Valdeorras que atiende una población globalmente más envejecida. En ese momento, estos resultados no estuvieron ligados a pacientes ancianos institucionalizados extrahospitalariamente en el mismo centro, si no que correspondieron a pacientes de diversos centros sociosanitarios y algunos en domicilio.

Aunque la mayoría de los aislamientos proceden de pacientes hospitalizados (66-76%), se ha observado un incremento de los aislamientos de origen extrahospitalario (7,3% en 2007/2008, 11% 2009/2010 y 10% en 2011/2012). Desconocemos qué pacientes del grupo extrahospitalario están ingresados en instituciones de ancianos, cuyos aislamientos de *S. aureus* no pueden considerarse estrictamente como comunitarios en lo que a la resistencia a meticilina se refiere y por tanto desconocemos la repercusión que esta circunstancia tiene sobre el aumento de SARM observado entre los pacientes de procedencia extrahospitalaria. Sabemos que las muestras procedentes de ancianos ingresados en residencias son registradas en los laboratorios como pacientes extrahospitalarios y, de acuerdo con estudios publicados que demuestran que el porcentaje de aislamientos de SARM es más elevado en pacientes ancianos e institucionalizados^{11,12}, podemos suponer esto sea una causa de sobreestimación de la tasa de SARM en este grupo.

Comparando con los resultados de programas de vigilancia similares llevados a cabo en otras Comunidades Autónomas como es el VinCat (Cataluña)⁸ entre 2008-2010, los resultados de Galicia son prácticamente idénticos.

El análisis de co-resistencia muestra, en los dos primeros bienios del estudio, una baja asociación entre resistencia a meticilina y a gentamicina acorde con el descenso de la resistencia a gentamicina en SARM que se comunicó ya hace tiempo en España² y que parece mantenerse en el tiempo. Sin embargo, entre 2011-2012 se produjo un notable incremento de la resistencia a gentamicina asociada a SARM. El análisis detallado por hospital revela que existe una gran variabilidad en los resultados observándose una elevada resistencia a gentamicina en el CHUS durante este período lo cual repercute en el valor global. Una posible explicación al respecto puede ser la distinta política de control de antibióticos llevada a cabo en cada hospital. Concretamente en el CHUS, se lleva a cabo una rotación de aminoglucósidos por lo que la gentamicina llevaría usándose suficiente tiempo como para relacionarse con el incremento de resistencias. Otra posibilidad podría ser la

relación de este pico en la resistencia a gentamicina con un brote, aunque con los datos disponibles no podemos asegurar cual es la razón última que justifica este comportamiento.

La resistencia global a quinolonas se mantiene en torno al 25-27% y, por tanto, es inferior a la publicada para España en el estudio de Cuevas et al⁹ (33,9% en 2002 y 37,4% en 2006), a excepción del Hospital Comarcal de Barco de Valdeorras, 66% en el último bienio que, como se comentó previamente tiene unas características poblacionales particulares. La asociación entre resistencia a metilicina y a quinolonas en nuestro estudio fue del 90%-91%, un poco más baja que la encontrada en otros trabajos en los que se estimó en un 96%² y al calcular la concordancia existió muy buena concordancia, kappa=0,76 (en el 2º período) y kappa=0,84 (en el primer y en el tercer período).

No se puede diferenciar el origen comunitario/nosocomial de los aislamientos lo que no permite discutir apropiadamente estas diferencias en la co-resistencia metilicina-quinolonas que suele ser significativamente más elevada en las aislamientos nosocomiales^{13,14}.

Es interesante remarcar la elevada tasa de sensibilidad de todos los aislamientos a cotrimoxazol que se destaca como alternativa para tratamiento de las infecciones por SARM.

Vancomicina, linezolid y rifampicina continúan siendo antibióticos con gran actividad frente a *S. aureus* incluidos los aislamientos resistentes a metilicina siendo anecdótico el hallazgo de aislamientos no sensibles. No obstante, el análisis de los datos del presente estudio pone de manifiesto el incremento progresivo de los valores de CMI frente a vancomicina a lo largo del tiempo, cuestión que ya ha sido comunicada en numerosas ocasiones por otros autores¹⁵. Dado que parece que los valores de CIM>1 mg/L están asociados a mayores tasas de fracaso terapéutico¹⁶, esta tendencia puede tener graves repercusiones en relación con las posibilidades de tratamiento antibiótico de los pacientes con infección grave por SARM. Recientemente se han aprobado nuevos fármacos para su uso en infecciones por SARM¹⁶.

Podemos concluir que la existencia de un sistema de vigilancia de las resistencias a nivel de la Comunidad Autónoma que permita conocer la situación sobre el terreno es de extraordinario interés y utilidad ya que, a la vista de los resultados del presente estudio, la extrapolación a partir de los datos globales de nuestro país o de países limítrofes, como es el caso de Portugal, puede llevar a la elaboración de guías y protocolos de tratamiento poco adecuados a nuestra realidad y, por lo tanto erróneos o ineficaces.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a la Sociedad Gallega de Microbiología (SOGAMIC) por respaldar este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. World Health Organization. 2014.
2. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 617-68.
3. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=963. Último acceso de 24 de nov de 2014.
4. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth informational supplement M100-S23. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA 2013.
5. Altman D.G., *Practical Statistics for Medical Research*. New York: Chapman and Hall, 1991.
6. Epidat 3.1: programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Versión 3.1, enero 2006. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS). Disponible en: <http://dxsp.sergas.es>
7. Epidat 4.1: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1, octubre 2014. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es>
8. Freixas N, Sopena, N, Limón E, Bella F, Matas L, Almirante et al. Bon behalf of VinCat Program. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in acute care hospitals. Results of the VINCat Program (2008-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(Supl 3):39-42.
9. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T y el Grupo Español para el estudio de Estafilococos. *Staphylococcus* sp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 269-77.
10. C Gagliotti, A Balode, F Baquero, Degener J, Grundmann H, Gür D et al. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Eurosurveillance* 2011; 16(11). Pl: 19819.
11. Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common Infections in Older Adults. *Am Fam Physician* 2001; 63: 257-68.
12. Mathei C, Niclaes L, Suetens, Carl, Jans B, Buntinx F. Infections in Residents of Nursing Homes. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 761-72.
13. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:273-82.
14. Wang JL, Wang JT, Chen SY, Chen YC, Chang SC. Distribution of staphylococcal cassette chromosome mec types and correlation with comorbidity and infection type in patients with MRSA bacteremia. *PLoS One* 2010; 5:e9489.
15. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health*. 2014; 2: 217: 1-7 doi: 10.3389/fpubh.2014.00217. Collection 2014.
16. Holmes NE, Howden BP. What's new in the treatment of serious MRSA infection?. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(6):471-78.

María Antonia Pérez-Moreno¹
Beatriz Calderón-Hernanz²
Bernardino Comas-Díaz³
Jordi Tarradas-Torras⁴
Marcio Borges-Sa⁵

Análisis de la concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en Urgencias

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Farmacia, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

³Servicio de Urgencias. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

⁴Servicio de Urgencias. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

⁵Unidad de Sepsis. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

RESUMEN

Objetivos. El tratamiento antibiótico resulta de vital importancia en pacientes con sepsis grave/shock séptico. Los objetivos fueron evaluar el grado de concordancia entre la prescripción de antibióticos realizada en urgencias y prescripciones posteriores; relacionarlo con resultados en salud (mortalidad) y analizar los motivos de discordancia.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo del tratamiento antibiótico prescrito desde urgencias y el prescrito posteriormente en pacientes con criterios de sepsis grave/shock séptico en el año 2013. Se recogieron características demográficas, foco infeccioso, antibiótico prescrito desde urgencias y los cambios posteriores, considerándose concordante cuando no había cambio, si había cambio pero el antibiótico inicial era correcto y suspensiones por fin de tratamiento. Se analizó mortalidad y evolución del cuadro.

Resultados. Se incluyeron 600 pacientes. El 60% sufrió cambio de tratamiento antibiótico respecto al iniciado en urgencias (87,6% justificados), con un grado de concordancia antibiótica global del 47,5%. La tasa de mortalidad al final del estudio fue 9,83%, no encontrándose relación estadísticamente significativa con el grado de concordancia (OR=0,864 (0,503-1,484)/ $\chi^2=0,28$, p=0,597). Motivos de cambio de antibiótico: evolución clínica (17,96%), cambio de espectro (35,03%), desescalada (41,32%), terapia secuencial (8,68%). El 11% requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Evoluciones clínicas: resolución del cuadro (79,2%), reingreso antes de 30 días (7,7%) y traslado a centros sociosanitarios (4,5%). La mediana de estancia hospitalaria fue 7 días.

Conclusiones. El grado de concordancia antibiótica resultó bastante alto y la tasa de mortalidad inferior a la descrita en la literatura, sin relacionarse con la discordancia. La presencia de concordancia se asoció a menos reingresos e ingresos en

UCI. Los principales motivos de discordancia fueron selección del espectro inadecuado y el cambio tras cultivos microbiológicos.

Palabras clave: sepsis, antibacterianos, tratamiento de urgencia, concordancia.

Analysis of the concordance of antibiotic treatment for patients with severe sepsis in emergencies

ABSTRACT

Objectives. Antibiotic treatment is vital in patients with severe sepsis/septic shock. The objectives were to assess the degree of concordance between antibiotic prescribed in emergencies and post requirements; to relate it to health outcomes (mortality) and to analyze the reasons for disagreement.

Material and methods. Retrospective descriptive study of antibiotic treatment prescribed in emergencies and the subsequent treatment in patients with criteria of severe sepsis/septic shock in 2013. We collected patient demographic characteristics, infectious focus, antibiotic prescribed from emergencies and subsequent changes. It was considered concordant if there were no changes, if there were changes, but the initial antibiotic was right and suspensions for end of treatment. Mortality and evolution were analyzed.

Results. Six hundred patients were included. A 60% experienced changes respect to the antibiotic treatment initiated in emergencies (87.6% justified), with a degree of overall antibiotic concordance of 47.5%. The mortality rate at end-point was 9.83%, with no statistically significant relationship with the degree of concordance (OR=0.864 (0.503-1.484)/ $\chi^2=0.28$; p=0.597). Reasons for change of antibiotic: clinical outcome (17.96%), change of spectrum (35.03%), de-escalation (41.32%), sequential therapy (8.68%). An 11% required ICU admission. Clinical outcomes: resolution of the disease (79.2%), readmission after 30 days (7.7%) and transfer to health centers (4.5%). The median hospital stay was 7 days.

Conclusions. The degree of concordance antibiotic was

Correspondencia:
María Antonia Pérez Moreno
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, S/N. 41013, Sevilla. España.
Tfno: 661159129
Fax: 955012088.
E-mail: sg.pm.mary@gmail.com

quite high, and the mortality rate was lower than that described in the literature, without relating to the discordance. The presence of concordance was associated with fewer readmissions and ICU admissions. The main reasons for disagreement were inadequate spectrum selection and change after microbiological crops.

KEY WORDS: sepsis, antibacterial agents, emergency treatment, concordance.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como sepsis a la presencia probable o documentada de infección junto con una serie de signos clínicos conocidos como Signos de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Cuando el cuadro de sepsis se asocia a disfunción orgánica o hipoperfusión tisular, puede llevar a sepsis severa¹, shock séptico o fallo multiorgánico y cuenta con una elevada mortalidad. Su frecuencia es alta y afecta a 100-150 de cada 100.000 habitantes/año, lo que supone en nuestro país más de 50.000 pacientes/año, de los cuáles hasta una tercera parte pueden fallecer por este motivo^{2,3}.

La identificación y el diagnóstico tempranos y el adecuado abordaje terapéutico desde el principio de un cuadro clínico de infección por sepsis han demostrado ser un factor pronóstico de menor mortalidad y de menor tasa de disfunción orgánica asociada al mismo^{4,5}. En estos tres aspectos, los Servicios de Urgencias (SU) juegan un papel fundamental, ya que al menos el 35-40% de los pacientes con sepsis grave y que terminan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), acceden a la misma tras su llegada a Urgencias⁶, por lo que los médicos de Urgencias actúan habitualmente como responsables del manejo inicial de estos pacientes. Sin embargo, las particularidades organizativas y los procesos asistenciales de los SU, así como la diferente especialización de los profesionales que pasan por este área, le proporcionan a la misma un carácter transversal y hacen imprescindible el establecimiento de consensos y la unificación de criterios a la hora de tomar decisiones y actuar.

La Surviving Sepsis Campaign (SSC)⁷ fue una iniciativa desarrollada en 2004 por varias sociedades científicas (European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine) con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta patología, mediante la detección precoz de pacientes de riesgo y la rápida aplicación de un conjunto de medidas dirigidas al diagnóstico y tratamiento. Se actualizó en 2008⁸ y en 2012⁹. La implementación de dichas medidas ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, con un notable incremento de la supervivencia¹⁰.

En España, se desarrolló el "Código de Sepsis Grave"¹¹, en el que se recogían una serie de medidas para el manejo de la sepsis grave, que habían demostrado ser eficaces¹² y que, por ello, debían aplicarse rápidamente desde todos los SU. Sin embargo, debido a la variabilidad en la implantación de estas recomendaciones y a la falta de uniformidad en la aplicación de estas medidas, se inició en 2012 el Proyecto "Código Sepsis (CS)"-Declaración Mallorca¹³, con el objetivo de crear un proceso clínico transversal implantable en la práctica clínica.

El uso de antibióticos de forma empírica se considera uno de los aspectos clave en el tratamiento de este tipo de infecciones graves, debido al importante impacto que su uso tiene sobre la morbi-mortalidad¹⁴. Tanto es así, que las guías recomiendan la administración de tratamiento antimicrobiano en cuanto se establezca el diagnóstico de shock séptico o sepsis grave, e idealmente dentro de la primera hora tras el mismo, ya que, cada hora de demora en la administración de antibióticos efectivos se asocia con un medible incremento de la mortalidad^{15,16}.

Además, resulta indispensable que la cobertura de la antibioterapia sea lo suficientemente amplia como para cubrir todos los posibles patógenos causantes de la infección, considerando en primer lugar el foco de la misma, y por otro lado, otros aspectos como son los patrones de resistencia locales, regímenes de tratamiento empírico establecidos por el hospital y las características propias del paciente (como la presencia de alergias, exposición previa a antibióticos o existencia de alguna disfunción orgánica). La selección del antibiótico inapropiado ha tenido un notable impacto sobre el pronóstico de estos pacientes¹⁷.

En base a la importancia y trascendencia del manejo del tratamiento antibiótico de un cuadro infeccioso grave, resulta de gran interés evaluar la idoneidad en la elección de dicho tratamiento desde los SU, analizándola de forma comparativa con el manejo posterior del paciente, para comprobar si se requerían o no cambios en el tratamiento. Así, el grado de concordancia entre el tratamiento antimicrobiano inicial prescrito en el SU tras un diagnóstico de shock séptico/sepsis grave y el instaurado en la unidad médica/quirúrgica a la que el paciente es trasladado con posterioridad, podría influir en el pronóstico y/o el desenlace del cuadro clínico y nos ayudaría a identificar los principales aspectos y puntos débiles en el proceso, con el objetivo de conseguir una asistencia sanitaria de mayor calidad. Se han realizado estudios de concordancia respecto al manejo de los pacientes con sepsis, pero fundamentalmente estaban enfocados hacia al diagnóstico del episodio¹⁸ y no al abordaje terapéutico del mismo (en el que se incluye el tratamiento antimicrobiano).

Por ello, los objetivos principales de este estudio fueron, en primer lugar, analizar el grado de concordancia del tratamiento antibiótico empleado entre el SU y la unidad médica/quirúrgica destino, para los pacientes sépticos que habían sido incluidos en CS desde el mismo SU y, en segundo lugar, evaluar los resultados en salud en términos de mortalidad que tuvo dicho tratamiento al final del episodio. Como objetivos secundarios se plantearon analizar el grado de concordancia mencionado en función de los distintos focos de infección, también relacionado con parámetros de mortalidad, estudiar los motivos principales de discordancia, analizar la demora de tiempo transcurrido hasta el cambio de antibiótico y evaluar la evolución clínica de los pacientes hasta el final del ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo enmarcado en el Proyecto Nacional CS, en un hospital de 400 camas que atiende a una población de 250.000 habitantes.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que habían sido registrados en el CS desde el SU a lo largo del año 2013. Para que se activase el CS, el paciente debía tener diagnóstico confirmado de infección y cumplir al menos dos criterios de SRIS indicativos de sepsis y un criterio de sepsis severa⁷. Cuando un mismo paciente fue incluido en CS durante el mismo año se consideraron como episodios independientes (dos pacientes distintos) si estaban separados en el tiempo (>1mes) y como reingreso si estaban cercanos en el tiempo.

Se excluyeron del análisis los pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico ni en el SU ni en la Unidad Clínica a la que eran asignados con posterioridad y los pacientes considerados como pérdidas de seguimiento (trasladados a otros centros u hospitales desde urgencias tras instauración de tratamiento antibiótico, cuando se desconocía si había sufrido cambio o no del mismo y aquellos pacientes que solicitaron alta voluntaria).

Se recogieron las siguientes variables:

- Descripción de la muestra: fecha de nacimiento y sexo (variables demográficas), Unidad Clínica posterior responsable del paciente, seguimiento clínico por la Unidad de Sepsis y los criterios de inclusión en CS definidos por criterios de SRIS y de sepsis grave que afectaban a los diferentes pacientes.

- Las variables principales del estudio fueron la tasa de concordancia entre el tratamiento antibiótico prescrito en el SU y el utilizado tras la salida del paciente del mismo (SI/

NO), definida por la ausencia de cambio de tratamiento o la existencia de cambio no justificado, y tasa de mortalidad global detectada al final del período de estudio. Además, se revisó si el cambio de tratamiento había sido sugerido o no por la Unidad de Sepsis, que actuaba como unidad interconsultora especializada en el manejo de este tipo de pacientes.

- Como variables secundarias se consideraron el foco del cuadro séptico, antibiótico prescrito (incluyendo dosis y pauta), si éste era adecuado de acuerdo con los protocolos de tratamiento antibiótico establecidos en el hospital (SI/NO), el motivo del cambio de tratamiento antibiótico en caso de que lo hubiera, el tiempo transcurrido hasta el primer cambio (en horas), la evolución y desenlace del cuadro clínico al final del ingreso (curación y alta, alta con reingreso en los siguientes 30 días por la misma causa o traslado a centros sociosanitarios para finalización del tratamiento) y si fue necesario el ingreso del paciente en la UCI.

Se consideró que el cambio de tratamiento antibiótico era justificado en los siguientes casos: en primer lugar, si se cambiaba a otro antibiótico empírico porque el inicial elegido era incorrecto o no era el más adecuado (por falta de cobertura, porque el espectro antibiótico no se correspondía con el foco de infección, por falta de penetración del antibiótico en el lugar de la infección o debido a deterioro de la función orgánica del paciente); en segundo lugar, cuando se instauraba tratamiento antimicrobiano dirigido tras la obtención de los resultados del antibiograma y se realizaba desescalada antibiótica para disminuir espectro; y por último, cuando se modificaba el tratamiento guiado por la situación clínica del paciente aunque no estuviese disponible el antibiograma (tanto si había mejoría como empeoramiento clínico del mismo). Se consideró como cambio no justificado cuando no había motivo para haberlo llevado a cabo o si tras el primer cambio volvía a reinstaurarse el tratamiento inicial prescrito porque éste era correcto. Esta evaluación fue realizada por farmacéuticos que revisaron el tratamiento antibiótico y por clínicos responsables de la unidad de urgencias diferentes de aquellos que habían realizado la prescripción inicial.

El grado de concordancia en la prescripción antibiótica y la tasa de mortalidad global se relacionaron por método de análisis estadístico Chi-cuadrado (χ^2) (*IBM-SPSS Statistics Versión-15*), calculando además el Odds Ratio (OR), de forma global y de forma parcial para los focos de infección mayoritarios, considerando estadísticamente significativo un nivel de significación bilateral de 0,05. Además, se relacionó el grado de concordancia antibiótica con la tasa de pacientes que requirieron ingreso en UCI, así como también con la tasa de reingresos y con la existencia de desenlace desfavorable del cuadro clínico, considerando como tal cuando había éxitus, reingresos y complicaciones graves durante el ingreso asociadas a la infección que alargasen la estancia hospitalaria y/o que requiriesen procedimientos quirúrgicos.

Tabla 1 Pruebas analíticas y signos clínicos indicativos de sepsis grave de los pacientes del estudio

Prueba	Nº pacientes, n (%) n total= 600
Fiebre > 38°C o hipotermia central <36°C	294 (49,00%)
Taquicardia (>90 latidos/min)	481 (80,17%)
Taquipnea (>30 resp/min)	282 (47,00%)
Presión arterial CO ₂	143 (23,83%)
Neutrofilia/ neutropenia	436 (72,67%)
Hipotensión arterial	153 (25,50%)
Alteración de consciencia	64 (10,67%)
Hipoxemia	203 (33,83%)
Oliguria	48 (8,00%)
Incremento de creatinina > 0,5 mg/dl o nivel > 2 mg/dl	118 (19,67%)
Trastorno de la coagulación	52 (8,67%)
Hiperbilirrubinemia	24 (4,00%)
PCR alterada	462 (77,00%)
Procalcitonina alterada	114 (19,00%)
Hiperlactacidemia	71 (11,83%)

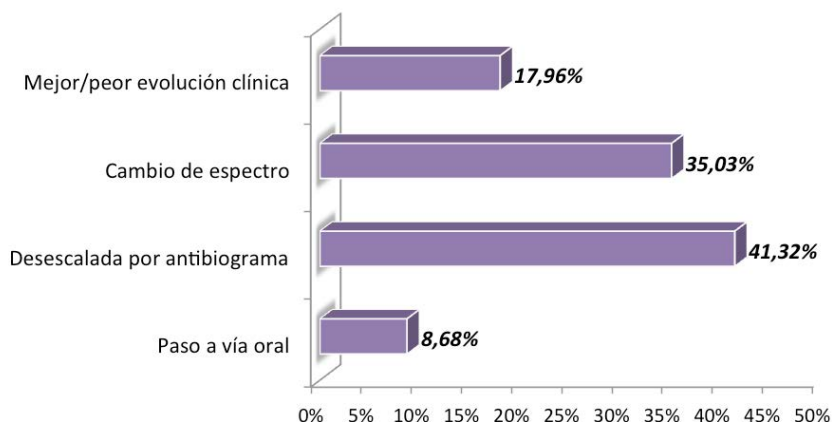


Figura 1 Principales motivos de cambio de tratamiento antibiótico

RESULTADOS

A lo largo del año 2013, un total de 1033 pacientes cumplieron criterios de activación del CS en el global del hospital, de los que 618 pacientes habían sido incluidos en el proyecto desde el SU, lo que supuso que el 60% de los pacientes hospitalizados con sepsis grave/shock séptico habían sido diagnosticados a su paso por el SU. El total de urgencias atendidas durante el periodo fue de 75.452.

El 55,99% eran varones, con una mediana de edad de 70 años (15-101). 21 de éstos se incluyeron en el CS dos veces a lo largo del período estudiado y uno de ellos fue incluido tres. Los resultados de las pruebas analíticas y signos clínicos indicativos de sepsis grave se muestran en la tabla 1.

18 pacientes fueron excluidos del análisis: uno por no haber recibido tratamiento antibiótico y 17 pacientes por pérdida de seguimiento (dos de ellos por alta voluntaria y el resto debido a traslado a otros hospitales desde el SU). De esta forma se incluyeron finalmente en el estudio 600 pacientes, 56,33% varones con una mediana de edad de

69 años (15-101), teniendo el 60,83% edad superior o igual a 65 años.

Los focos de infección fueron: respiratorio (47,5%), urinario (25,5%), abdominal (16,7%), piel y tejidos blandos (3,3%), focos mixtos (3,2%), por neutropenia febril (0,8%), foco osteoarticular, procedente de meningoencefalitis y por catéter (1 caso) y el resto por foco desconocido (2,5%).

El 60% de los pacientes sufrió cambio de antibiótico respecto al iniciado en urgencias, siendo justificados en el 87,6% de

Tabla 2 Grado de concordancia antibiótica y mortalidad por foco de infección

	Concordante SI, n(%)	Mortalidad, n(%)			Odds ratio (IC 95%)/ χ^2 (p)
		GLOBAL	Concordante SI	Concordante NO	
TOTAL (n= 600)	284 (47,3%)	59 (9,83%)	26 (9,15%)	33 (10,44%)	OR=0,864 (0,503-1,484) $\chi^2=0,28$ (p=0,597)
Por foco de infección (n)					
Respiratorio (285)	162 (56,80%)	30 (10,53%)	13 (8,02%)	17 (13,82%)	OR=0,544 (0,253-1,168) $\chi^2=2,494$ (p=0,114)
Urinario (153)	64 (41,80%)	7 (4,58%)	2 (3,13%)	5 (5,62%)	OR=0,542 (0,102-2,886) $\chi^2=0,53$ (p=0,467)
Abdominal (100)	32 (32,00%)	11 (11,00%)	4 (12,50%)	7 (10,29%)	OR=1,245 (0,337-4,602) $\chi^2=0,108$ (p=0,742)
Piel/Tejidos blandos (20)	10 (50,00%)				
Foco mixto (19)	4 (21,05%)				
Neutropenia febril (5)	3 (60,00%)				
Osteoarticular (1)	1 (100,00%)				
Por catéter (1)	1 (100,00%)				
Meningoencefalitis (1)	1 (100,00%)				
Foco desconocido (15)	6 (40,00%)				

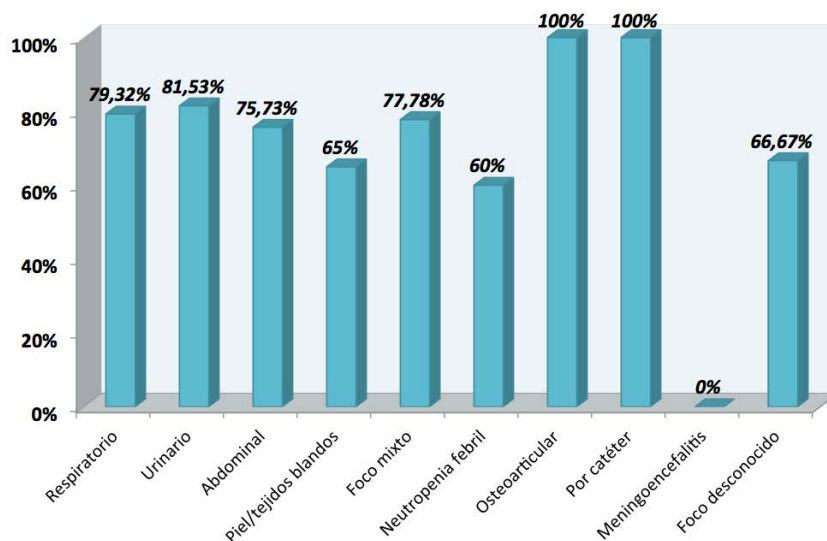


Figura 2 Adecuación de la antibioterapia empírica a los protocolos del hospital.

los casos. De esta forma, el grado de concordancia global detectado entre el tratamiento antibiótico iniciado en urgencias y el tratamiento posterior fue del 47,5%. La Unidad de Sepsis sugirió el 21,5% de los cambios de antibiótico detectados y el 5,1% de dichos cambios fueron realizados por los propios médicos del SU (el resto de cambios fueron realizados por los clínicos de otras unidades en las que se realizó el manejo posterior del paciente). La mediana de tiempo transcurrido hasta el cambio fue de 36,5 horas (1-264). Los principales motivos de cambio de tratamiento antibiótico se muestran en la figura 1.

La tasa de mortalidad global fue del 9,83%. De estos pacientes el 55,93% eran varones y el 84,75% tenían edad superior o igual a 65 años, con una mediana de edad de 78 años (40-101). Se detectó una frecuencia más elevada de éxitos en aquellos pacientes en los que no existía concordancia entre el tratamiento antibiótico inicial y posterior, con un OR=0,864 (IC 95% 0,503-1,484), sin establecerse relación estadísticamente significativa entre las dos variables en el análisis por χ^2 ($\chi^2=0,28$, $p=0,597$).

El 74,9% de los tratamientos antibióticos iniciados se adecuaban a los protocolos de tratamiento antimicrobiano empírico vigentes en el hospital para el manejo de estos pacientes en función del foco de infección. La adecuación de la antibioterapia empírica por foco de infección está recogida en la figura 2.

De todos los pacientes, el 11% requirió ingreso en la UCI tras su llegada al SU, antes o después de su paso por la planta de hospitalización. Se encontró asociación entre el grado de concordancia y una mayor tasa de ingresos en UCI ($\chi^2=13,848$, $p<0,001$) con un OR de 0,347 (IC 95% 0,195-0,618).

La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días. Los desenlaces clínicos al final del episodio de los pacientes incluidos en el estudio fueron mejoría/curación clínica y alta hospitalaria

(79,17%), traslado a centros sociosanitarios para finalización del tratamiento antibiótico o resolución de un cuadro más leve (4,5%), resolución temporal del cuadro y alta hospitalaria con reingreso del paciente (7,67%), de los que el 1% fueron éxitos. Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la concordancia antibiótica y una menor tasa de reingresos ($\chi^2=5,984$, $p=0,014$) con un OR=0,463 (IC 95% 0,246-0,868), así como también con un menor riesgo de desenlace del cuadro clínico desfavorable ($\chi^2=4,639$, $p=0,031$) con un OR=0,627 (IC 95% 0,409-0,961).

En el análisis parcial del grado de concordancia y la mortalidad en función del foco infeccioso (para los tres focos mayoritarios), igualmente se encontraron resultados favorables cuando existía concordancia antibiótica en los focos respiratorio y urinario, pero sin demostrarse significación estadística en la diferencia. El grado de concordancia antibiótica por foco infeccioso y la mortalidad parcial de los focos mayoritarios se muestran en la tabla 2.

Entre las principales Unidades Clínicas implicadas en el manejo antibiótico del paciente (cambio/no cambio) tras la prescripción del antibiótico inicial se encontraban Medicina Interna (46%), Neumología (16,17%), Urgencias-Unidad de Estancias Cortas (8,33%), Cirugía general (5,67%), Uro-nefrología (5,5%), Digestivo (3,67%), Oncología (3,5%) y hematología (1,5%). La Unidad de Sepsis realizó seguimiento clínico como unidad interconsultora al 67,7% de los pacientes.

DISCUSIÓN

Las infecciones graves que surgen en el contexto de un episodio de sepsis/grave shock séptico son cada vez más frecuentes en el entorno hospitalario, y cuentan con una muy

elevada morbi-mortalidad. El inicio de un tratamiento antibiótico adecuado para el manejo de estos pacientes es trascendental debido a la gravedad de la situación y a las consecuencias que esta patología puede ocasionar.

Hasta donde los autores conocen, éste es el primer estudio que realiza un análisis de la concordancia en la prescripción de antibióticos con respecto a la establecida en un Servicio de Urgencias. Se han realizado numerosos estudios de concordancia, pero fundamentalmente orientados a la comparación en el diagnóstico de patologías o la interpretación de resultados de pruebas o escalas de valoración¹⁹, en la evaluación clínica por parte de diferentes profesionales²⁰.

De los resultados de nuestro estudio se puede decir que el grado de concordancia del tratamiento antibiótico prescrito en Urgencias respecto al utilizado con posterioridad resultó bastante elevado. Comparándolo con otros estudios de concordancia diagnóstica en pacientes sépticos como el de Klein Klouwenberg PM et al.¹⁸, sus resultados fueron algo superiores para el enfoque global del mismo, y en particular en el manejo de la infección, aunque también con un amplio intervalo de valores. En este caso, los peores resultados eran los relativos al manejo de la infección respiratoria, al contrario de lo obtenido en nuestro estudio, en los que mayor grado de concordancia y el mayor efecto de ésta sobre la mortalidad se han correspondido con el foco respiratorio.

Por otro lado, se ha identificado una tasa de mortalidad global asociada a sepsis relativamente baja en base a lo descrito en la literatura². Esto puede ser debido a una mejora en la autodisciplina de los clínicos que reciben a los pacientes con sospecha de sepsis grave/shock en los SU, que asumen cada vez de forma más notoria una amplia conciencia sobre la importancia del manejo terapéutico de los mismos, a la vez de que, la implantación y desarrollo del "Código Sepsis" en los SU ha facilitado la posibilidad de llevar a cabo una rápida y eficaz actuación de carácter multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento temprano de una patología tan grave como esta²¹.

De la misma forma, esta autodisciplina se ha visto reflejada en la elección del antibiótico inicial para el tratamiento de la infección, siguiendo los protocolos establecidos en el hospital según el foco de la infección. Existen estudios recientes en los que se ha evaluado la adecuación del antibiótico inicial instaurado en los SU para el manejo de pacientes con sepsis grave/shock séptico²² y en el caso de nuestro estudio, la adecuación y la frecuencia de prescripción del tratamiento antibiótico resultaron notablemente superiores a la previamente mencionada.

En cuanto a los resultados en salud obtenidos en términos de morbi-mortalidad, asociados a la presencia o no de concordancia antibiótica, es de señalar que se ha detectado un notable beneficio en aquellos pacientes en los que la prescripción inicial era concordante con la posterior en la evolución del cuadro clínico, ya que, aunque los mejores resultados en mortalidad global no alcanzasen la significación estadística, sí que se ha demostrado un menor riesgo de ingreso del paciente en

UCI y menor riesgo de reingreso y evolución desfavorable del episodio. Estos resultados remarcan la importancia del manejo de los pacientes con sepsis grave/shock séptico con un tratamiento antibiótico idóneo de cara a un mejor pronóstico¹⁶. El hecho de que no se encontrase asociación estadísticamente significativa entre la existencia de concordancia antibiótica y una menor tasa de mortalidad podría verse justificado porque en la consideración de prescripción no concordante se han tenido en cuenta cambios de antibiótico cuando la prescripción inicial era inadecuada, pero también cambios encaminados a la mejora del tratamiento antibiótico, como paso a vía oral o desescalada tras la obtención del antibiograma, aunque la prescripción realizada en el SU fuese a priori adecuada.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo, con las deficiencias que esto conlleva. No obstante, el estrecho seguimiento que reciben los pacientes incluidos en CS en el hospital hasta el final del episodio, y la fiabilidad de los registros internos de historias clínicas totalmente informatizados, ha permitido realizar la recogida de datos con elevada exhaustividad.

La mortalidad también pudo verse influenciada por el manejo precoz del tratamiento hemodinámico y de soporte del paciente, lo que no ha sido valorado en este estudio.

Por otra parte, el hecho de que se tuvieran en cuenta solamente los pacientes que habían sido incluidos en el CS desde urgencias y no el global del hospital limita la generalización de los datos. Sin embargo, en el centro los pacientes estudiados representaron un alto porcentaje sobre el total de pacientes incluidos en CS (en torno al 60%) lo que atenuaría en parte esta limitación.

Además, el período de tiempo estudiado (un año completo), permite eliminar la posible variabilidad correspondiente la influencia estacional, tanto en la aparición como en el manejo de esta patología por distintos profesionales a lo largo del tiempo.

El grado de concordancia antibiótica resultó bastante alto, especialmente notable en el foco respiratorio. La tasa de mortalidad global fue inferior a la descrita en la literatura, con un menor riesgo de éxitus detectado en los casos en los que existía concordancia antibiótica, y aunque no se pudiera demostrar una relación estadísticamente significativa, sí se detectó un mayor beneficio clínico en los casos en los que el tratamiento antibiótico era concordante en términos de ingresos en UCI, tasa de reingresos y desenlace del cuadro clínico desfavorable.

El principal motivo de no concordancia/error en la prescripción antibiótica fueron la selección del espectro inadecuado y la orientación del tratamiento antibiótico tras cultivos de microbiología.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores implicados declaran no tener conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Servicio de Farmacia Hospitalaria y de la Unidad de Urgencias del Hospital Son Llàtzer y al personal del Servicio de Farmacia Hospitalaria y a la Comisión de Docencia del Hospital Virgen del Rocío por la autorización de la realización de la estancia en la Unidad de Urgencias del Hospital Son Llàtzer.

BIBLIOGRAFÍA

- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
- Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect* 2009; 137:1333-41.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414-5.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739-46.
- Permpikul C, Sringam P, Tongyoo S. Therapeutic goal achievements during severe sepsis and septic shock resuscitation and their association with patients' outcomes. *J Med Assoc Thai* 2014; 97:176-83.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-873.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; [pub corrections appears in 2008;36:1394-1396] 36:296-327.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- Miller RR, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR et al. Multicenter Implementation of a Severe Sepsis and Septic Shock Treatment Bundle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:77-82.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias* 2007;16:260-272.
- Levy MM1, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemeshow S, Chiche JD, Artigas A, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43:3-12.
- La Declaración de Mallorca: Proyecto Código Sepsis. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/temas/eventos/encuentros/la-declaracion-de-mallorca-proyecto-codigo-sepsis> [consultado el 17/14].
- Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2012; 40:2016-21.
- Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066-71.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749-55.
- Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MD. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med* 2011; 39:46-51.
- Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bos LD, de Beer FM, van Hooijdonk RT, Huson MA et al. Interobserver agreement of Centers for Disease Control and Prevention criteria for classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2013; 41:2373-8.
- Ruiz Artacho P, Merlo Loranca M, Llorens Soriano P, Aguillo García A, Franco Sorolla JM, Jiménez Hernández S. Análisis de la concordancia entre las escalas de valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa utilizadas en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2013; 25:326-7.
- Aginaga Badiola JR, Labaca Arteaga J, Estanga Jaimera J, Morillo Viñastre V, Villagrasa Andrés MJ, Orive Plágaro JJ et al. Análisis de concordancia entre médicos y enfermeras en la valoración de los pacientes con lesión aguda de rodilla: reglas de la rodilla de Ottawa. *Emergencias* 2001; 13:363-8.
- Aguirre Tejedó A, Pazos Echarte JL, Mínguez Masó S, Supervía Caparrós A, Skaf Peters E, Campodarve Botet I. Implementación de un "Código Sepsis Grave" en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2009; 21:255-61.
- Filbin MR, Arias SA, Camargo CA Jr, Barche A, Pallin DJ. Sepsis visits and antibiotic utilization in U.S. Emergency departments. *Crit Care Med* 2014; 42:528-35.

Joaquín Gómez-Gómez^{1,2}
Elisa García-Vázquez^{1,2}
Cristina Bonillo³
Alicia Hernández-Torres^{1,2}
Manuel Canteras-Jordana⁴

Use of antibiotics at a University Clinic Hospital: effect of protocolized antibiotic treatment in the evolution of hospital patients with infections

¹Service of Internal Medicine-Infectious Diseases, University Hospital Virgen de la Arrixaca.

²Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. University of Murcia

³Pharmacy Department, University Hospital Virgen de la Arrixaca.

⁴Department of Biostatistics, Faculty of Medicine. University of Murcia.

ABSTRACT

Objectives. To analyse factors associated to "failure" in patients under antibiotic (AB) treatment at a third level hospital.

Patients and methods. All patients receiving an AB treatment along April 2012 were prospectively observed and factors associated to failure were analyzed. Failure was defined as clinical or microbiological failure, relapse or death. Statistical significance was established as $p < 0.05$

Results. 602 of 1,265 admitted patients during the study month included an AB in their medical prescriptions, being 178 considered as prophylactic AB prescriptions, 342 empirical treatments and 82 directed treatments as empiric treatments. Ceftriaxone and levofloxacin were the most used AB; choice of empirical and directed treatments were in line with protocols in 71% (242 of 342 cases) and 67% (55 of 82), respectively. Of all the patients receiving antibiotics for therapy ($n=424$), 402 had infection criteria (in 22 cases antibiotic treatment was deemed unnecessary since the patient showed no infectious process). Of these, 292 (72%) showed a good evolution, while the others were considered as failed therapies, either because of microbiological persistence in 49 (12.8%), relapse in 31 (7.71%) and death in 30 (7.46%). Factors associated to "failure" were Charlson score ≥ 3 (OR 3.35; 95%CI 1.602-7.009); empirical and/or directed treatment not in keeping with the protocol (OR 5.68; 95%CI 2.898-11.217); and infection by ESBL and/or ciprofloxacin resistant *E. coli* (OR 4.43; 95%CI 1.492-13.184).

Conclusions. A high rate of AB prescriptions in admitted patients correspond to empirical infection treatment, being ceftriaxone and levofloxacin the most used AB. Inadequate empirical and/or directed treatment is associated to clinical or microbiological failure and death.

Keywords: antibiotics, protocol, hospitalized patients, clinical failure, microbiological failure.

Correspondence:
Alicia Hernández-Torres
Service of Internal Medicine-Infectious Diseases, University Hospital Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena - 30120 El Palmar (Murcia)
Phone: 968 36 94 88
Fax: 968 36 96 78
E-mail: aliciahernandeztorres@gmail.com

Uso de antibióticos en un hospital clínico universitario: efecto del tratamiento antibiótico protocolizado en la evolución de pacientes hospitalizados con infección

RESUMEN

Objetivos. Analizar los factores asociados a fracaso en los pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico en un hospital de tercer nivel.

Pacientes y métodos. Todos los pacientes que recibieron algún tratamiento antibiótico durante el mes de Abril de 2012 se siguieron de forma prospectiva y se analizaron los factores asociados a fracaso. El fracaso fue definido como clínico o microbiológico, recaída o muerte. La significación estadística fue establecida con una $p < 0,05$.

Resultados. 602 de los 1.265 pacientes ingresados durante el mes de estudio llevaban al menos un antibiótico entre sus prescripciones médicas, correspondiendo en 178 de los casos a profilaxis antibiótica, 342 a tratamientos antibióticos empíricos y 82 a tratamientos dirigidos. Los antibióticos más utilizados fueron ceftriaxona y levofloxacino; la elección del tratamiento antibiótico tanto empírico como dirigido se hizo de acuerdo a los protocolos correspondientes en el 71% (242 de 342 casos) y el 67% (55 de 82 casos), respectivamente. De todos los pacientes que recibieron antibióticos como tratamiento ($n=424$), 402 tenían criterios de infección (en 22 casos el tratamiento se consideró innecesario dado que el paciente no presentaba proceso infeccioso alguno). De estos, 292 (72%) evolucionaron favorablemente, mientras los otros fueron considerados fallos terapéuticos, bien por persistencia microbiológica en 49 casos (12,8%), recaída en 31 casos (7,71%) y muerte en 30 (7,46%). Los factores asociados a "fracaso" fueron un índice de Charlson ≥ 3 (OR 3,35; 95%CI 1,602-7,009); el tratamiento antibiótico empírico o dirigido no ajustado a protocolo (OR 5,68; 95%CI 2,898-11,217); y la infección por *E. coli* BLEE y/o resistente a ciprofloxacino (OR 4,43; 95%CI 1,492-13,184).

Conclusiones. Un alto porcentaje de los antibióticos prescritos en pacientes hospitalizados corresponde a tratamientos empíricos, siendo ceftriaxona y levofloxacino los antibióticos

más usados. El tratamiento inadecuado, tanto empírico como dirigido, se asocia con fracaso clínico o microbiológico y con un mayor riesgo de muerte.

Palabras clave: antibióticos, protocolos, pacientes hospitalizados, fallo clínico, fallo microbiológico.

INTRODUCTION

Antimicrobial agents represent a huge advance in clinical practice. Antibiotics are probably the paradigm in this group of drugs, although bacteria are becoming increasingly resistant to them, which is not only a threat for the patient as an individual but also for ill people as a whole, i.e. there are implications for public health¹⁻³. Indiscriminate and inappropriate use of antibiotics is, moreover, increasingly linked to undesirable effects⁴ (e.g. diarrhoea secondary to *Clostridium difficile* toxin⁵ candidemia fostered by prolonged use of antibiotic treatments)⁶ and the emergence of infections caused by multi-resistant micro-organisms⁷⁻⁹. More generally, various studies have linked the inappropriate use of antibiotics to an increase in morbidity and mortality, lengthier hospital stays, lower life quality and increased economic costs^{10,11}. Among other reasons, antibiotics are used incorrectly on account of: frequent wrong diagnoses of bacterial infectious diseases, limited knowledge of the epidemiology of the infections and the sensitivity patterns of the most frequently isolated micro-organisms, as well as a lack of knowledge about the pharmacological properties of antibiotics^{12,13}. Hence, optimizing the use of antibacterial agents is today a priority in medicine¹⁴, especially so given that 25-60% of hospital patients are administered systemic antibiotics¹⁵ and that the use of these is inappropriate in almost 50% of cases according to some studies. Many restrictive and non restrictive measures and procedures have been put into practice in recent years to improve the use of antibiotics^{16,17}, but the response and acceptance by doctors is controversial and in most cases their positive effect has disappeared after the withdrawal of measures or active supervision by the infectious disease consultant, which is the principal correcting mechanism in a wide number of non restrictive studies^{18,19}.

In this study, we analyse all hospitalized patients who during the period of the study received antibiotic treatment. The aim was to describe the features of the antibiotics described, their degree of appropriateness and suitability and their effect on the patients' prognosis of the patients. A comparative study with 2 published historical cohorts from 1978 and 1982 was also made²⁰.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective review was made of the clinical records of all patients who in April 2012 had been given antibiotic treatment during their stay at our hospital, which is a third level, university centre with 863 beds, of which 629 are used by the general hospital. It provides specialized care for the population in area I (some 550,000 inhabitants) and it is a regional reference for types of surgery - cardiovascular, thoracic, max-

illo-facial, plastic and burns, neurosurgery, medical and radiation, haemodynamic, nuclear medicine coordination and activity of solid organ transplants and haematopoietic.

All the antibiotic prescriptions were reviewed prospectively using the electronic prescription system in medical-surgical areas of the centre in the study. Patients in the paediatric, gynaecology and IC-reanimation wards were excluded as there was no electronic prescription program. After April, a retrospective review was made of all the clinical records of the patients identified in the first phase of the study. Patients who had received antiviral and antifungal treatments were excluded.

Data were collected following the pre-established study protocol. Information was recorded about the epidemiological characteristics of the patients, distribution by services, the antimicrobial agents they were administered, and they were classified by therapeutic groups and reason for prescription (prophylaxis *versus* empirical or guided treatment). Information was also collected on the patients' base illnesses, its prognosis (using the McCabe and Jackson criteria) and the clinical severity of the patient at the beginning of the infectious process (Winston *et al*)²¹.

Each patient's type of infection and its focus was recorded according to the Atlanta (USA) CDC criteria. The place of acquisition was classified according to the 72-hour rule and it was considered a nosocomial infection if it appeared in the 72 hours following admission or if the patient had a record of admission in the previous month. Prior use of steroids was defined as the prior administration of a dose equal to or higher than the equivalent of 20 mg/day of prednisone for 2 weeks in the 2 months prior to the infection episode.

In the case of microbiological isolation of *Escherichia coli*, the existence of resistance to quinolones (ciprofloxacin) and the production of extended spectrum betalactamases (ESBL) were considered to be a unique variable, since both characteristics are associated in our sphere with inappropriate empirical treatment, as prescription of quinolones in patients with urinary infection continues to be habitual practice, even though it is not recommended in clinical guidelines.

The empirical treatment was as laid down at the start by the symptoms, and the directed treatment was introduced based on the microbiological information.

Use of antibacterial agents was defined as fitting the protocol once the antibiotics had been selected according to the recommendations for use, and as being clinically correct when the choice of antibiotic was not only appropriate but was also administered at the correct dose and intervals, for the correct duration and with appropriate sequencing (from parenteral to oral administration on the third day of deffervescence), in line with the relevant recommendations of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC).

In the directed treatments, the sensitivity of the isolated microorganism was taken into account when microbiological documentation existed. Prior infectious process was defined

as that which had occurred in the 6 weeks prior to the event under study.

The protocols for treatment and prophylaxis used as references to define the suitability of the empirical and directed treatments and the prophylaxis are the relevant clinical guidelines and those of our own hospital, which had been agreed on in earlier years with the various Services, although they were not made public until a year afterwards.

Evolution of patients takes in situations of cure and failure, understood as the microbiological persistence in cases where this was recorded, clinical failure, relapse and *exitus vitae*, following the criteria in the literature. Monitoring of patients was performed until hospital dispatch.

A comparative study was also made with the cohorts in similar studies²⁰ made by our group in 1978 and 1982. In 1978, there was no defined antibiotic policy at our centre. This came into effect in 1980 and its effect is evaluated in 1982. It consisted, among other things, in developing the first protocols of empirical treatment in the main infectious processes. As of 1995, agreed protocols came in which were much broader and there have been periodic updates by the Committee for Antimicrobial Agents and Control of Nosocomial infection, of which the most recent was in 2012.

The data were analyzed using the SPSS 19.0 statistics program. The relation or association between qualitative variables was done by analysis of contingency tables with the Pearson χ^2 test supported by a residue analysis to determine the dependence direction and the Fisher exact test. For quantitative variables means were compared using the Student t test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. A bivariate analysis was performed to detect prognosis pro factors associated with non-cure, and these were submitted to a multivariate analysis using the logistic regression method.

RESULTS

Descriptive Study. Of the 1,265 patients admitted to the HCUVA general residence in April 2012, 602 (49.5%) received systemic antibiotic treatment. Of these, 424 (70.4%) did so under a therapy regimen (342 empirical treatments, 57%; and 82 directed treatments, 14%) and 178 (29.6%) were prophylactic. Samples for cultures were collected in 284/602 (47.2%): 272 (64.2%) in the therapeutic group and 12 (6.7%) in the prophylactic cohort. Some of the samples taken for culture were positive in 109 patients and 141 microorganisms were found (some patients had several microbiological isolations): 42 in urine cultures (29.8%), 27 in wound cultures (19.2%), 20 (14.2 %) in blood cultures, 19 (13.4%) in sputum, 19 (13.4%) in drainage cultures, 6 (4.3%) in stool cultures and 8 (5.7%) in other foci cultures. *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* were the most frequently isolated microorganisms (table 1).

The most used antibiotics were: ceftriaxone and levofloxacin as treatment and amoxicillin-clavulanic and cefuroxime as prophylaxis.

Choice of empirical and directed treatments were in line with protocols in 70.8% (242 of 342 cases) and 67% (55 of 82), respectively. Both, empirical and directed treatment (when the latter represented a modification of the former based on the microbiological data), were appropriate and in keeping with protocols in 292/424 (68.9%). In the case of prophylaxis, treatment was according to protocol in 168 of the 178 cases. Of all treatments (prophylaxis not included), monotherapy was used in 308 patients (72%) and combinations in the rest.

As for clinical use of antibiotics, this was deemed suitable in 343/602 (57%), in 227/424 (53.3%) of the treatment cases and in 116/178 (65.1%) of the prophylaxis cases.

Of all the patients receiving antibiotics for therapy ($n=424$), 402 had infection criteria (in 22 cases antibiotic treatment was deemed unnecessary since the patient showed no infectious process). Of these, 292 (72%) showed a good evolution, while the others were considered as failed therapies, either because of microbiological persistence in 49 (12.8%), relapse in 31 (7.71%) and death in 30 (7.46%).

The bivariate analysis revealed an association with a bad prognosis in case of rapidly fatal base illness (McCabe I), urinary focus, previous invasive procedures, previous infection, prior use of corticoids, nosocomial acquisition, positive urine culture for resistant *E. coli* (ESBL and/or resistant to ciprofloxacin), empirical treatment not in line with protocol, and clinical use of incorrect empirical or directed antibiotic ($p < 0.05$). The data on the bivariate study are given in detail in table 2.

According to the multivariate analysis, there was a statistically significant association with "failure" (relapse, no microbiological cure or *exitus vitae*) in case of baseline clinical severity (OR 3.35; 95%CI 1.602-7.009); empirical and/or directed

Table 1	Microbiological Data.
MICROORGANISM	N= 141 n (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (3.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (7.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (7.8)
<i>Escherichia coli</i>	34 (24.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (7.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (8.5)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (3.59)
<i>Proteus</i> spp.	7 (4.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (2.9)
<i>Citrobacter</i> spp	4 (2.9)
<i>Morganella</i> spp	4 (2.9)
<i>Bacteroides</i> spp	4 (2.9)
Other	29 (20.5)

Table 2		Prognosis factors for therapy failure. Bivariate analysis.		
VARIABLE		CURE N=292 n (%)	FAILURE N=110 n (%)	p
SEX				
Male		155 (53)	61 (55)	ns
Female		137 (47)	49 (45)	
PRIOR MANIPULATION				
		23 (8)	18 (16)	<0.017
PREVIOUS STEROIDS				
		50 (17)	33 (30)	< 0.0005
PREVIOUS CYTOSTATICS				
		19 (6,5)	17 (15,4)	< 0.0005
PREVIOUS SURGERY				
		24 (8)	12 (11)	ns
PREVIOUS INFECTION (6 weeks prior)				
		56 (19)	37 (34)	< 0.0005
PREVIOUS ANTIBIOTIC TREATMENT				
		65 (22)	42 (38)	ns
BASELINE SEVERITY				
Critical		2 (0,7)	5 (4,5)	< 0.0005
Bad		25 (8,6)	25 (22,8)	
Regular		254 (87)	75 (68,2)	
Stable		11 (3,7)	5 (4,5)	
BASE ILLNESS				
McCabe I		14 (4,8)	20 (18,2)	< 0.0005
McCabe II		163 (55,8)	58 (52,7)	ns
McCabe III		53 (18,2)	20 (18,2)	ns
No base illness		62 (21,2)	12 (10,9)	< 0.0005
SEPSIS				
		25 (8,6)	9 (8,2)	ns
FOCUS OF INFECTION				
Urinal		47 (16,1)	28 (25,5)	< 0.0005
Abdominal		40 (13,7)	11 (10)	ns
Wound		6 (2,1)	10 (9,1)	ns
Respiratory		147 (50,4)	40 (36,4)	< 0.0005
Skin/soft parts		22 (7,5)	5 (4,5)	ns
Oral		8 (2,7)	0 (0)	ns
Others		4 (1,3)	3 (2,7)	ns
Not affiliated		18 (6,2)	13 (11,8)	ns
ADQUISITION				
Community		259 (89)	79 (72)	< 0.0005
Nosocomial		33 (11)	31 (28)	
ISOLATED MICROORGANISM				
<i>S. pneumoniae</i>		5 (1,7)	0 (0)	ns
<i>S. aureus</i>		7 (2,4)	3 (2,7)	ns
<i>P. aeruginosa</i>		1 (0,3)	4 (3,6)	ns
<i>E. coli</i> ESBL or resistant to quinolone		12 (4,2)	16 (14,5)	< 0.0005
<i>Klebsiella</i> spp.		4 (1,3)	5 (4,5)	ns
<i>Enterococcus</i> spp.		3 (1,1)	6 (5,5)	ns
<i>Enterobacter</i> spp.		2 (0,7)	2 (1,8)	ns
<i>Proteus</i> spp.		6 (2,1)	1 (0,9)	ns
<i>S. epidermidis</i>		1 (0,3)	2 (1,8)	ns
<i>Citrobacter</i> spp.		1 (0,3)	2 (1,8)	ns
<i>Morganella</i> spp.		1 (0,3)	2 (1,8)	ns
Others		17 (5,8)	4 (3,6)	ns
Negative		124 (42,5)	35 (31,9)	ns
No cultures		108 (37)	28 (25,6)	ns
DOCUMENTED BACTERIEMIA				
		11 (3,8)	6 (5,5)	ns
ADJUSTED TO PROTOCOL (EMPIRICAL AND DEFINITIVE)				
		233 (80)	61 (55)	<0.0005
CORRECT CLINICAL USE (EMPIRICAL AND DEFINITIVE)				
		199 (68)	29 (26)	<0.0005

	COHORT 1978 N (%)	COHORT 1982 N (%)	COHORT 2012 N (%)
PRESCRIPTION OF ANTIBIOTICS	491 (45)*	393 (33)	602 (48)*
APPROPRIATE USE	244 (49)*	270 (69)	460 (76)*
SERVICES			
Medical	183 (37)*	184 (47)	356 (59)*
Surgical	308 (63)	209 (53)	246 (41)
MONOTHERAPY	334 (68)	255 (65)	477 (79)*

* See text for statistical significance

treatment not in keeping with the protocol (OR 5.68; 95%CI 2.8981-11.217); and infection by ESBL and/or ciprofloxacin resistant *E. coli* (OR 4.43; 95%CI 1.492-13.184).

For the comparative study with earlier cohorts (table 3), the use of antibiotics was significantly higher in 1978 (46.4%) and 2012 (49%) than in 1982 (33%). Suitability was similar in the first two years of the study (49%, 53% and 68.7% respectively), and significantly greater in 2012 (69%) compared to 1978. Prescriptions by the Medical Services increased significantly in 2012 (59%) in relation to 1978 (37%) and 1982 (47%). Monotherapy was significantly more frequent in 2012 (79%) than in 1978 (68%) and 1982 (65%).

DISCUSSION

The study of this cohort highlights that global use of antibiotics (49.5%) in hospital patients at our centre is higher than that detected in primary hospitals in Europe in 2012 (36%)²² and slightly higher than that found in the EPINE of 2011(42.5%)²³ and in tertiary hospitals of the EPINE of 2012 (45.6%)²². These difference may be related first to the fact that the participation in the EPINE of 2011 consisted of a greater number of hospitals with under 500 beds with a lower rate of serious infections, and secondly to the greater complexity of the patients in our hospital. Indeed, our hospital has an advanced transplant program (solid organ and haematopoietic) as well as being a centre of reference for biological treatments and for high risk surgery in patients with severe neoplasm. The percentage of patients receiving antibiotic (non prophylactic) treatment is on a par with that of other centres (33%).

As for the type of antibiotic most frequently used, our results are similar to those reported in the EPINE 2012²², in which a greater use of amoxicillin-clavulanic, levofloxacin, ceftriaxone, ciprofloxacin and cefazolin was detected. In our cohort, the most used antibiotics were amoxicillin-clavulanic and cefuroxime in the antibiotic prophylaxis (in accordance with the protocols in use in our centre), and ceftriaxone and levofloxacin in therapeutic prescriptions, which, in a month like April with less respiratory infection prevalence may seem questionable.

Requests for microbiological studies appear as basic procedures in the diagnosis evaluation of the infectious pathology and its more exact therapeutic evaluation. However, as in a multicentre European study (ESAC)²⁴, whose rate of culture requests was under 50%, in our analysis cultures were collected from 47% of patients, although this figure rose to 64% for the subgroup of patients receiving antibiotics for non prophylactic but for therapeutic aims, which is a more correct evaluation, since the indication of collection of samples for culture is exceptional in the cases of bacterial prophylaxis. Even so, this low percentage of requests for cultures is associated to limited education in the area of infectious pathology and antimicrobial therapeutics, as is borne out in many classical and more recent studies in the literature²⁵⁻²⁷. This low prevalence in the requests for samples for culture means that a high percentage of treatments prescribed in our study are empirical (57%). If to this we add that many patients in our hospitals are elderly or have some degree of immunocompromised, and this often means that they present little or no hyperthermia, and therefore samples for culture are not taken and empirical treatments are undertaken which cannot easily be directed according to the microbiological data, then it is easy to understand the importance of correct protocols at each centre that would enable clinicians to make the correct choice for the initial antibiotic treatment²⁸.

According to our analysis none adjusted to protocol empirical and/or directed treatment (OR 5.68; 95%CI 2.898-11.217), critical baseline severity (OR 3.35; 95%CI% 1.602-7.009) and infection by ESBL- *E. coli* and/or resistant to ciprofloxacin (OR 4.43; 95%CI % 1.492-13.184), were significantly associated with relapse, non-microbiological cure or *exitus vitae*. As regards proper use of antibiotics and its effect on the evolution of patients with serious infections, various studies show that inappropriate treatment in cases of sepsis is associated with worse evolution and higher mortality²⁹⁻³¹. However, this aspect has always been a bone of contention and many studies do not identify it as such, with more weight being given to determining in the prognosis the greater or lesser baseline clinical severity or worse prognosis of the base illness. In our cohort, both factors were of influence, although the weight of the former would seem to be greater. In our opinion, the fact that a treatment that is not adjusted to the protocols is associated with a bad evolution conditions the need for centres to have protocols that adjust to their idiosyncrasy.

Noteworthy in our series is the high degree of adjustment of the prophylactic treatments, which is in agreement with an earlier project by our working group in which the process of prescription and dispensing of these medicines was improved. Like on other centres, the problem of these guidelines lay in the duration (prolonged prophylaxis instead of solely at the time of surgery)³².

Degree of suitability in empirical treatments is acceptable, although not excellent in our centre (70%) and, interestingly, somewhat lower for directed treatments (67%). These results probably give a good indication of protocol compliance. Nowadays, optimization of antibiotic prescriptions is sought and there are several groups and projects focusing on this³³. In our experience, and in line with other authors, continuous education is very important in this sense³⁴⁻³⁶, as is active participation by the infections consultant, which in earlier studies gave greater matching of antibiotic treatment than mere isolated information³⁷, as has been corroborated by other researchers³⁸. Unfortunately, in a recent study in Spain only 40% of hospitals had activities aimed at optimizing use of antibiotics, with large differences found according to geographical areas and types of hospital³⁹.

When we analyze the percentages of appropriate clinical uses, the degree of suitability falls to 53% of the medicines prescribed for therapeutic ends and to 65% of the prophylaxes. That is, over 35% of antibiotic use was inappropriate in some of the pharmacological parameters and in the duration of the treatment, highlighting the real need to structure programs to implement the use of antibiotics with the active participation of clinics with experience in infectious pathology⁴⁰⁻⁴³, not to mention the indispensable logistic support of Hospital Pharmacy. Several studies have already valued the huge potential of electronic prescription programs in this sense³³.

Worthy of mention is the fact that the results of adjustment or compliance with protocols at our centre, which has no active consultancy procedures or clinical suggestions, are similar to those reported by other authors³⁸ in studies in which experts in infectious pathology make written recommendations in patients' clinical records.

Noteworthy too, is that in our cohort the presence of infection by *E. coli* producer of ESBL or resistant to ciprofloxacin is significantly related to a bad evolution (OR 4.43; 95%CI 1.492-13.184). This means that in many of these cases the initial empirical treatment may be inappropriate and that the protocol needs to be adapted to this growing profile of resistances in hospitales^{8,10}.

It is also seen that the sustained work of many years has led in our centre to a greater compliance with protocols in 2012 than in 1978 and 1982, although there is still a long journey towards excellence. Hence, it is important to continue to maintain efforts⁴³.

In conclusion, compliance with protocols for antibiotic treatment in a tertiary hospital is associated with a better prognosis, and although the pattern of resistance and the initial severity are factors, which we can affect, we can develop policies and programs aimed at improving antibiotic prescription in our hospitals.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Dr. Erill for his help and support.

FUNDING

None

TRANSPARENCY DECLARATIONS

None to declare

REFERENCES

1. 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.
2. Maortua H, Canut A, Ibañez B, Martínez D, De Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:441-8.
3. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1350-3.
4. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin* 2006;126:81-7.
5. Carey-Ann D, Carroli KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an ongoing conundrum for Clinical and for Clinical Laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:604-30.
6. Gómez, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2003). *Rev Iberoam Micol* 2009;26:184-8.
7. 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.
8. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaky M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-B-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1383-91.
9. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S et al. Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum B-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2459-63.
10. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraseer VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
11. 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.
12. Cisneros JM. Poor Antimicrobial Training of Clinical in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:197-8.

13. Gudiol F. Uso prudente de antibióticos y propuesta de mejora en los centros sociosanitarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28 (Supl-4):32-5.
14. 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.
15. The European Centre for Disease prevention and control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. 2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/pages/home.aspx>.
16. Retamar P, Martin ML, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardization possible?. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013;31(Supl-4):25-30
17. Pujol M, Delago O, Puigventos F, Corzo JE, Cercenado E. Evolution of new antimicrobials for the hospital formulary. Policies restricting antibiotics use in hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31 (Supl-4):45-50.
18. Gómez J, García Vázquez E, Puertas JA, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C et al. Valoración Clínico Económica de un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas en un hospital general universitario (2005-06). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:70-4.
19. Gómez J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. *Med Clin* 1997;109:300-1.
20. Gómez J, Amorós T, Ferreiro S, Gracia A, Alemán A y Campillo V. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en un hospital general. Estudio comparativo (1978-1982) tras una política de antibióticos. *Med Clin* 1984; 83:232-5.
21. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna* 2006; 23:66-72.
22. Vaqué J. y Grupo de Trabajo EPINE. Resultados del estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE-EPPS 2012), en el contexto del. European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS). Versión 1.1, 19 Junio 2013
23. EPINE 2011. Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Acceso 17/4/2013. <http://www.sempsp.com>.
24. Zarb P, Goossen H, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs* 2011;71:745-55.
25. Gómez J, Erill S. Image of Systemic Antimicrobial Agents as Perceived by Physician in a 900 bed hospital. *Europ J Clin Pharmacol* 1979;15:127-32.
26. 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.
27. Gómez J, Bonillo C, García-Vázquez E, Hernández A. Autovaloración sobre la prescripción de antibióticos en un hospital Universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014. 2014;32(8):507-10.
28. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 2007;44:87-93.
29. Ibrahim WEH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient's outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
30. Kimn SH, Park WB, Lee CS, Kang CI, Kim HB, Kim NJ et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Inf* 2006; 12:13-21.
31. Rodríguez Baño J, De Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Exper Rev Anti Infect Ther* 2010;8:815-29.
32. García-Vázquez E, Gómez J, Pareja A, Herrero JA, De la Rubia A. Pharmacoeconomics of an intervention to implement antimicrobial prophylaxis in surgery at a university hospital. *Cir Esp* 2008;84:333-6.
33. 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. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2012;30:e1-23.
34. Gomez J, Conde Cavero S, Hernández Cardona JL, Ruiz Gómez J, Nuñez ML, Canteras M et al. The influence of the opinion of a infectious disease consultant ton the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:309-14.
35. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas MC. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microb Clin* 2013;31(Supl-4):31-7.
36. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, et al. for the PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship program n prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(1):82-8.
37. García Vazquez 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 bacteraemia? *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 623-8.
38. Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martinez-Garde JJ, Fariñas Alvarez C et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotics-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012;12:292.
39. 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.
40. Dellit TH, Owens RC, MacGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for devel-

oping an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.

41. López Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M et al. PACTA: Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:186-90.
42. Del Arco A, Tortajada B, De la Torre J, Olalla J, Padra JL, Montiel N et al. Results of a counselling program in antibiotic treatment in a secondary hospital. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:96-8.
43. Bouza E. Infectious Diseases: A Friend in Need. *Clin Infect Dis* 2014; 58:29-31.

Brief report

Héctor Pinargote¹
Jose Manuel Ramos^{1,2}
Alina Zurita¹
Joaquín Portilla^{1,2}

Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia and non-aspiration pneumonia in octogenarians and nonagenarians admitted in a General Internal Medicine Unit

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

²Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alcanat, Alicante, España

ABSTRACT

Introduction. Pneumonia is a common infectious disease and causes significant morbidity and mortality especially in elderly people. Aspiration as a cause of pneumonia is common in this population. The aim of our study was to describe the clinical features and outcomes of very old patients with aspiration pneumonia (AP) and comparing them with patients with non-AP.

Material and methods. In this prospective cohort study, we analyzed old patients (≥ 80 years-old) with pneumonia admitted 2014 in the Department of General Internal Medicine.

Results. Seventy-six old patients with pneumonia were included in the study, and 46 (60.5%) met criteria of AP. Increasing levels of urea, creatinine and sodium and low estimated glomerular filtrate rate were more common among AP patients. In addition, severity of pneumonia scored by pneumonia severity index and CURB-65 score were significantly greater in AP than in non-AP patients. The 30-days mortality in AP was (44%) quite higher than in non-AP (32%). The only predictor of mortality was high level of sodium (odds ratio: 1.09; 95% confidence intervals: 1.00-1.18).

Conclusions. AP in octogenarian and nonagenarians showed higher levels of sodium and low estimated glomerular filtrate rate and higher severity of pneumonia and slightly higher mortality than non-AP.

Key words: pneumonia, aspiration pneumonia, octogenarian, nonagenarians, sodium, hyponatremia

Características clínicas y evolución de la neumonía por aspiración en octogenarios y nonagenarios ingresados en una Unidad de Medicina Interna General

RESUMEN

Introducción. La neumonía es una causa de elevada morbilidad y mortalidad en las personas de edad avanzada. La aspiración como una causa de neumonía es común en esta población. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y los resultados de los pacientes muy ancianos con neumonía por aspiración (NA) y su comparación con los pacientes con neumonía no aspirativa (NNA).

Material y métodos. En este estudio de cohorte prospectivo, se analizaron los pacientes ancianos (≥ 80 años de edad) con neumonía ingresados en una Sección de Medicina Interna General.

Resultados. Setenta y seis pacientes ancianos con neumonía fueron incluidos en el estudio, y 46 (60,5%) cumplieron con los criterios de NA. El aumento de los niveles de urea, creatinina y sodio y la menor tasa de filtrado glomerular fueron más comunes entre los pacientes de NA. Además, la gravedad de la neumonía medido por índice de gravedad de la neumonía (PSI) y CURB-65 fueron significativamente mayores en NA que en los pacientes NNA. La mortalidad a los 30 días de las NA (44%) fue superior al de la NNA (32%). El único predictor de mortalidad fue la elevación de sodio (odds ratio: 1,09; intervalo de confianza del 95%: 1,00 a 1,18).

Conclusiones. Octogenarios y nonagenarios con NA presentaron niveles altos de sodio, un menor tasa de filtrado glomerular bajo y una mayor gravedad de la neumonía que la NNA, así como una mortalidad ligeramente superior.

Palabras clave: neumonía, neumonía por aspiración, octogenario, nonagenarios, sodio, hipernatremia

Correspondence:
José M. Ramos, Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.
C/ Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain.
Tel. +34965933000.
E-mail: jramosrincon@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Pneumonia is a common infectious disease and causes significant morbidity and mortality especially in elderly people. Aspiration as a cause of pneumonia is common in this population, frequently related to neurologic diseases and dysphagia, health problems that increase with ageing¹. Several recent studies reveal that aspiration pneumonia (AP) has a different clinical background, greater disease severity, and poorer prognosis than patients with non-AP²⁻⁵. Hayashi et al.² have reported 100 episodes of AP in patients aged > 15 years old and compared with 114 non-AP. The aim of our study was to describe the clinical features and outcomes of very old patients with AP and comparing them with patients with non-AP.

MATERIAL AND METHODS

In this prospective cohort study, we analyzed old patients (≥ 80 years-old) with community-acquired pneumonia (CAP) and healthcare-associated pneumonia (HCAP) admitted between January 2013 and May 2014 in the Department of Internal Medicine of the Hospital General Universitario Alicante, a 780-bed, an urban teaching hospital serving a large community and referral population in Alicante, Spain. A convenience sample selected was enrolled (all patients were attended by one of the authors, JMR). Patients were followed until death or one month after diagnosis. Diagnosis of pneumonia was established by radiographic evidence of pulmonary infiltration plus acute onset of symptoms of lower respiratory tract infection. Aspiration pneumonia was defined following the criteria of Hayashi et al.² The Institutional Ethics Committee of Hospital General Universitario de Alicante approved the study protocol.

We summarized and compared characteristics of patients at admission, and clinical outcomes between AP and non-AP using the Mann Whitney U-test or chi-square test in accordance with continuous and nominal variables, respectively.

RESULTS

Seventy-six old patients with pneumonia were included in the study, and 46 (60.5%) met criteria of AP. Clinical characteristics of each group (AP / non-AP) are resumed in table 1. Patients with AP were mainly males with dementia and with high dependence level (Barthel index). Increasing levels of urea, creatinine and sodium and low estimated glomerular filtrate rate were more common among AP patients. In addition, severity of pneumonia scored by pneumonia severity index (PSI) and CURB-65 score were significantly greater in AP than in non-AP patients.

The 30-days mortality in AP was 44% (IC 95%: 30.9-58.2%), quite higher than in non-AP 32% (IC 95%: 18.5-49.8) ($p=0.12$). Patients with AP required longer hospital stay (media: 12.1 ± 7.5 vs 8.7 ± 5.6 days; $p=0.04$). Risk factors of mortality associated to pneumonia of any cause in all the studied population are presented in table 2. Mortality was associated with

severe pneumonia (PSI class V and CURB-65 ≥ 3), and higher levels of urea, creatinine, and sodium in the blood. To analyze risk factors of mortality between AP and non-AP patients, we performed a multivariate regression analysis with forced entry methods excluding AP. The only predictor of mortality was high level of sodium (OR: 1.09; 95% CI: 1.00-1.18). Odds ratio of severe pneumonia defined as PSI class V was: 4.06 (CI95%: 0.88-18.5). When, we included AP in the multivariate model, high level of sodium remained as the only factor associated to mortality (OR: 1.10; 95% CI: 1.04-1.19).

DISCUSSION

This study shows that AP have different outcomes, prognosis and mortality rates than non-AP in octogenarians and nonagenarians patients with pneumonia who required hospital admission. Mortality of AP was higher than non-AP but not significantly, probably because the sample size studies was small. The mortality of pneumonia was associated with higher level of sodium in the blood in these patients and after including AP in the equation, the levels of sodium showed a higher association to mortality. Sodium is important factor associated with the mortality in elderly by itself as has seen in this study⁶.

In conclusion, AP in octogenarian and nonagenarians patients has different outcomes than non-AP with slightly higher mortality. Sodium serum levels superior to normal values are associated to mortality in this subset of patients, so this fact has to be in account in the treatment of these patients.

REFERENCES

1. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2:3-16.
2. Hayashi M, Iwasaki T, Yamazaki Y, Takayasu H, Tateno H, Tazawa S, et al. Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia compared with non-aspiration pneumonia: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother* 2014;20:436-42.
3. Komiya K, Ishii H, Umeki K, Mizunoe S, Okada F, Johkoh T, et al. Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a multicenter retrospective cohort study. *Respirology* 2013;18:514-21.
4. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa, Matsue K, et al. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:577e9.
5. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguier R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1659-65.
6. Shah MK, Workeneh B, Taffet GE. Hyponatremia in the geriatric population. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1987-92.

Variables	Aspiration pneumonia	Non-aspiration pneumonia	P-value
No. of patients	45 (59.2)	31 (40.8)	
Sex, male	28 (71.8)	11 (28.2)	0.021
Octogenarians	38 (62.3)	23 (37.7)	0.272
Nonagenarians	7 (46.7)	8 (53.3)	0.272
CAP	35 (55.6)	28 (44.4)	0.151
HCAP	10 (76.9)	3 (23.1)	
Comorbidity			
Dementia	33 (100)	0 (0)	< 0.001
COPD	13 (28.9)	5 (15.2)	0.152
Congestive heart failure	29 (60.4)	19 (39.6)	0.020
Chronic kidney disease	22 (75.9)	7 (24.1)	0.020
Diabetes mellitus	16 (53.3)	14 (46.7)	0.413
Charlson comorbidity index, mean \pm SD	6.7 \pm 3.2	5.8 \pm 3.1	0.221
Charlson comorbidity index			0.950
0-2	6 (60)	4 (40)	
\geq 3	39 (59.1)	27 (40.9)	
Barthel index, mean \pm SD	14 \pm 23	59 \pm 32	<0.001
Barthel index			<0.001
0-20 points (severe dependence)	40 (74.1)	14 (25.9)	
>20 points	2 (14.3)	12 (85.7)	
PSI score, mean \pm SD	150 \pm 31	133 \pm 33	0.035
PSI classification			<0.02
Class III-IV	15 (44.1)	19 (55.9)	
Class V	30 (71.4)	12 (28.6)	
CURB-65 score, mean \pm SD	3.2 \pm 0.7	2.4 \pm 0.8	<0.001
CURB-65 score			< 0.001
1-2	8 (28.6)	20 (71.4)	
\geq 3 (Severe pneumonia)	37 (77.1)	11 (22.9)	
White blood cell/ml, mean \pm SD	15,132 \pm 7,169	13,888 \pm 6,525	0.451
Urea, mg/dl, mean \pm SD	97.8 \pm 51.2	66.4 \pm 48.	0.002
Creatinine, mg/dl, mean \pm SD	1.72 \pm 0.91	1.33 \pm 0.89	0.050
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ² , mean \pm SD	48.0 \pm 28.2	63.1 \pm 35.6	0.022
Sodium, mEq/l, mean \pm SD	142.2 \pm 10.1	135.7 \pm 5.64	0.001
C-reactive protein, mg/dl, mean \pm SD	17 \pm 12.1	16.3 \pm 12.4	0.813

CAP: community-acquired pneumonia, HCAP: healthcare-associated pneumonia, PSI: pneumonia severity index, SD: standard deviation. Data are presented as no. (%) unless specified.

	Non-survivors (n=30)	Survivors (n=46)	P-value	Non-Including aspiration pneumonia		Including aspiration pneumonia	
				OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
PSI class V	25 (83.3)	17 (37)	<0.001	4.06 (0.88 – 18.5)	0.071	3.67 (0.69-19.33)	0.122
CURB-65, ≥ 3 (Severe pneumonia)	27 (90)	21 (45.7)	<0.001	2.41 (0.45 – 12.7)	0.301	2.73 (0.54-25.8)	0.181
Urea, mg/dl, mean \pm SD	109.6 \pm 59.5	65.9 \pm 32.2	0.001	1.00 (0.98-1.30)	0.361	1.01 (0.99-1.03)	0.271
Creatinine, mg/dl, mean \pm SD	1.87 \pm 1.04	1.34 \pm 0.75	0.007	1.03 (0.734-3.08)	0.961	0.98 (0.32-2.98)	0.971
Sodium, mEq/l, mean \pm SD	144.4 \pm 10.8	136 \pm 6.0	0.002	1.09 (1.00-1.18)	0.035	1.10 (1.04-1.19)	0.023
Aspiration pneumonia	20 (66.7)	25 (54.3)	0.281	-	.	3.43 (0.79-14.70)	0.092

PSI: pneumonia severity index, SD: standard deviation; OR: Odds Ratio; 95% of CI: 95% of confidence intervals
Data are presented as no. (%) unless specified.

Original breve

M^a Fátima López-Fabal
José Luis Gómez-Garcés

Seroprevalencia del virus de la hepatitis E en pacientes con hepatitis C y/o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

RESUMEN

Introducción. La hepatitis E (VHE) puede causar infección crónica y cirrosis. Los datos de seroprevalencia de IgG anti-VHE en los pacientes infectados con el VIH o con enfermedades hepáticas crónicas son escasos.

Métodos. Para documentar la seroprevalencia de infección por VHE en pacientes VIH o con enfermedad hepática crónica, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en muestras de suero de 625 pacientes: 200 infectados por VIH, 200 infectados con VHC, 25 coinfectados por el VIH y el VHC y 200 controles sanos. Los anticuerpos anti-VHE IgG se determinaron en muestras de suero por un inmunoensayo comercial (EIA) y todas las muestras positivas se estudió la presencia de anticuerpos anti-VHE IgM (VHE IgM 3.0; DiaSorin, Turín, Italia). Las muestras con anticuerpos IgM VHE se examinaron para VHE ARN por reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados. Los anticuerpos IgG anti-VHE fueron reactivos en 25 (12,5%) de los 200 pacientes infectados por el VIH, en 47 de los 200 pacientes infectados por el VHC (23,5%), 10 de los 25 del grupo de coinfectados VIH-VHC (40%) y 24 de los 200 controles sanos (12%). Según EIA anti-VHE IgM, 11 pacientes podrían ser considerados como casos de hepatitis E aguda pero la infección por VHE reciente fue confirmada por RT-PCR en sólo uno de ellos.

Conclusiones. La mayor seroprevalencia se ha encontrado en los pacientes coinfectados VIH-VHC. El único paciente con ARN positivo para VHE estaba coinfectado VIH-VHC.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis E; inmunodeprimidos; VIH

Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with hepatitis C and / or infected with HIV

ABSTRACT

Introduction. Hepatitis E virus (HEV) can cause chronic infection and cirrhosis. The seroprevalence data of anti-HEV IgG in the patients infected with HIV or with chronic liver disease are scarce.

Methods. To document the seroprevalence of HEV infection in HIV patients or with chronic liver disease population, a retrospective study in serum samples from 625 patients was carried on: 200 HIV infected, 200 HCV infected, 25 coinfecting by HIV and HCV and 200 healthy controls.

Anti-HEV IgG antibodies were determined in serum samples by a commercial immunoassay (EIA) and all positive samples were studied further for the presence of anti-HEV IgM antibodies (HEV IgM 3.0; DiaSorin, Turin, Italy). Positive HEV IgM antibody specimens were examined for HEV RNA by polymerase chain reaction.

Results. Anti-HEV IgG were reactive in 25 (12.5%) of the 200 HIV-infected patients, in 47 out of 200 HCV infected patients (23.5%), 10 out of 25 coinfecting HIV-HCV group (40%) and 24 out of 200 healthy controls (12%). According to EIA anti-HEV IgM, 11 patients could be considered as acute hepatitis E cases but in only one of them was confirmed recent HEV infection by RT-PCR.

Conclusions. The higher seroprevalence was found in HIV-HCV co-infected patients. The only patient with HEV RNA was HIV-HCV coinfecting.

KEYWORDS: Hepatitis E; immunosuppressed; HIV

INTRODUCCIÓN

La hepatitis E es una infección vírica causada por un virus ARN desnudo responsable de la mayoría de casos de hepatitis agudas en áreas endémicas y de considerables casos esporádicos en otras zonas geográficas¹.

Correspondencia:
M^a Fátima López-Fabal
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Móstoles
C/ Río Júcar s/n. 28935-Móstoles (Madrid)
Tfno.: 916648600 (ext. 3521)
E-mail: flopezf@salud.madrid.org

Desde un punto de vista epidemiológico se pueden distinguir dos grupos de cepas virales. Por un lado las transmitidas por vía fecal-oral, que comprenden los genotipos 1 y 2, responsables de epidemias y brotes en países tropicales y subtropicales por contaminación de aguas para el suministro alimentario y de casos importados desde estas zonas a Europa por viajeros internacionales. Y por otro, los genotipos 3 y 4 que son ubicuos e infectan a diferentes animales y al hombre, a través de contactos profesionales o mediante la ingestión de carne de estos animales².

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las correspondientes a una hepatitis aguda autolimitada, aunque se han descrito casos que relacionan la progresión a la cronicidad de la infección en transplantados de órganos sólidos y otros tipos de inmunosupresión³.

El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis E (VHE) se basa en la determinación serológica de IgG e IgM anti-VHE y la detección de ácidos nucleicos del virus⁴. Sin embargo, este diagnóstico serológico no está estandarizado y los resultados difieren significativamente de unas series a otras, dependiendo de las técnicas empleadas, la edad de los pacientes y, posiblemente, el estado inmunológico de los mismos⁵.

En España son escasos los estudios de seroprevalencia de VHE en grupos de riesgo homogéneos, entre ellos los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC)⁶.

El objetivo de este estudio fue valorar la prevalencia de IgG e IgM anti-VHE en pacientes infectados por VIH y/o VHC, comparándola con una población control sana y confirmar los resultados serológicos positivos mediante amplificación genómica para obtener un diagnóstico clínico válido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en muestras de suero de 625 pacientes que acudieron a este hospital durante el año 2014: 200 infectados por VIH en diferentes estadios de evolución y exentos de coinfección con otros virus hepatotropos, 200 infectados por VHC, 25 coinfectados por VIH y VHC y 200 controles sanos.

Se determinó la presencia de anticuerpos IgG anti-VHE en dichas muestras de suero mediante un inmunoensayo comercial (EIA) (MP Diagnóstico IgG HEV; DiaSorin, Turín, Italia),

de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En todas las muestras positivas se estudió la presencia de anticuerpos IgM anti-VHE (VHE IgM 3.0; DiaSorin, Turín, Italia).

Las muestras en las que se detectaron anticuerpos IgM VHE se examinaron para VHE-ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa.

RESULTADOS

Se encontraron anticuerpos anti-VHE IgG en 25 (12,5%) de los 200 pacientes VIH, en 47 de los 200 infectados por VHC (23,5%), en 10 de los 25 coinfectados VIH-VHC (40%) y en 24 de los 200 controles sanos (12%). Se detectaron anticuerpos IgM anti-VHE en 1 de los 25 pacientes VIH en los que se habían encontrado IgG anti-VHE. De igual forma, 4 de los 47 VHC con IgG anti-VHE, 2 de los 10 coinfectados con VIH y VHC y 4 de los 24 controles sanos con IgG anti-VHE positiva, presentaron también anticuerpos IgM anti-VHE. Solamente en un paciente coinfectado con VIH y VHC se pudo detectar la presencia de VHE circulante mediante amplificación del ARN. Estos resultados se exponen en la tabla 1.

DISCUSIÓN

En el transcurso de la infección por VHE, la presencia de IgG e IgM anti-VHE son habitualmente detectables al comienzo de la enfermedad, pero aunque los primeros se mantienen, los IgM anti-VHE declinan con rapidez, desapareciendo a los pocos meses del comienzo de la sintomatología. La detección de la viremia también se limita a los primeros estadios de la enfermedad. Si a todo lo anterior le sumamos las variaciones que pueden encontrarse dependiendo de la técnica utilizada y/o el grupo de población estudiado, el reconocimiento de la situación epidemiológica actual de la enfermedad es controvertido.

Un grupo de especial importancia, dada la tendencia observada a la cronicidad de la infección, son los sujetos con patologías previas debidas a virus hepatotropos, como ocurre con las hepatitis causadas por VHC o por VIH.

La seroprevalencia observada en poblaciones VIH es escasa y confusa, incluso en áreas geográficas próximas, oscilando entre el 1,5% en series publicadas en Francia⁷ y cerca del 10% en el Reino Unido y España⁸⁻¹⁰. Aún más, en otras series la prevalencia observada entre la población VIH positiva es más baja

	IgG anti-VHE positiva	IgM+IgG anti-VHE positiva	ARN-VHE positiva
Pacientes infectados por VIH (N= 200)	25 (12,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Pacientes infectados por VHC (N=200)	47 (23,5%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)
Pacientes coinfectados VIH-VHC (N=25)	10 (40,0%)	2 (8,0%)	1 (50,0%)
Población sana (N=200)	24 (12,0%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)

que la obtenida entre la población general⁸. En nuestra serie el número de pacientes VIH con IgG o IgM anti-VHE positivos es bajo y además es superponible al encontrado en el grupo control (12,5% vs. 12% y 0,5% vs. 2%), por lo que no parece que la infección por VIH deba considerarse un factor de riesgo para la adquisición de VHE, teniendo en cuenta además, que en ninguno de los pacientes serológicamente positivos para VHE se pudo objetivar la presencia de ARN viral circulante.

Por el contrario, en aquellos pacientes infectados por VHC los porcentajes de IgG anti-VHE sí estuvieron claramente más elevados que los de la población general, incluyendo los del grupo de coinfectados por VIH y VHC, entre los se pudo objetivar la presencia de ARN-VHC en uno de ellos. En este grupo la franja de edad está entre los 47 y los 54 años mientras que en los mono infectados se sitúa entre los 22 y los 79 años. No se observaron diferencias de seroprevalencia en cuanto al sexo.

Las conclusiones del estudio indican, por tanto, que la infección por VIH no se corresponde con una mayor posibilidad de coinfectarse con VHE, mientras que resulta llamativa la alta seroprevalencia encontrada en pacientes coinfectados VIH-VHC. Además, el único paciente con ARN positivo para VHE y estaba coinfectado VIH-VHC. Estas conclusiones necesitan matizaciones por el bajo número de resultados positivos y, además por las limitaciones inherentes a las desviaciones técnicas que en la actualidad condicionan el diagnóstico clínico y epidemiológico de esta infección.

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

- Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodríguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Medicine* 2012; 13, 379-383.
- Daković O, Jemeršić L, Brnić D, Pandak N, Mikulić R, Begovac J, et al. Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIV-infected patients in Croatia: is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:2231-6.
- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterol* 2011; 140:1481-1489.
- Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:399.
- Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, González AL, Galán JC, Moreno A and Pérez-Gracia MT. Patients Infected With HIV Are At High-Risk for Hepatitis E Virus Infection in Spain. *J Med Virol* 2014; 86:71-74.
- Echevarría M, Fogeda M and Avellón A. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 281-286.
- Maylin S, Stephan R, Molina JM, Peraldi MN, Scieux C, Nicand E, et al. Prevalence of antibodies and RNA genome of hepatitis E virus in a cohort of French immunocompromised. *J Clin Virol* 2012; 53:346-9.
- Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012; 13:83-8.
- Riveiro-Barciela M, Buti M, Homs M, Campos-Varela I, Cantarell C, Cespo M, et al. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS One* 2014; 9:e103028.
- Rivero-Juarez A, Martinez-Dueñas L, Martinez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Grdon A, et al. Absence of occult Hepatitis E virus infection among HIV immunosuppressed patients. *J Infect* 2015; 70:680-3.

Roberto Collado¹
Juan Emilio Losa²
Elena Alba Álvaro¹
Piedad Toro¹
Leonor Moreno²
Montserrat Pérez¹

Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. La monitorización del consumo de antimicrobianos en los hospitales es una medida necesaria. Los indicadores habituales no reflejan claramente la presión del antimicrobiano sobre el paciente. El objetivo es evaluar dos métodos de consumo basados en las DDD, por estancia y por alta, antes y después de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA).

Material y métodos. Estudio comparativo del consumo de antimicrobianos en seguimiento por un PROA utilizando las DDD/100 estancias y altas.

Resultados. Las estancias se mantuvieron estables y las altas incrementaron ligeramente. El consumo de los antibacterianos disminuyó por estancias y por altas: 2,5% versus 3,8%. El consumo de antifúngicos disminuyó más del 50%.

Conclusiones. En un contexto de reducción de estancia media, la disminución del consumo de antimicrobianos en seguimiento por un PROA se produce a expensas de disminuir los pacientes en tratamiento, mientras que aquellos que se incrementan se producen a expensas de una mayor duración.

Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program

ABSTRACT

Introduction. Monitoring antimicrobial consumption in hospitals is a necessary measure. The indicators commonly employed do not clearly reflect the antibiotic selection pressure. The objective of this study is to evaluate two different methods that analyze antimicrobial consumption based on DDD, per stay and per discharge, before and after the implementation an antimicrobial stewardship program.

Material and methods. Comparative pre-post study of antimicrobial consumption with the implementation of an antimicrobial stewardship program using DDD per 100 bed-days and DDD per 100 discharges as indicators.

Results. Hospital bed days remained stable and discharges increased slightly along the period of study Antibiotic consumption in DDD per 100 bed-days decreased by 2.5% versus 3.8% when expressed as DDD per 100 discharges. Antifungal consumption decreased by more than 50%.

Conclusions. When average hospital stay decreases, reductions in the consumption of antimicrobials with an antimicrobial stewardship program system occur at the expense of reducing the number of patients receiving treatment, while increases occur due to longer durations of treatment.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son un grupo de fármacos con un elevado porcentaje de utilización y con unas características especiales que les hacen distintos al resto. Han demostrado reducir la morbi-mortalidad y aunque se consideran fármacos seguros, no están exentos de reacciones adversas. Además pueden influir en la aparición y diseminación de resistencias, y su uso inadecuado se asocia a un incremento del gasto al prolongar las estancias hospitalarias^{1,2}.

Correspondencia:
Roberto Collado Borrell
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Calle de Budapest 1. 28922, Alcorcón, Madrid.
Tfno.: 678 239 017
E-mail: roberto.collado@salud.madrid.org

Los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) se presentan como la principal herramienta para optimizar su uso en los hospitales. Están diseñados con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos, evitar la aparición y diseminación de resistencias y garantizar una terapia coste-efectiva¹. Entre sus funciones estratégicas de vigilancia de uso, figura la monitorización del consumo de antimicrobianos¹.

Una forma común de expresar el consumo de antimicrobianos es la dosis diaria definida (DDD). La DDD es la dosis media diaria de mantenimiento de un fármaco cuando se utiliza para su principal indicación. Permite comparar diferentes centros entre sí y analizar las tendencias de consumo de un hospital en el tiempo^{1,3-5}. El indicador principal para llevar a cabo esta monitorización y poder conocer la presión ó exposición de los antimicrobianos en el medio hospitalario es la DDD por cada 100 estancias⁶. Sin embargo, dicha unidad de medida no refleja claramente la presión del antibiótico sobre el paciente, puesto que no aporta información sobre el número y proporción de pacientes expuestos al mismo^{3,4}. Además, es sensible a los cambios en los resultados de los indicadores hospitalarios. Asimismo, debido a que la duración de la estancia hospitalaria depende tanto de la complejidad de la casuística atendida como de la eficiencia en la gestión del hospital, se genera cierta dificultad para realizar comparaciones entre hospitales de distinto nivel o con resultados de indicadores distintos.

Para facilitar la interpretación de las comparaciones y analizar las tendencias en el consumo de antimicrobianos, dicha información debería ser complementada con otras unidades de medida que indiquen la población expuesta. Publicaciones recientes recomiendan complementar esta medida de consumo con las DDD por cada 100 altas o ingresos puesto que son más representativos del consumo de antimicrobianos^{3,4,7}.

El objetivo del presente estudio es evaluar dos métodos de consumo de antimicrobianos basados en el concepto de DDD, antes y después de la implementación de un PROA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio comparativo, retrospectivo, del consumo de antimicrobianos determinados por el grupo de especialistas del PROA de un Hospital Universitario de segundo nivel durante el período comprendido entre abril 2012-2013 y abril 2013-2014. Se consideró como punto de partida el mes de abril de 2012 por un cambio en el área de referencia del hospital, lo cual conllevó a una pérdida de población con una mayor tasa de microorganismos resistentes pudiendo interferir en los resultados y el mismo período de 2013, fecha en la cual se implementó el PROA. El hospital tiene una dotación de 409 camas instaladas para una población de 166.338 habitantes.

Para el estudio se consideraron los antimicrobianos objeto de seguimiento del PROA: antibacterianos (amoxicilina-clavulánico (iv), piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, ciprofloxacino (iv), levofloxacino (iv), imipenem, meropenem, ertapenem, daptomicina, linezolid

(iv y oral), tigeciclina) y antifúngicos (anfotericina B liposomal, caspofungina, micafungina y anidulafungina). Se seleccionaron estos antimicrobianos y vías de administración porque entre los principales objetivos del PROA están el desescalado (o reducción de espectro), la secuenciación de la terapia iv a oral, la reducción de la duración de los tratamientos y en algunos casos la indicación. El listado de consumo se obtuvo a través del módulo de gestión económica del Servicio de Farmacia (Farmatools®). No se tuvieron en cuenta los consumos de las unidades que no generan estancias, como Urgencias, Consultas Externas, Hospital de Día y Área de Dispensación a Pacientes Externos. Por la propia definición de DDD se excluyeron las áreas de Pediatría y Neonatología. Para la extracción de los datos se diseñó una base de datos en Excel® donde se registraron las características del consumo de los antimicrobianos: grupo funcional homogéneo (GFH), antimicrobiano, grupo terapéutico y consumo en unidades.

Posteriormente se calcularon las DDD/100 estancias y DDD/100 altas a partir de la siguiente fórmula: consumo antimicrobiano (gramos) durante el período de tiempo seleccionado x 100/DDD x el número de estancias (o altas) durante el período de tiempo seleccionado. Los consumos en gramos se obtuvieron multiplicando los gramos de la forma farmacéutica por el consumo en unidades. Las estancias y las altas fueron proporcionadas por el Servicio de Contabilidad Analítica. Para obtener las DDD de cada antimicrobiano se utilizó la clasificación de la OMS⁸.

Finalmente, se procedió al análisis comparativo del consumo entre las DDD/100 estancias y DDD/100 altas, individualmente y por grupo terapéutico, con el fin de evaluar las diferencias existentes.

RESULTADOS

Durante los dos períodos de estudio, las estancias en el hospital se mantuvieron estables, aumentando de 97.915 entre abril 2012-2013 a 98.667 entre abril 2013-2014 (0,77%). Las altas incrementaron ligeramente, pasando de 15.191 a 15.522 (2,18%).

El consumo de todos los antibacterianos objeto de estudio del PROA disminuyó tanto por estancias como por altas, pasando de 36,62 a 35,72 DDD/100 estancias (-2,5%) y de 236,02 a 227,03 DDD/100 altas respectivamente (-3,8%). Asimismo, el consumo de todos los antifúngicos disminuyó más de la mitad, pasando de 1,97 a 0,93 DDD/100 estancias (-52,7%) y de 12,7 a 5,93 DDD/100 altas respectivamente (-53,3%).

Antibacterianos. En la tabla 1 se recogen los cambios individuales en el uso de antibacterianos en función de DDD/100 estancias y DDD/100 altas en el período de estudio.

Los antibacterianos que más disminuyeron su consumo fueron doripenem con una disminución del 60,14% en las DDD/100 estancias, seguido de imipenem-cilastatina con una disminución del 30,15%, ciprofloxacino 20,4%, ertapenem 19,39%, tigeciclina 11,84% y cefepima con una disminución del 9,6%. Todos ellos siguieron la misma tendencia en las DDD/100 altas, siendo mayor el descenso en las altas que en estancias.

Tabla 1 Cambios en el uso de antibacterianos en función de DDD/100 estancias y DDD/100 altas en el período de estudio (abril 2012-2013 y abril 2013-2014).

Antibiótico	DDD/100	DDD/100	Δ estancias	DDD/100	DDD/100	Δ altas
	Estancias	Estancias		Altas	Altas	
	2012	2013		2012	2013	
Amoxicilina-clavulánico (iv)	6,87	6,84	-0,5%	44,30	43,49	-1,8%
Piperacilina-Tazobactam	5,44	5,66	3,9%	35,09	35,95	2,5%
Cefalosporinas	7,33	7,20	-1,9%	47,27	45,75	-3,2%
Cefepima	2,00	1,81	-9,6%	12,90	11,50	-10,9%
Cefotaxima	0,18	0,19	3,5%	1,16	1,19	2,0%
Ceftazidima	0,23	0,27	14,1%	1,50	1,69	12,5%
Ceftriaxona	4,92	4,94	0,3%	31,71	31,37	-1,1%
Quinolonas	6,24	5,63	-9,9%	40,24	35,76	-11,1%
Ciprofloxacino (iv)	4,27	3,40	-20,4%	27,53	21,62	-21,5%
Levofloxacino (iv)	1,97	2,23	12,9%	12,70	14,15	11,4%
Carbapenemas	9,09	8,04	-11,5%	58,57	51,12	-12,7%
Doripenem	0,04	0,02	-60,1%	0,26	0,10	-60,7%
Ertapenem	1,93	1,55	-19,4%	12,42	9,87	-20,5%
Imipenem-cilastatina	3,01	2,10	-30,2%	19,37	13,34	-31,1%
Meropenem	4,12	4,37	6,3%	26,53	27,81	4,8%
Daptomicina	0,33	1,07	225,0%	2,13	6,82	220,6%
Linezolid	0,99	1,00	1,2%	6,36	6,35	-0,2%
Linezolid iv	0,79	0,56	-28,7%	5,09	3,58	-29,7%
Linezolid oral	0,20	0,44	120,8%	1,27	2,77	117,7%
Tigeciclina	0,32	0,28	-11,8%	2,06	1,79	-13,1%
Consumo total	36,62	35,72	-2,5%	236,02	227,03	-3,8%

Por otro lado, el antibiótico que más incrementó su consumo fue daptomicina con un incremento del 225,05% en las DDD/100 estancias, seguido de ceftazidima con un 14,11% y levofloxacino con un 12,92%. Estos resultados siguieron la misma tendencia en las DDD/100 altas, siendo siempre mayor en estancias que en altas.

Respecto al resto de antibacterianos, el consumo según ambas unidades de medida siguió la misma línea excepto en ceftriaxona y linezolid. En ambos antibacterianos se produjo un incremento ligero en las DDD/100 estancias y una leve disminución en las DDD/100 altas. Sin embargo, las presentaciones oral e iv de linezolid siguieron la misma tendencia, con una disminución en la presentación iv y un incremento en la oral.

En función de los grupos terapéuticos, se observó una disminución tanto de las DDD/100 estancias como por altas de los carbapenemas, quinolonas y cefalosporinas. Analizándolos individualmente, la evolución de las cefalosporinas no siguió la misma tendencia, produciéndose una disminución de cefepima (cefalosporina de 4ª generación) y un aumento de las de 3ª generación. Del mismo modo, en las quinolonas por vía IV,

la evolución no mostró la misma tendencia, produciéndose una disminución de ciprofloxacino y un aumento de levofloxacino. En cuanto a los carbapenemas, se produjo un descenso de imipenem y ertapenem y un aumento de meropenem.

Antifúngicos. En la tabla 2 se recogen los cambios individuales en el uso de antifúngicos en función de DDD/100 estancias y DDD/100 altas en el período de estudio.

El antifúngico que más disminuyó fue la anfotericina B liposomal (64,3% en DDD/100 estancias y 64,7% en DDD/100 altas), siendo micafungina el único que incrementó. En ambas unidades de medida la tendencia fue la misma, aumentando o disminuyendo a la vez.

DISCUSIÓN

La monitorización del consumo de antimicrobianos en el medio hospitalario es una medida necesaria tanto para optimizar el gasto, como para desarrollar estrategias que eviten la aparición y diseminación de las resistencias^{5,7}. Por otra par-

Tabla 2 Cambios en el uso de antifúngicos en función de DDD/100 estancias y DDD/100 altas en el período de estudio (abril 2012–2013 y abril 2013–2014).

Antifúngico	DDD/100 Estancias	DDD/100 Estancias	Δ estancias	DDD/100 Altas	DDD/100 Altas	Δ altas
	2012	2013		2012	2013	
Anfotericina B liposomal	1,56	0,56	-64,3%	10,02	3,53	-64,7%
Anidulafungina	0,22	0,20	-8,5%	1,44	1,29	-9,8%
Casporfungina	0,15	0,10	-34,5%	0,97	0,63	-35,4%
Micafungina	0,04	0,07	76,7%	0,27	0,47	74,3%
Consumo total	1,97	0,93	-52,7%	12,70	5,93	-53,3%

te, permite realizar comparaciones entre diferentes centros y cuantificar la presión sobre los microorganismos^{1,5}.

Para analizar las tendencias de consumo dentro de un mismo hospital y entre distintos hospitales adquiere gran importancia la utilización de otro parámetro de consumo que complemente la información proporcionada únicamente por las DDD/100 estancias^{4,7}. En la práctica diaria existen diferentes unidades de medida que dependiendo del denominador empleado indican las tendencias de consumo^{3,4,9}. No obstante, a nivel nacional existen pocos estudios que comparen distintos métodos^{4,7}. En el presente trabajo proponemos el uso de las DDD/100 altas como método de consumo de antimicrobianos que complemente a las DDD/100 estancias.

Las DDD/100 estancias reflejan la exposición del hospital a los antimicrobianos, mientras que las DDD/100 altas, además de evidenciar dicha exposición por paciente, ayudan a interpretar las tendencias de consumo en el tiempo puesto que muestran los cambios en la actividad del hospital^{3,4}, basándonos en la propia definición de estancia y alta descrita en el manual de definiciones estadística de centros sanitarios de atención especializada del Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁰.

En el presente estudio se objetiva que ambas unidades de consumo no siempre se correlacionan. Estas variaciones se deben a cambios en las estancias y altas durante el período de estudio. Destaca que las estancias se mantuvieron estables y las altas aumentaron ligeramente (reducción de la estancia media). En un contexto de reducción de estancia media, la reducción del consumo de los antimicrobianos sujetos a intervención de PROA se produce a expensas de disminuir el número de pacientes en tratamiento mientras que aquellos que se incrementan se producen a expensas de una mayor duración del tratamiento. Tras la implementación del PROA en abril de 2013 y después de un período de seguimiento, el análisis de datos concluye que se ha producido un ligero descenso en el consumo de antimicrobianos, disminuyendo tanto las DDD/100 estancias como por altas. Estos datos, sumados a un mantenimiento constante de la duración de la estancia y un incremento en el número de altas indican que se ha consumido una menor cantidad de antimicrobianos y que se han tratado a más pacientes con la misma cantidad de antimicrobiano.

Este descenso se debe fundamentalmente a los carbapenemas y quinolonas, antibacterianos de gran espectro de acción, lo cual podría ser beneficioso, entre otras razones, por disminuir la selección de microorganismos resistentes.

Respecto a ceftriaxona y linezolid, en los que las unidades de medida no muestran el mismo patrón de evolución, se observa que en el caso de ceftriaxona el consumo por DDD/100 estancias se mantuvo constante mientras que las DDD/100 altas disminuyeron. Estos datos parecen indicar que los pacientes utilizaron menos ceftriaxona. Además, debido al ligero incremento de ingresos, su utilización en el hospital se mantuvo constante. Por otro lado, en el caso de linezolid, al incrementarse levemente las DDD/100 estancias y mantenerse constante las DDD/100 altas, se objetivó una menor duración del tratamiento. En este contexto, se puede conducir a una menor selección de microorganismos resistentes. Asimismo, en el caso de linezolid, se observa que gracias al PROA se incrementó la terapia secuencial, disminuyendo la administración intravenosa en detrimento de la oral, lo cual redundó en un efecto beneficioso para disminuir la duración de la estancia hospitalaria.

Entre las limitaciones del presente trabajo podemos resaltar el carácter descriptivo del estudio que únicamente presenta las diferencias cuantitativas, así como la falta de consideración de las presentaciones orales, lo que hubiera permitido analizar el efecto del PROA en la terapia secuencial.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir que las DDD/100 altas se presentan como una herramienta complementaria básica para monitorizar el consumo de los antimicrobianos, conocer mejor la población expuesta y poder evaluar las tendencias de consumo dentro de un mismo hospital y entre distintos hospitales, lo que dará lugar a intervenciones que promuevan el uso racional y seguro de los antimicrobianos. Destaca la importancia de implementar esta medida de consumo de antimicrobianos de forma rutinaria en los hospitales.

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. Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(1):22.e1-22.e23.
2. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):638-656.
3. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):805-808.
4. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008;36(6):549-559.
5. Ruef C. What's the best way to measure antibiotic use in hospitals? *Infection* 2006;34(2):53-54.
6. Bolufer A TC. Estudio de la utilización de antibióticos de un hospital comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp* 2004;28(6):410-418.
7. 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 Suppl 4:16-24.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. About the ATC/DDD system. Available at: <http://bit.ly/1jENsrF>. Accessed February, 2015.
9. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006;34(2):91-94.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Manual de definiciones estadística de centros sanitarios de atención especializada c1 con internamiento. Available at: <http://bit.ly/1brdPcO>. Accessed February, 2015.

Carta al Director

José M^a Eiros¹
Marta Domínguez-Gil²
José L Pellicer²

Celulitis por *Neisseria weaveri* tras mordedura de perro

¹Área de Microbiología, Facultad de Medicina de Valladolid

²Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Sr. Editor: el progresivo aumento de los animales de compañía es un hecho constatado en nuestro medio. Ello conlleva de una parte la posibilidad de transmisión de enfermedades zoonóticas y de otra los riesgos derivados de su potencial agresión. Si bien las infecciones por mordedura de animal no son infrecuentes, algunos de los microorganismos implicados son excepcionales. La convivencia y proximidad de los caninos permiten acumular conocimiento en la atención a las mordeduras por estos animales¹⁻⁴. Existen series consolidadas que reflejan la experiencia en la documentación etiológica de estos cuadros⁵⁻⁷.

Ilustramos un cuadro de infección por *Neisseria weaveri* tras mordedura de perro. Presentamos el caso de un varón de 68 años que acudió al Servicio de Urgencias por herida inciso contusa en una mano y que refería el antecedente de mordedura de un perro doméstico del que aseguraba estar correctamente vacunado. En la exploración, el paciente presentaba heridas inciso contusas a nivel zona interdigital de la mano izquierda, entre primer y segundo dedo en cara dorsal, profundas, limpias, sin residuos ni bordes y con movilidad y sensibilidad conservadas. En las radiografías convencionales no se observaban lesiones óseas agudas, si bien se objetivaba edema importante y ocupación de espacio interdigital entre las primeras falanges de los dedos pulgar e índice (figura 1). Se inició tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico de liberación prolongada (1000/62,5 mg/12h), a pesar de lo cual a las 24 horas prosperó la inflamación hacia un cuadro de celulitis de la mano y supuración de la herida que motivó su ingreso. Se procedió a



Figura 1 Radiografías posteroanterior y oblicua de la mano izquierda

la incisión de la zona fluctuante drenando un material purulento que se remitió al Laboratorio de Microbiología Clínica y se mantuvo el tratamiento antibiótico intravenoso, que se complementó con gentamicina, asistiendo a una mejoría del cuadro a la semana, por lo que fue dado de alta. Completó el tratamiento antibiótico de forma ambulatoria con amoxicilina/ácido clavulánico por vía oral durante otra semana adicional.

En las placas de cultivo aeróbico de las muestras en agar sangre (Columbia agar, Biomerieux®) y agar chocolate (Oxoid®) se objetivó un tipo de colonia mucosa, grisácea no hemolítica (figura 2), con ausencia de crecimiento en agar EMB (Eosina Azul de Metileno), catalasa positiva, oxidasa positiva, ureasa negativa con reducción de nitratos y producción de indol. En la tinción de Gram se observaron cocobacilos gram-negativos y en los sistemas de diagnóstico Vitek2® (Biomerieux) y Maldi-Tof (Vitek MS® Soria Melguizo), se identificó como *Neisseria weaveri*. El aislado mostró sensibilidad frente a penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas.

Neisseria weaveri se considera un integrante de la mi-

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



Figura 2 Crecimiento observado en las placas de agar sangre y agar chocolate de colonias de *Neisseria weaveri*.

crobiota orofaríngea⁸ de los cánidos y ha sido documentado como agente causal de diversas focalidades infecciosas en el ser humano como consecuencia de la mordedura de aquellos. No abundan sin embargo los casos comunicados en nuestro entorno y por ello contribuciones como la presente pueden ayudar al médico de asistencia comunitaria o urgente a valorar su participación como potencial agente etiológico de heridas asociadas a mordeduras animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaindl M, Grünauer J, Platzer P, Endler G, Thallinger C, Leitgeb J, et al. The management of bite wounds in children- a retrospective analysis at a level I trauma centre. *Injury* 2012; 43: 2117-21.
2. Gurunluoglu R, Glasgow M, Arton J, Bronsert M. Retrospective analysis of facial dog bite injuries at a Level I trauma center in the Denver metro area. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 1294-300.
3. Matthias J, Templin M, Jordan MM, Stanek D. Cause, Setting and Ownership Analysis of Dog Bites in Bay County, Florida from 2009 to 2010. *Zoonoses Public Health* 2014; 62: 38-43.
4. Esposito S, Picciolli I, Semino M, Principi N. Dog and cat bite-associated infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 971-6.
5. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:85-92.
6. Goldstein EJ. Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis* 1992 ;14: 633-8.
7. Dire DJ, Hogan DE, Riggs MW. A prospective evaluation of risk factors for infections from dog-bite wounds. *Acad Emerg Med* 1994; 1: 258-66.
8. Holmes B, Costas M, On SLW, VanDamme P, Falsen E, Kersters K. *Neisseria weaveri* sp. nov. (formerly CDC group M-5), from dog bite wounds of humans. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 687-93.

Carta al Director

Adriana Hernández-Belmonte¹
Francisco Amorós-Martínez²
Pedro L. Fernández-García³
Vicente Navarro-López^{1,4}

Úlcera gástrica por citomegalovirus en paciente con Linfoma no Hodgkin

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche.

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche.

³Servicio de Hematología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche.

⁴Facultad de Medicina. Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).

Sr. Editor: la infección sistémica por citomegalovirus (CMV) tiene una elevada prevalencia en pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento con inmunosupresores. Aunque el cuadro clínico puede ser muy variado, predomina la afectación del tracto gastrointestinal como la diarrea, fiebre, dolor abdominal y sangrado digestivo. Si se realiza una revisión de la literatura sobre úlceras de localización gástrica observamos que es excepcional el CMV como origen de ésta, tal como aconteció en el caso que presentamos.

Paciente varón de 62 años diagnosticado 4 meses antes de un Linfoma no Hodgkin (LNH) difuso de células grandes B estadio IV, con afectación de antro y piloro gástrico. El enfermo recibió quimioterapia (QT) con ciclo de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab. Además recibió profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y aciclovir. La respuesta clínica fue rápidamente favorable confirmando mediante PET-TAC una respuesta metabólica tras tres ciclos de QT.

A los 3 meses del inicio del tratamiento y estando ya asintomático, el enfermo refiere nuevamente sintomatología marcada de dispepsia, reflujo gastro-esofágico y vómitos por estómago de retención, datos similares a los que motivaron el estudio inicial. Se realizó una nueva gastroscopia que mostró la existencia de una lesión ulcerada en antro con afectación pilórica que condicionaba una estenosis. Por este motivo se colocó una endoprótesis y se tomó biopsia de la úlcera. El estudio anatomopatológico de esta muestra evidenció la existencia de aislados núcleos celulares positivos para tinción inmunohistoquímica con citomegalovirus (CMV), sin cambios histológicos de malignidad y negatividad para CKAE1AE3, CD45, CD20, CD3, CD19, CD79 (figura 1). Con estos datos altamente sugestivos de infección de úlcera gástrica por CMV, se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso (iv) a dosis de 5mg/Kg/12h con excelente respuesta clínica y mejoría de los síntomas digestivos. Tras 1 semana de tratamiento iv se decidió continuar

con valganciclovir a dosis de 900mg/12h vía oral hasta completar 21 días de tratamiento. A los 3 meses del tratamiento se comprobó la negatividad de CMV en una nueva muestra de biopsia gástrica y por técnicas de biología molecular (PCR negativa) en sangre. Tras finalizar el tratamiento citostático el paciente sigue en remisión completa después de 9 meses de seguimiento, sin sintomatología digestiva y en tratamiento de mantenimiento con rituximab bimensual junto a profilaxis frente a CMV con valganciclovir a dosis de 450mg/12h con excelente tolerancia.

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países en vías de desarrollo donde el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados¹. En individuos inmunocompetentes la infección primaria suele ser asintomática, cursar con un cuadro leve, o causar un síndrome mononucleósico. Tras esta fase inicial el virus suele quedar latente en monocitos de diferentes órganos y tejidos durante años. Por ello CMV es uno de los agentes infecciosos más comunes en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes con trasplante de órgano

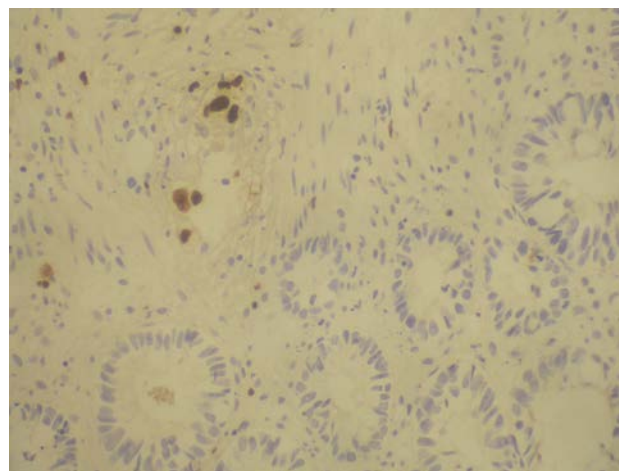


Figura 1 Presencia de aislados núcleos celulares positivos para tinción inmunohistoquímica con CMV

Correspondencia:
Vicente Navarro López
Calle Tónico Sansano Mora, Nº 14, 03293 Elche
E-mail: vnavarro@ucam.edu

sólido o recibiendo tratamiento con QT². El CMV es un virus ADN de la familia de los herpes virus, que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, sobre todo el colon. Es excepcional la infección localizada a nivel esofágico y a nivel gástrico en forma de úlcera, tal como ocurrió en nuestro caso. La clínica más frecuente cuando existe afectación intestinal es la diarrea, fiebre, sangrado gastrointestinal y dolor abdominal^{3,4}. Cuando la infección afecta al estómago, el antro es la zona más frecuentemente afectada y la clínica más habitual es la hemoatemesis y la dispepsia⁵.

El caso que presentamos fue diagnosticado meses antes de un LNH gástrico, enfermedad que algunos autores han asociado a la infección por CMV. Además el tratamiento citostático asociado a rituximab se ha relacionado también con un incremento de las infecciones por CMV en pacientes con neoplasias hematológicas^{6,7}. Entre los factores de riesgo para la infección durante el tratamiento con rituximab, nuestro paciente solo presentaba coadministración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), descartándose otros factores predisponentes como el déficit de IgM, el trasplante de órgano sólido o la coexistencia de enfermedades autoinmunes. Entre las infecciones provocada por virus, la reinfección por el virus herpes zoster es la más frecuente, seguida por la debida al CMV. Aunque la mayoría de guías clínicas únicamente establecen la profilaxis para CMV en caso de trasplantes alogénicos o en tratamientos con Alemtuzumab®, esta decisión debe de individualizarse según la situación clínica del paciente⁸. Además puede considerarse la profilaxis para CMV en poblaciones seleccionadas de alto riesgo como son los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con rituximab⁶.

En ocasiones la biopsia gástrica puede no ser diagnóstica, porque el virus suele localizarse en el tejido submucoso y es necesario que las biopsias sean lo suficientemente profundas para obtener células endoteliales y fibroblastos dentro de la lámina propia⁹. La duración óptima del tratamiento de la enfermedad por CMV debe ser individualizada y guiada por el seguimiento clínico y virológico¹⁰, en nuestro caso fueron suficientes 3 semanas para la respuesta clínica completa.

En conclusión, la presencia de una úlcera localizada a cualquier nivel del tracto gastrointestinal en un paciente inmunodeprimido y que presente una evolución tórpida, obliga a descartar un origen viral de la misma, especialmente por virus del herpes. En estos casos es necesaria la realización de una endoscopia con toma de biopsia en profundidad que abarque la submucosa, en busca de las características inclusiones intracelulares provocadas por los virus de la familia herpesvirus, dato que se documentó en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ, et al. Seropositivity and higher immunoglobulin g antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of Cancer-Norfolk cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56:1421-7.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119:924-35.
- Crespo MG, Arnal FM, Gómez M, Monserrat L, Suarez F, Rodríguez JA, et al. Cytomegalovirus colitis mimicking a colonic neoplasm or ischemic colitis 4 years after heart transplantation. *Transplantation* 1998;66:1562-65.
- Sakamoto I, Shirai T, Kamide T, Igarashi M, Koike J, Ito A, et al. Cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent individual. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:243.
- Lin WR, Su MY, Hsu CM, Ho YP, Ngan KW, Chiu CT, et al. Clinical and endoscopic features for alimentary tract cytomegalovirus disease: report of 20 cases with gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Chang Gung Med J* 2005; 28:476-84.
- Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011; 15(1):e2-16.
- Kanbayashi Y, Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Ohshiro M, Okamoto K, et al. Risk factors for infection in haematology patients treated with rituximab. *Eur J Haematol* 2009; 82(1):26-30.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prevention and treatment of cancer related infections. Version 2.2014.
- Koc B, Bircan HY, Altaner S, Cinar O, Ozcelik U, Yavuz A et al. Massive Alimentary Tract Bleeding due to cytomegalovirus Infection in an elderly patient. *Infect Dis Rep* 2014; 6:5512.
- Santos Luna F, Carratalá J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (suppl. 6):65-9.

Carta al Director

Mireya Calzada
Mercedes Roig
M. Carmen Martínez-Toldos
Manuel Segovia

Infección urinaria asociada a *Delftia acidovorans*

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia)

Sr. Editor: *Delftia acidovorans*, llamada anteriormente *Camamonas testosteroni* y *Pseudomonas acidovorans*, es un bacilo gramnegativo, móvil, aerobio y no fermentador. Tiene una amplia distribución medioambiental, encontrándose en el agua, suelos y plantas¹. *D. acidovorans* es un patógeno oportunista que puede ser responsable de infecciones tanto en pacientes inmunodeprimidos como en pacientes con un sistema inmune competente². Varios casos acerca de su participación en infecciones humanas han sido descritos en la literatura, siendo causa de celulitis, peritonitis, endocarditis, bacteriemia, meningitis y neumonía³⁻⁸. A pesar de que se trata de un microorganismo de baja virulencia³, puede plantear en algún caso un problema respecto a su tratamiento antibiótico debido a que generalmente *D. acidovorans* presenta resistencia intrínseca frente a los aminoglucósidos⁹. Actualmente son pocos los casos descritos de infección del tracto urinario (ITU) causados por este microorganismo⁹⁻¹⁰. Presentamos un caso de ITU por *D. acidovorans* en una paciente inmunocompetente.

Mujer de 72 años, que acudió a su centro de salud por síndrome miccional con disuria, poliaquiuria y tenesmo vesical. La paciente no presentaba antecedentes personales de interés, sin patología de base ni necesidad de tratamiento farmacológico crónico. Se recogió una muestra de orina para su cultivo previo al tratamiento con antibiótico. El pH de esta orina fue de 8 y su análisis microscópico relevó una discreta piuria (10-20 leucocitos/campo). La muestra de orina se sembró en medio cromogénico chromID TM CPS® (bioMérieux) y tras 24 horas de incubación a 37°C y ambiente aeróbico, en la placa se visualizó un único tipo de colonias de aspecto mucoso y grises, oxidasa positivo en recuento de >10⁵ UFC/mL. El aislado fue identificado como *Delftia acidovorans* utilizando la tecnología de espectrometría de masas Vitek®MS MALDI-TOF bioMérieux con un nivel de probabilidad del 99% y el estudio de sensibilidad fue realizada mediante sistema automatizado VITEK® (bio-

Mérieux). El aislado presentó resistencia frente a los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) y poliximinas, siendo sensible a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol. La paciente fue tratada con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante siete días, evolucionando favorablemente hasta la resolución de los síntomas. El urocultivo de control fue negativo a los siete días de finalizado el tratamiento.

D. acidovorans es una bacteria inusual y su ubicuidad dificulta determinar su patogenicidad en algunos casos. En nuestra paciente la presencia de síntomas claros de ITU, junto al aislamiento de un único microorganismo en recuento significativo, piuria y resolución del proceso tras el tratamiento antibiótico específico, fue indicador de que *D. acidovorans* podría ser el agente etiológico de la infección. La susceptibilidad antibiótica de nuestro aislado mostró un patrón de resistencia muy similar al de los otros casos descritos en la literatura⁹⁻¹⁰. Actualmente se han descrito varios casos de infección por *D. acidovorans* en pacientes inmunocompetentes. Este hecho nos hace plantear la importancia y la necesidad de identificar correctamente a los bacilos gramnegativos no fermentadores dado que su patrón de resistencias, como es en el caso de *D. acidovorans*, puede ocasionar en algún momento un problema para su tratamiento, sobre todo si el paciente precisa ingreso hospitalario.

Concluimos en la importancia de llegar a la identificación microbiológica definitiva de este grupo de microorganismos, dado su papel patógeno en procesos infecciosos, que son cada vez más frecuentes en pacientes inmunocompetentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camargo CH, Ferreira AM, Javaroni E, Rosa BA, Campagnari MF, Rodrigues G, et al. Microbiological characterization of *Delftia acidovorans* clinical isolates from patients in an intensive care unit in Brazil. *Diag Micro and Infec Dis* 2014; 80:330-3.
2. Khan S, Sistla S, Dhodapkar R, Parija SC. Fatal *Delftia acidovorans* infection in an immunocompetent patient with empyema. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2(11):923-4.

Correspondencia:
Mireya Calzada
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120, El Palmar (Murcia)
Teléfono: 968369226, 968395371
Fax: 968369025
E-mail: mireyacalzada9@gmail.com

3. Orsini J, Tam E, Hauser N, Rajayer S. Polymicrobial Bacteremia Involving *Camamonas testosteroni*. *Case Report Med* 2014; 2014: 578127.
4. T.-L. Tsui, S.-M. Tsao, K.-S. Liu et al. infection in Taiwan: reported two cases and literature review, *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44(1):67–71.
5. G. R. Cooper, E. D. Staples, K. A. Iczkowski, and C. J. Clancy. () endocarditis. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14(3),145–9.
6. S. Farshad, F. Norouzi, M. Aminshahidi, B. Heidari, and A. Alborzi, "Two cases of bacteremia due to an unusual pathogen, in Iran and a review literature" *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(6):521–5.
7. Kawamura I, Yagi T, Hatakeyama K, Ohkura T, Ohkusu K, Takahashi Y, et al. Recurrent vascular catheter-related bacteremia caused by with different antimicrobial susceptibility profiles. *J Infect Chemother* 2011; 17:111-3.
8. B. Arda, S. Aydemir, T. Yamazhan, A. Hassan, A. Tünger, and D. Serter, meningitis in a patient with recurrent cholesteatoma, "Acta Pathol Microbiol Immunol Scand" 2003; 111(4):474–6.
9. Kam S.-K, Lee W.-S, Ou T.-Y, Teng S.-O, and Chen F.-L. Bacteremia Associated with ascending urinary tract infections proved by molecular method. *J Exp Clin Med* 2012; 4(3):180-2.
10. Del Mar Ojeda-Vargas M, Suárez-Alonso A, de Los Angeles Pérez-Cervantes M, Suárez-Gil E, Monzón-Moreno C. Urinary tract infection associated with *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:443-4.

Carta al Director

Alberto Tenorio-Abreu¹
Luis A. Arroyo²
Bárbara Gómez-Alonso³

Optimización en la recuperación del estreptococo del grupo B en el cribado de mujeres embarazadas

¹UGC Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

²Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia.

³Servicio de Microbiología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Sr. Editor: el estreptococo del grupo B (EGB) está considerado como una de las bacterias principales causantes de sepsis neonatal. Aunque su incidencia es relativamente baja, su gravedad hace que se considere y elaboren documentos consenso por los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) y otras Sociedades Científicas para su cribado en mujeres embarazadas. Según las últimas recomendaciones de los CDC de 2010¹ y documento consenso actualizado en España en 2012², para el cribado del EGB, debe tomarse una muestra vaginal entre la semana 35-37 de gestación para mejorar el rendimiento en la detección de mujeres portadoras y actuar con eficacia en la profilaxis antibiótica intraparto. Para la recuperación del EGB de las muestras, se pueden utilizar caldos de enriquecimiento como el Todd Hewitt o el Lim, con o sin antibióticos que supriman parte de la flora acompañante, para posteriormente subcultivarlo en placas de agar sangre para detectar la beta hemólisis. También se utilizan con buen rendimiento medios cromógenos y medios con nutrientes que favorecen la producción de pigmentos de color naranja por los EGB como es el medio Granada. En el último documento consenso español², también se contempla la posibilidad de inocular de forma directa la torunda en el medio sólido Granada sin necesidad de utilizar caldo de enriquecimiento previo. El objetivo del presente estudio ha sido comparar el rendimiento diagnóstico del medio Granada utilizando dos técnicas de inoculación.

Se estudiaron prospectivamente 1.276 muestras vaginales procedentes de mujeres gestantes. Las muestras fueron transportadas en medio Amies. La primera técnica de inoculación, consistió en sembrar con la torunda de forma directa en el medio sólido Granada (Becton Dickinson, USA) sin utilizar caldo de enriquecimiento (técnica 1). Seguidamente en paralelo, se procedió a la segunda técnica que consistió en introducir la misma torunda utilizada previamente por la técnica 1, en un tubo con 200 µl de suero salino fisiológico y agitar en vórtex

durante 10 segundos. Estos 200 µl se inocularon en el medio sólido Granada (Becton Dickinson, USA) (técnica 2). Las placas inoculadas por ambas técnicas, se incubaron a 37°C en atmósfera anaerobia durante 48 horas. Las muestras con crecimiento de colonias de color naranja o salmón de cualquier intensidad se consideraron positivas para EGB según las instrucciones del fabricante. Para facilitar la comparación en la recuperación del inóculo, las muestras positivas se clasificaron en cinco categorías de resultados: placas con más de 100 colonias, entre 50 y 100, entre 10 y 49, entre 5 y 9, y menor de 5 colonias naranjas o positivas para EGB.

Mediante la técnica 1, 206 de 1.276 muestras (16,14%) fueron positivas. Mediante la técnica 2, 232 de 1.276 (18,18%) fueron positivas. Todas las muestras positivas detectadas mediante la técnica 1 también lo fueron por la técnica 2. Mediante esta última técnica, se detectaron además 26 positivas adicionales. En 47 de las 48 (97,9%) muestras que presentaron mediante la técnica 1 recuentos inferiores a 100 colonias/placa, con la técnica 2 se recuperaron con recuentos de más de 100 colonias/placa. 30 de las 31 (96,8%) positivas mediante la técnica 1 detectadas con inóculo ≤ 9 colonias/placa, se detectaron mediante la técnica 2 con recuentos de más de 100 colonias/placa. Sólo una muestra positiva se quedó en la misma categoría mediante ambas técnicas (<5 colonias). De las 26 positivas detectadas adicionales mediante la técnica 2, 7 (27%), 10 (38%) y 9 (35%) correspondieron a las categorías de 10-49, 5-9 y <5 colonias respectivamente. La comparación de la recuperación del inóculo mediante ambas técnicas se muestra con detalle en la tabla 1.

Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía relacionada, no se han encontrado estudios publicados que utilicen una técnica idéntica a la descrita para mejorar el rendimiento. Aunque en estudios comparativos entre siembra directa y enriquecimiento en caldo, si se muestran datos de recuperación similares al presente estudio con enriquecimiento^{3,4}. En el estudio se muestra un aumento de la recuperación del inóculo (nº de colonias) mediante la técnica 2 en todas las categorías en las que se han clasificado según el índice de recuperación. Además se han detectado 26 muestras adicionales positivas suponiendo un incremento de la prevalencia del 2,04%, y un 12,6% de

Correspondencia:
Alberto Tenorio Abreu.
UGC Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.
Ronda Exterior Norte s/n 21005 Huelva.
E-mail: albeteno@hotmail.com

Tabla 1 Comparación de la recuperación del inóculo mediante ambas técnicas.

N=1.276	Recuento T1	Recuento T2	Recuento T2 en comparación a las mismas muestras + por T1	Muestras + adicionales recuperadas por T2
Positivas	206	232	206	26 ¹
>100 colonias	158	205	205	0
50-100 colonias	5	0	0	0
10-49 colonias	12	7	0	7 ¹
5-9 colonias	10	10	0	10 ¹
<5 colonias	21	10	1 ²	9 ¹

T1: Técnica 1, T2: Técnica 2.

¹Muestras positivas mediante la técnica 2 que fueron negativas mediante la técnica 1.

²Muestra procedente del grupo <5 colonias de T1.

incremento en cuanto a positivos totales. Cabe destacar que en las categorías con inóculos pequeños de ≤ 9 colonias/placa, con la técnica 2 se recuperó un inóculo de al menos 10 veces superior que por la técnica 1 en el casi la totalidad de los casos. Las 26 muestras positivas detectadas adicionalmente mediante la técnica 2, lo fueron con recuentos inferiores a 50 colonias, demostrando así la posibilidad de que las muestras con bajos inóculos no se detectan o son difíciles de detectar mediante la técnica 1. Por todo ello, una simple agitación de la torunda en un volumen pequeño de suero salino previo a la inoculación en placa, podría ser recomendable para mejorar el rendimiento.

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-10):1-36.
2. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, Cueto Lopez M, López Sastre J, et al. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Updated Spanish recommendations 2012. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25(1):79-88.
3. Romanik M, Nowosielski K, Martirosian G, Porba R, Sioma-Markowska U. Identification of pregnant women at risk of Streptococcus group B colonisation. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(3):308-12.
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 Infect Dis* 2010; 10:285.

Fe de erratas

In the manuscript entitled "Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study" from the authors MARÍA BUTI, ALEJANDRO FRANCO, ISABEL CARMONA, JUAN JOSÉ SÁNCHEZ-RUANO, ANDREU SANSÓ, MARINA BERENGUER, LUISA GARCÍA-BUEY, MANUEL HERNÁNDEZ-GUERRA, ROSA MARÍA MORILLAS, FRANCISCO LEDESMA, RAFAEL ESTEBAN, AND THE DISHCOVERY STUDY GROUP published in the Revista Española de Quimioterapia 2015;28(3):145-153, the MARINA BERENGUER affiliation appears "Hospital Universitario La Fe, Liver Unit, (Valencia, Spain)." and must be "Hospital Universitario La Fe, Liver Unit, (Valencia, Spain) and Ciberehd (Ciberehd is partially funded by the Instituto de Salud Carlos III)"



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

