Nº. 11

Octubre 2002

Butlletí de la CIH

Butlletí Informatiu de la Comissió d´Infecció Hospitalària, Profilaxis i Política Antibiótica.

Hospital Universitari Son Dureta

Edició

Pascual Lozano i Francesc Puigventós

Comissió d´Infeccions

Dra Ana Salas
(Unitat Malalties infeccioses de Medicina Interna)

Dra Olga Hidalgo
(Medicina Preventiva)

Dr. Ricard Jordà
(Cures Intensives)

Dr. Pascual Lozano
(Angiología i Cirurgia Vascular)

DUE Teresa Berjano
(Medicina Preventiva)

Dr. José Luis Pérez
(Microbiologia)

Dr. Francesc Puigventós
(Farmàcia)

Dr. Jaume Sauleda
(Pneumologia)

Dr. Albert Pagan
(Cirurgia General i Digestiva)

Dr. J Carlos de Carlos
(Pediatria)

Dr. Antoni Alomar
(Ginecologia)

Θ Informe sobre el brote MRSA en HSD

Olga Hidalgo

Θ Tratamiento de las meningitis bacterianas agudas*

Ana Salas, Juan Carlos de Carlos, Ricard Jordá, Olga Hidalgo

Θ Tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica

Antoni Alomar

Θ Informe de evaluación: Quinupristina-Dalfopristina*

Ricard Jordá, Pedro Alomar, Francesc Puigventós, Ana Salas

* Para consultar las versiones completas del documento buscar en la página de la comisión en la Intranet de HUSD

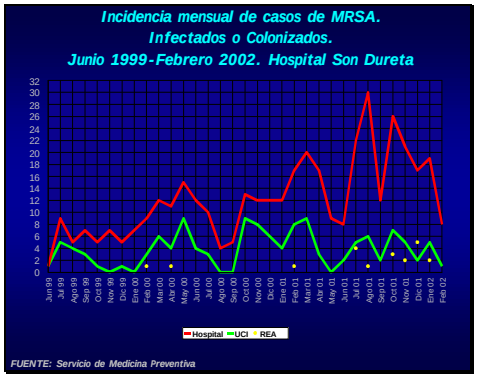
INFORME SOBRE EL BROTE MRSA EN HSD

Dra. Olga Hidalgo

Periodo de estudio: junio 99-febrero 2002. Total de casos: 402

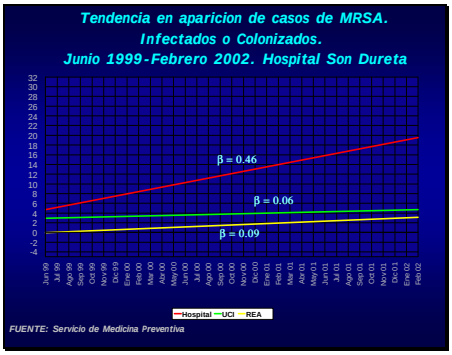
EVOLUCION:

Entre Junio-Julio del 99 comienza el brote. Tanto en la UCI como en el Hospital aumentan el número de casos. En Febrero del 2000 comienza nuevamente a subir hasta el mes de Agosto del 2000. En Febrero del 2001 vuelve a aumentar el número de casos.



TENDENCIA:

Tanto en la UCI como en el Hospital la tendencia ha ido aumentando.



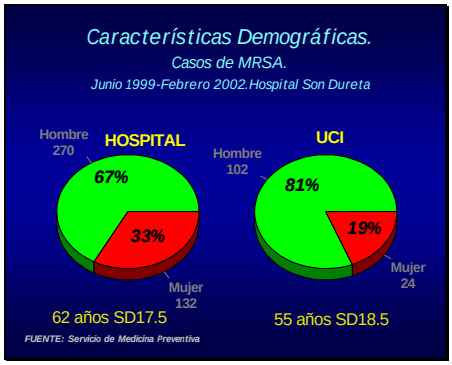
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

Hospital:

El 67% (270) son varones y el 33% (132) son mujeres. Edad media de 62 años SD 17.5.

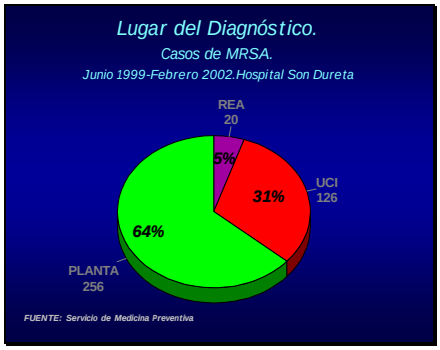
UCI:

El 81% (102) son varones y el 19% (24) son mujeres. Edad media de 55 años SD 18.5.



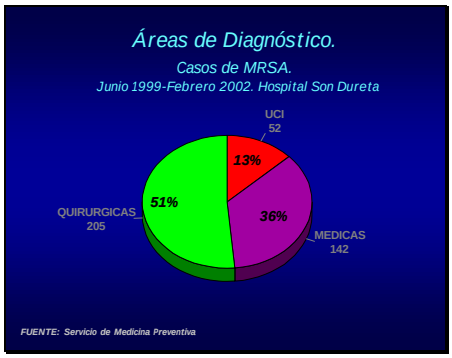
LUGAR DE DIAGNOSTICO:

- Planta, 64% (256)
- UCI, 31% (126)
- REA, 5% (20)



AREAS DIAGNOSTICO:

- Área Quirúrgica 51% (205)
- Área Médica 36% (142)
- UCI 13% (52)



AREAS DIAGNOSTICO:

Cirugía General y Digestiva	18%
Medicina Interna	13,5%
UCI	13%
Traumatología	8,0%
Neurocirugía	6,5%
Angiología y Cirugía Vascular	5,5%
Oncología	5,0%
ORL	4,5%
Neurología	4,0%
Urología	3,8%
Cardiología	3,5%
Digestivo	2,5%
Neumología	2,5%
Nefrología	2,3%
Cirugía torácica	1,8%
Cirugía Maxilofacial	1,3%

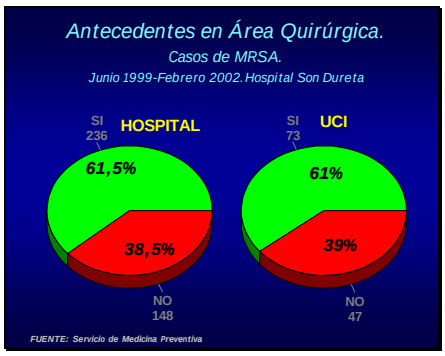
AREAS DIAGNOSTICO UCI:

Quirúrgicas	42% (53)
Médicas	17% (21)
UCI	41% (52)

ANTECEDENTES AREA QUIRURGICA:

Hospital: El 61,5% (236) habían pasado por quirófano.

UCI: El 61.5% (73).



INFECTADOS O COLONIZADOS:

Hospital: El 91.5% estaba infectado y el 8,5% colonizado.

UCI: El 90% estaban infectados y el 10% estaban colonizados.

MUESTRAS CLINICAS:

Hospital:

Esputo, 40%

Fistula-herida, 28%

Hemo-catéter, 22%

Otros, 10%

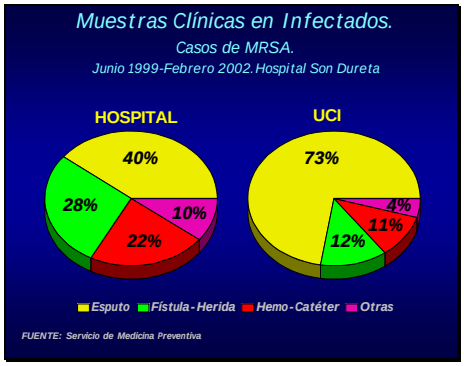
UCI:

Esputo, 73%

Fistula-herida, 12%

Hemo-catéter, 11%

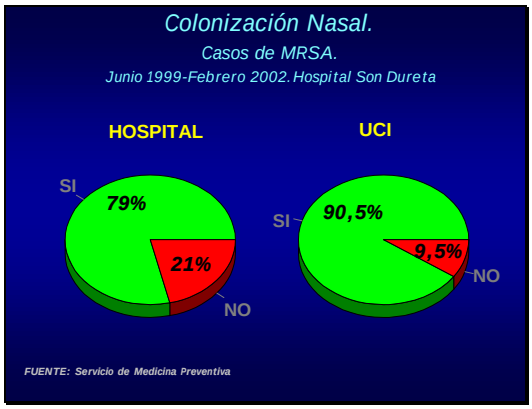
Otros,4%



COLONIZACIÓN NASAL:

Hospital: El 79% estaba colonizado y el 21% no lo estaba.

UCI: El 90.5% estaba colonizado y el 9,5% no lo estaba.



COLONIZACIÓN CUTÁNEA:

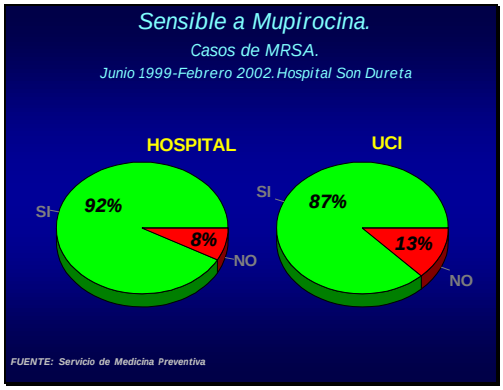
Hospital: El 42% estaba colonizado y el 58% no estaba colonizado.

UCI: El 42% estaba colonizado y el 58% no estaba colonizado.

SENSIBILIDAD A MUPIROCINA:

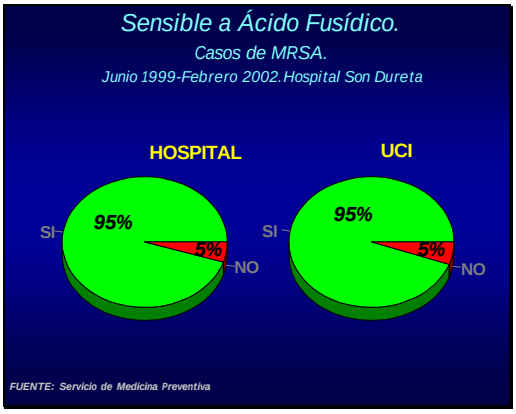
Hospital: El 92% era sensible.

UCI: El 87% era sensible.



SENSIBILIDAD AC. FUCSIDICO:

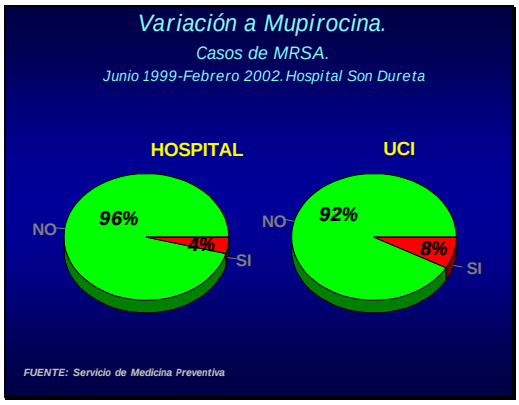
Hospital y UCI: El 95% era sensible.



VARIACIÓN MUPIROCINA:

Hospital: Se produce una variación del 4%.

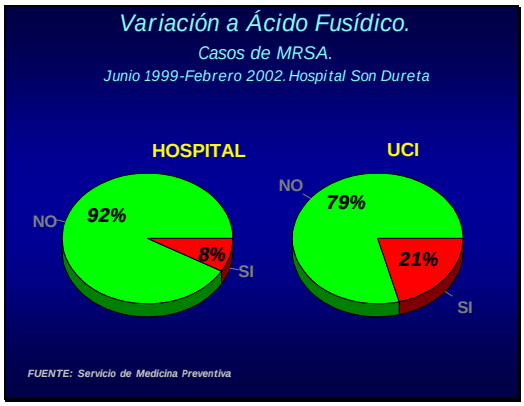
UCI: Se produce una variación del 8%.



VARIACIÓN AC. FUCSIDICO:

Hospital: Se produce variación en el 8%.

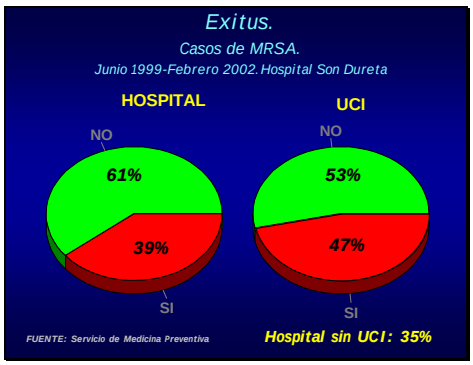
UCI: Se produce variación en el 21%.



EXITUS:

Hospital: El 39% es exitus.

UCI: El 47% es exitus.



TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS AGUDAS BACTERIANAS

Dres. Ana Salas, Juan Carlos de Carlos, Ricard Jordá, Olga Hidalgo

Introducción, concepto y clasificación:

La meningitis es la inflamación del las meninges y el LCR. Esta inflamación puede estar producida por diversas causas, cuando esta es infecciosa puede deberse a bacterias, virus, hongos o protozoos. Nos referiremos en este protocolo a las meningitis bacterianas y dentro de éstas a las agudas, es decir las producidas por bacterias piógenas.

Etiologia

Los gérmenes mas frecuentes varían según la edad del paciente y son *N. meningitidis, H. influenzae y S. pneumoniae*, aunque la incidencia de *H. influenzae* ha disminuido de manera drástica en nuestro país desde que se administra la vacuna de polisacárido conjugado a los niños (sospechar en casos de no vacunación o vacunación incompleta).

La N meningitidis en España es endémica con picos ocasionales.

S. pneumoniae se asocia a lesiones ORL y fístulas de LCR aunque también puede alcanzar las meninges por vía hematógena

En los pacientes ancianos hay que tener presente la meningitis por *Listeria monocytogene*s que suele ser de curso subagudo y tiene una alta mortalidad si no se trata adecuadamente.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden infectarse por los gérmenes habituales o por gérmenes inusuales como BGN, hongos etc.

En los pacientes con intervenciones quirúrgicas previas sobre el SNC predominas el *S. aureus, S. epidermidis*, BGN y hongos

Los paciente con SIDA presentan infecciones graves por *S. pneumoniae*, infecciones por *Criptococo neoformans* aparte de las que corresponden a su edad u y condición

RESUMEN ETIOLOGIAS

Neonatos < 1 mes	S. agalactiae Enterobacterias, especialmente E. Coli L. monocytogenes
Niños 1- 3 meses	Persistencia de gérmenes neonatales N. Meningitidis, S. Pneumoniae y H. Influenzae
Niños 1 mes- 5 años	N. meningitidis S. Pneumoniae H. influenzae
5-19 años	N. meningitidis
Adultos hasta 65 años	N. meningitidis S. pneumoniae
Adultos > 65 años e inmunodeprimidos	.
Herida craneal o espinal	S. aureus Enterobacterias P aeruginosa
Fístula de LCR	S pneumoniae
Derivación LCR o catéter epidural	S coagulasa negativos Propionebacterium acnes

EVALUACION INICIAL DEL PACIENTE

- Historia clínica
- Datos epidemiológicos. Vacunaciones.
- Exploración física
- Hemocultivos
- Hemograma, coagulación, bioquímica, PCR
- Cultivos de posibles focos parameníngeos
- PL: Medida de presión
- Bioquímica
- Citología
- Gram
- Cultivo: Identificación del germen y Determinación de CMI y/o CMB
- Detección de Ag bacterianos (Estreptococo Agalactie o S. Pneumoniae en orina)
- Fondo de ojo
- Otoscopia
- Rx tórax
- TAC craneal. Indicaciones de TAC craneal:
- Deterioro agudo del estado de conciencia.

- Clínica de HTEC
- Focalidad neurológica

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

- Inicio precoz, 30 minutos siguientes al establecimiento del diagnóstico.
- Antibióticos bactericidas
- Vía IV, en bolus para alcanzar altos picos séricos y en SNC (excepto en los casos que el bolus no sea adecuado , ejemplo Vancomicina)
- Dosis altas

TRATAMIENTO INICIAL EMPIRICO

Se basa en el resultado del GRAM, de los Ag bacterianos en el LCR y si no se dispone de ninguno de ellos de la edad del paciente y factores de riesgo

	ELECCION	**ALTERNATIVA**	**ALERGICOS A PENICILINA (1)**
Neonatos < 1 mes (2)	Ampicilina + Cefotaxima	Ampicilna + Gentamicina	
Niños 1-3 meses (3)	Ampicilina + Cefotaxima		
Niños > 3 meses (3)(4)	Cefotaxima ó Ceftriaxona		
Inmunocompetente	Cefotaxima 300 mg/kg/dia en 6 dosis ó Ceftriaxona 4 gr /dia en 1-2 dosis		Aztreonam 30 mg/kg/6h Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máximo 1 gr/6h)
Sospecha Neumococo Peni-R (4)	Añadir. Vancomicina 1 gr./8-12 h/adultos		
Mayor 65 años	Añadir Ampicilina 2 gr / 4h		Añadir Cotrimoxazol (TMP 15-20mg/Kg/ 24h en 4 dosis)
Paciente inmunodeprimido	Ceftazidima 2 gr/ 6-8 h ó Cefepime 2 gr / 8h + Ampicilina 2 gr/4h + Vancomicina 1 gr/ 8-12 h con	Meropemen 2 gr /8h IV.	Levofloxacino 500 mg/12h + Cotrimoxazol (TMP 15-20 mg/Kg/24h en 4 dosis)
Paciente con herida quirúrgica o traumática o derivación de LCR	Vancomicina 1gr/8-12h+ Ceftazidima 2 gr/ 6-8 h	Vancomicina 1gr/8-12h + Cefepime 2 gr / 8h ó Meropemen 2 gr /8h IV	Levofloxacino 500 mg/12h o Aztreonam 2g/6-8h + Vancomicina 1gr/8-12h (5)

(1) En caso de sospecha de alergia a peniclina valorar cuidadosamente. No hay datos de que los tratamientos recomendados en caso de alergia tengan la misma eficacia.

(2) Dosificación de antibióticos empíricos en niños con meningitis < 28 días:

ANTIBIÓTICO	**mg./kg./dosis / intervalo**					
Edad Gestacional	=< 29 SEMANAS		30-36 SEMANAS		37-44 SEMANAS	
Edad postnatal	< 28 d.	> 28 d.	< 14 d.	> 14 d.	< 7 d.	> 7 d.
Ampicilina	100 /12 h	100 /8h	100/12 h	100 /8h	100 /12 h	100 /8h
Cefotaxima	50 / 12 h	50 / 8h	50 / 12 h	50 / 8 h.	50 /12 h	50/ 6- 8 h.
Gentamicina	2,5 / 24 h	2,5 / 18 h	2,5 / 18 h	2,5 / 12 h	2, 5 / 12 h.	2,5 / 8 h.
Vancomicina	15 / 24 h	15 / 18 h	15 / 18 h	15 / 12 h	15 / 12 h.	15 / 8 h.

Meropenem					40 / 8 h.	48 / 8 h
Penicilina G(u./kg./dosis)	100.00 / 12 h	100.00 / 8 h	100.00 /12 h	100.00 / 8 h	100.00/12 h	100.00 / 8 h

(3) Dosificación de antibióticos empíricos en niños con meningitis > 28 días:

ANTIBIÓTICO	MG./KG./DÍA (INTERVALO)
Ampicilina	200-400 mg. (6 h.)
Cefotaxima	300 mg. (4-6h.)
Gentamicina	
Ceftriaxona	100 mg. (12 h.)
Vancomicina	60 mg. (6h.)
Meropenem	120mg. (8 h.)
Penicilina G	400.000 u.i. /kg. /d. (4 h.)

(4) Previamente a la administración de antibióticos administrar dexametasona.

- Mellitus

(4) Factores de riesgo para infección neumocócica:

- Niño < 2 años, tratamiento antibiótico en el mes previo al ingreso.
- Otitis o Neumonía asociada.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Anemia de células falciformes.
- Inmunodeprimidos.
- Enfermedades crónicas (cardiopatías o neumopatías).
- S. Nefrótico.
- Fístulas de LCR
- Diabetes

TERAPIA A GERMEN CONOCIDO

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO	DURACION	ALTERNATIVA (1)
N. meningitidis	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h	4-7 días	Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máx 1 gr/6h) o Aztreonam 30 mg/Kg/6h
H. influenzae	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h		Aztreonam 30 mg/kg/6h o Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máx 1 gr/6h)
Listeria monocytogenes	Ampicilina40-50 mg/kg/4h + Gentamicina 5 mg/kg/día	14-28 días	Cotrimoxazol 320/1600 cada 6-8 h
S pneumoniae	Cefotaxima 300 mg/kg/dia en 6 dosis (máx 24 gr/dia) Si sospecha R Cefalosporinas Añadir. Vancomicina 1 gr/8-12 h	10-14 días	Vancomicina 1 gr/8-12 h + Rifampicina
S. agalactie	Penicilina G 400.000 u./kg./día ó Ampicilina 300 mg./kg./d. Se suele asociar inicialmente Gentamicina durante los primeros días.Por efecto sinérgico.		

S. aureus	Cloxacilina 40-50 mg/kg/4h +/- Rifampicina 15 mg/kg/24 h	14 dias	Vancomicina 1 gr/8-12 h + Rifampicina
Enterobacterias	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h ó Meropemen 30 mg/kg/8h (2 gr/8h)	14-21 días	Aztreonam 30 mg/kg/6h
P. aeruginosa	Ceftazidima 50 mg/kg/8h + Tobramicina 5 mg/kg/24h +Tobramicina intratecal 5-10 mg/24 h Meropemen 30 mg/kg/8h (2 gr/8h)		Aztreonam 30 mg/kg/6h + Tobramicina 5 mg/kg/24h +Tobramicina intratecal 5-10 mg/24 h ó Ciprofloxacino 1500 mg/8-12 h ó Ofloxacino 400 mg/8-12 h

(1) ver nota cuadro anterior

PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Esquema de la quimioprofilaxis contra la enfermedad meningocócica

Rifampicina

- ADULTOS: 600 mg vía oral cada 12 horas durante dos días.

- NIÑOS ENTRE 1 MES Y 12 AÑOS: 10 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días, sin sobrepasar los 600 mg por dosis.

- NIÑOS MENORES DE 1 MES: 5 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días.

Ceftriaxona

- ADULTOS, EMBARAZADAS Y NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS: 250 mg IM en dosis única.

- NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS: 125 mg IM en dosis única.

Ciprofloxacino

- SÓLO EN MAYORES DE 18 AÑOS: 500 mg vía oral en dosis única.

Profilaxis H influenzae

Adultos y niños > 1 mes, Rifampicina 20 mg/kg durante 4 días , en una sola toma (máximo 600 mg/día).

Niños < 1 mes Rifampicina 10 mg/kg. durante 4 días en una sóla toma

TRATAMIENTO NO ANTIBIOTICO

DEXAMETASONA

Indicaciones : Ver texto

ADULTOS: 0,25 mg/kg seguido de 4 mg/6h durante 48 horas

NIÑOS 0,4 mg/kg/dia cada 12 horas durante 2 días.

0,6 mg./kg/día cada 6 horas durante 4 días.

Previo al inicio del tratamiento antibiótico.

FENITOINA:

Dosis inicial: 18 mg/kg, seguido de mantenimiento 2 mg/kg/8h

MANITOL

1 gr/kg iv en 10-15 min

OTRAS MEDIDAS

Aislamiento respiratorio durante 24 h en M Meningocócicas

Declaración del caso urgente a Sanidad ante la sospecha de (Meningococo)

Tratamiento de los contactos

Quinupristina-dalfopristina

Dres. Ricard Jordà, Pedro Alomar, Francesc Puigventós, Ana Salas

1.- Identificación del fármaco :

Quinupristina-dalfopristina (Synercid) vial 500 mg.

2.- Solicitud:

Dr. Ayestarán (UCI) 28-03-2001.

3.- Area descriptiva del medicamento

Quinupristina-dalfopristina (Synercid) vial 500 mg (150 mg de Quinupristina y 350 mg de Dalfopristina), en polvo para solución para perfusión.

Lab Aventis Pharma. PVL IBS: 46,28 euros /vial (7.700 ptas/vial)

Grupo farmacológico: J01FG. Estreptograminas

4.- Area de acción farmacológica.

4.1- **Indicaciones clínicas** formalmente aprobadas en España (ficha técnica):

Infecciones en que sea conocido que son causadas por microorganismos gram-positivos sensibles:

-Neumonia nosocomial

-Infecciones cutáneas y tejidos blandos

-Infecciones clínicamente significativas causadas por E.faecium vancomicina resistente

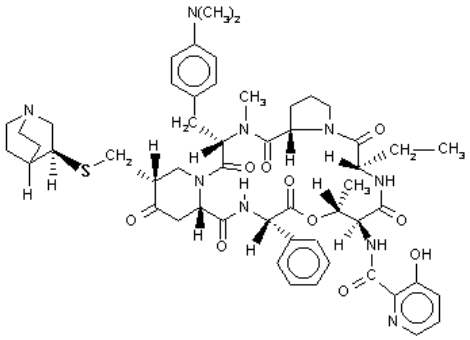
La ficha técnica también indica que QD sólo debería utilizarse cuando se tenga la certeza de que no existen otros agentes antibacterianos activos frente al microorganismo causante de la infección y cuando no se disponga de ningún otro fármaco que sea adecuado para el tratamientro de la infección en un paciente concreto.

4.2 **Estructura y mecanismo de acción.**

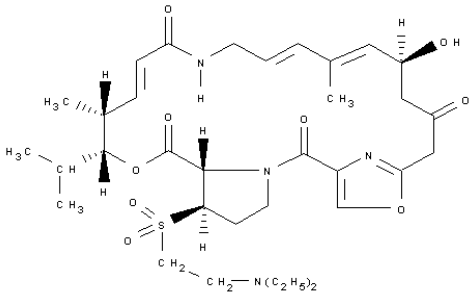
El Synercid es la *Quinupristina/Dalfopristina* unidas, que son de la familia de las *Streptogaminas*. Antibióticos que se han usado Francia por via oral, con el nombre de *Pristamicina*, y *Virgamicina* desde hace 35 años. Se incluyen dentro de la familia de los Macrólidos, que son un grupo de ATB cuyo origen son los *Streptomyices* y que tienen un lactona macrociclyca con varios desoxy azúcares. La *Eritromicina* es el principal representante de la familia, creándose por similitudes en el modo de acción el grupo MLS (Macrólidos, Lincosaminas, Streptogaminas). Las Streptogaminas, pueden ser de tipo: A: Macrolactona peptídica. B: Macrolactona olefínica.

de ello lo consideraremos como un solo ATB debido a su peculiar mecanismo de funcionamiento.

La *Quinupristina*, la fórmula estructural es:



La *Dalfopristina* su fórmula estructural es:



Mecanismo de acción. Su diana es el ribosoma bacteriano, y como todos los *MLS* actua en la subunidad del ribosoma 50s (exclusivo de procariotas) en el cual la *Dalfopristina* bloquea uno de los primeros pasos de la síntesis proteica, en concreto la elongación de las cadenas peptídicas. Esta modificación hace que la afinidad para con la *Quinupristina* se vea muy aumentada, y por lo tanto su mecanismo de actuación sobre la cadena ya alargada se ve muy potenciada, lo hace mediante una peptidil transferasa que impide la formación de los puentes de las cadenas peptídicas, sea sinérgica con el alargamiento.

4.3 **Posología** (ficha técnica).

-Dosis: 7,5 mg/kg vía IV cada 8 horas. Forma de administración: Por vía IV pero se ha de tener varias precauciones tales como administrar con solución glucosada al 5% en una hora como mínimo para disminuir el efecto irritativo local, no se puede asociar a soluciones salinas. Se recomienda seguir las instrucciones de administración meticulosamente. Diluir en 100 ml -250 ml de S.glucosado 5 % y infundir en 60 minutos. (Incompatible con S. fisiológico y con heparina.)

-Duración tratamiento: Para las infecciones graves por E. Faecium vancomicina resistente la duración del tratamiento será según evolución. Para infecciones de partes blandas la duración del tratamiento será de 7 días, para neumonía nosocomial 10 días. Si hay insuficiencia hepática se ha de ajustar, en la renal no.

-Farmacocinética. Una dosis normal de 7.5mg/kg cada 8 o 12 horas da unos niveles máximos de 11-12 µg/ml a las 0,9 horas y un nivel estable a las 48 horas. Su unión a las proteínas *Quinupristina / Dalfopristina* es del del 55-78% y de 11-26%. Los niveles plasmáticos se han de evaluar

mediante por cromatografía liquida, los ensayos microbiológicos dan niveles y tiempos más altos al no diferenciar los metabolitos de la sustancia madre.
La dosis usual de *Quinupristina/Dalfopristina* en proporción de 30/70 (W/W) es de (7.5mg/kg), y da unos niveles sanguíneos de 3/1

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Eficacia microbiológica.

Un nuevo ATB de espectro muy selectivo contra un grupo de gérmenes gram positivos bastante frecuentes y que son de difícil manejo, al presentar a menudo un patrón de multirresistencia.

Conviene destacar que es activa sobre los Gram (+) Aerobios con sensibilidad normal con unas CMI de entre 0,5–1(µg/mL) así como frente a los que presentan multiresitencias a una serie de ATB. Por ejemplo los *Staphylococcus aureus y epidermidis MR*, así como los resistentes a *Macrólidos, Quinolonas y Glycopétiodos*, y *Vancomicina* tanto los tipo VAN A como VAN B. Es igualmente activo contra las cepas resistentes a los aminoglicósidos, asi como la los *Streptococcus pueumoniae Pen I Streptococcus pueumoniae Pen R VR E. faecium VR E. faecium (VAN A) VR E. faecium (VAN B) .*

Es muy importante resaltar que los *MARSA*, los *VR E. faecium,* los *y Streptococcus pueumoniae Pen R* , son muy a menudo multiresistentes a los ATB más comunmente utilizados para estos gérmenes. Y que las subpoblaciones de *VR E. faecium* son *Doxiciclina* y *Tetraciclina* resistentes, pero que son sensibles al Synercyd a 1 (µg/mL). Así como los Glicopétidos I (*Staphylococcus aureus* GISA), y los GISS (epidermidis). Hay que resaltar la resistencia del *E.faecalis* que tiene siempre más de 16 (µg/mL).

Los Gram (–) son usualmente resistentes, especialmente las enterobacteriaceas y los no fermentadores, ya que no puede atravesar su pared celular.

Resistencias. Su modo de actuación sinérgico que es único, su gran efecto post antibiótico (EPA), y el hecho de poderse administrar por via parenteral. Es lo que le diferencia de el resto de MLS *(Macrólidos, Lincosaminas, Streptogaminas)* y de otros inibidores de la síntesis proteica, como los, *Aminoglicósidos* y *Tetraciclinas* y por supuesto de ls *Betalactámicos*, *Glicopétidos, Ketólidos* y *Quinolonas.* Precisamente por esto se espera que la aparición o selección de cepas resistentes sea baja, y hasta el momento no se han detectado resistencias cruzadas.

5.2 Eficacia clínica. Ensayos clínicos.

a-Comparación con tratamientos de referencia

Se dispone de cinco ensayos clínicos comparativos (ver tabla):

El primero (Fagon J 2000) en pacientes con neumonia nosocomial muestra resultados similares al tratamiento de referencia de Vancomicina+Aztreonam.

El segundo y el tercer ensayo (Nichols RL 1999) se ha realizado en pacientes con infecciones por gram + de piel y tejidos blandos, también muestra resultados de eficacia similares a la terapia de referencia con Oxacilina, Vancomicina o Cefazolina.

Dos ensayos clínicos más (Prot 302 y 303) en pacientes con neumonia comunitaria muestra peores resultados de eficacia que la terapia de referencia de ceftriaxona+- eritromicina

Los ensayos clínicos muestran mayor incidencia de efectos secundarios con dalfopristina-quinupristina (ver sección de seguridad más adelante).

Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de rescate de infecciones por MRSA que no respondían al tratamiento con vancomicina o presentaban toxicidad a la misma (ver estudios no comparativos

Tabla. Resumen de resultados estudios comparativos

Referencia, nºde pacientes y tipo de infección	Evaluacion eficacia	% de eficacia		Significación	NNT
		Grupo estudio	Grupo control		
Neumonia nosocomial					
Fagon j 2000. 298 pacientes (171 evaluables) con neumonia nosocomial (ver protocolo 306)	Curación o mejoría	QD 7,5mg/8h + Aztreonam 56,3 %	Vancomicina 1g/12h + Aztreonam 58,3%	ns	--
Infecciones piel y tejidos blandos					
Protocolo JRV 304: 450 pacientes (211 evaluables) infecciones por gram + en piel y tejidos blandos	Curación	QD 7,5 mg/12h 49,5 %	Oxacilina 2g/6h o Vancomiicna 1g/12h 51,9 %	ns	--
Protocolo JRV 305: 443 pacientes (211 evaluables) infecciones por gram + en piel y		QD 7,5 mg/12h	Cefazolina 1g/8h o Vancomicina 1g/12h	ns	--

tejidos blandos	Curación	51,1 %	54,0 %		
Nichols RL 1999. Suma los ensayos anteriores JRV 304 y JRV 305	Curación o mejoría	68,2 %	70,7%	ns -	--
Neumonia de origen comunitario					
Protocolo 302: 494 pacientes con neumonia comunitaria)	Curación	QD 7,5 mg/12h 69 %	Ceftriaxona 1g/24 +- eritromicina 85%	s?	6 desfavorable
Protocolo 303: 508 pacientes con neumonia comunitaria	respuesta clínica	QD 7,5 mg/12h 68 %	Ceftriaxona 1g/24 +- eritromicina 78%	s?	10 desfavorable

b-Estudios no comparativos

Dos ensayos publicados conjuntamente (Moellering RC 1999) en infecciones varias por E. faecium resistente a la vancomicina muestra un 73 % de respuesta clínica (ver tabla). En un estudio multicentrico en 63 hospitales, (Drew et al 2000) tratan con Synercid 68 pacientes con diversas infecciones por MRSA que no responden al tratamiento con vancomicina obteniendo respuesta clínica en el 75,6% y microbiológica en un 71,1%. En un ensayo (Sgarabotto D 2002) 5 pacientes con infecciones severas por MRSA y sin respuesta a glicopeptidos, fueron tratados con la combinación de Synercid y vancomicina consiguiéndose la curación clínica en todos ellos

.

Tabla. Resumen de resultados estudios no comparativos

Referencia, nº de pacientes y tipo de infección	**Evaluacion eficacia**	**% de eficacia**		**p**	**NNT**
Infecciones por E. faecium					
Protocolo 301: 265 pacientes (116 evaluables) infecciones abdominal, piel, urinario, cateter, por E. faecium resistente a vancomicina	Curación	QD 7,5 mg/8h 56 %	estudio no comparativo	--	--
Protocolo 398: 219 pacientes (70 evaluables), la mayoría con E. faecium resistente a vancomicina	Curación o mejoría	QD 7,5 mg/8h-12h 46 %	estudio no comparativo	--	--
Moellering RC 1999. mismo pacientes ensayos anteriores, protocolo 301 y 398: 396 pacientes con E. faecium resistente a vancomicina	resp clínica resp bacter	73,6 % 70,5%	i d	--	--
Infecciones por MRSA					
Drew R. H. 2000. Estudio multicentrico con 68 pacientes con infecciones por MRSA sin respuesta a glicopeptidos	resp clínica resp bacter	75,6% 71,1%	id	--	--
Sgarabotto 2001. 5 pacientes con infecciones por MRSA sin respuesta a tto con glicopeptidos. Se combina Synercid con vancomicina.	Resp clinica Resp. Bacter	100% 100%	id	--	--

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

La revista Prescrire 2001 concluye que en la práctica quinupristina-dalfopristina debe reservarse a los raros casos de infecciones graves por E. faecium con antibiograma que confirme resistencia a otros antibióticos como la Vancomicina y la Teicoplanina. Quinupristina-dalfopristina presenta más incidencia de efectos secundarios locales y sistémicos que los antibióticos con los que se compara, y también mayor riesgo de interacciones farmacológicas. (Prescrire 2001)

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos

Nauseas (4,6%), vomitos(2,7%), diarrea (2,7%), dolor de cabeza (1,6%), prurito (1,5%) y erupción cutánea (2,5%), dolor osteoarticular (1,5%).

Efectos locales: en caso de administración vía periférica: reacción inflamatoria en el lugar de la inyección (42 %), edema (17 %), tromboflebitis (2,4%). Por ello se recomienda que salvo emergencias, se administre este antibiótico por una vía central, se recomienda infundir lentamente y lavado final con una solución de dextrosa al 5%, todos los efectos secundarios son pasajeros, y normalmente no hace falta interrumpir el tratamiento.

En los ensayos clínicos las retiradas de tratamiento por efectos secundarios han sido mayores en los pacientes tratados con quimupristina-dalfopristina que en los tratados con otros antibióticos. Las retiradas de tratamiento han sido del orden de 9,2 % por efectos sistémicos y de 9,2 % por efectos locales.

Los efectos secundarios mas frecuentemente detectados por laboratorio, es el 25% que puede presentar una hiperbilirubinemia conjugada.

En casos de sobredosis, hasta con 3 veces superior a la normal, no se ha detectado síntomas o signos de sobredosis, y hay que tener encuenta que no se puede reducir con ningún tipo de diálisis.

-Interacciones.

Interacciona con un elevado número de fármacos. Como norma cualquier droga que se metabolice por los isoenzimas Citocromo P 450 3A4 se verá alterada por el Synercid, y se han de evitar todos los fármacos que se metabolizan por estos enzimas, especialmente los que alargan el QTc.
Se ha demostrado ser un gran inhibidor de la Cyclosporina A, al interferir los isoenzimas del Citocromo P 450 3A4 que lo metabolizan, por lo que si se han de dar conjuntamente se ha de ajustar la dosis y monitorizar la Cyclosporina A.
Tampoco se puede asociar a la Nifedipina ni el midazolam, aumenta su ABC, en un 44 y 33% respectivamente asi como las Cmax.
Las drogas más conocidas que si se administra concomitantemente al Synercid se ha de ajustar su dosis son:

Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina.
Antiretrovirales.	I. Pr. nevapirina, delaviridina indinavir, ritonavir.
Antineoplásicos.	Vinblastina, docetaxilo, paclitaxilo.
Benzodiazepinas.	Midazolam, diazepan.
Inhibidores bomba del Ca	Varapamil, diltiazem.
Anti colesterol.	Lovastatina.
Inmunosupresores.	Cyclosporina, Tracolimos.
Steroides.	Metilprendisolona.
Otros	Quidina. Lidocaina, carbamazepinas.

La colitis pseudomembranosa también se puede producir, y se ha de tener encuenta en el diagnóstico diferencial.

Embarazo. Su efecto teratogénico no se ha podido demostrar en animales de experimentación. Pero no hay estudios controlados de Synercid en el embarazo. Y los modelos experimentales no son el 100% seguros, por lo tanto no se recomienda su uso en el embarazo que no sea imprescindible. Así como en los menores de 16 años.

Tampoco se sabe si se excreta por la leche materna por lo tanto se de plantear interrumpir la lactancia materna en caso de ser imprescindible su uso.

En geriatría no tiene ninguna contraindicación especial.

7.- Area económica

7.1 **Coste tratamiento comparado**.

El coste es bastante superior a las alternativas Vancomicina y Teicoplanina . Ver tabla

	Coste por vial		**dosis/dia**	**Coste 10 días de tratamiento**
	Euros	Ptas		ptas
Synercid 500 mg	46.28	7700	500mg/8h	231.010
Vancomicina 1 g	5.42	902	1g/12h	18.040
Teicoplanina 400 mg	39.48	6569	400 mg/24h	65.690

7.2 **Coste eficacia**.

La eficacia en infecciones por gérmenes sensibles es similar a los tratamientos de referencia, por lo que en este tipo de infecciones, su empleo sería mucho más costosos sin aportar ventajas (ver tabla anterior) y no tiene sentido un estudio de coste-eficacia comparativa, ya que el coste-eficacia incremental sería de un valor infinito.

En casos de E.faecium resistente a otros antibióticos, es la alternativa con una tasa de respuesta clínica del 50%-70%, en estos pacientes el coste por unidad de eficacia se puede estimar del orden : 330.000 ptas-460.000 ptas

7.3 **Estimación del número de pacientes año** .

Puede estimarse en 5-10 pacientes por infecciones por gérmenes resistentes a Vancomicina. En caso de brote epidémico, podría ser superior.

7.4 **Estimación del impacto económico** global para el hospital.

5-10 pacientes/año x 231.000 ptas = 1.155.000 ptas-2.310.000 ptas/año

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

a)Eficacia: -

-Similar a otros antibióticos en neumonias nosocomiales e infecciones de piel y tejidos blandos (aproximadamente 50 % de curaciones clínicas) producidas por cocos grampositivos.

-Eficaz en infecciones de diversa localizaciones por E. faecium resistente a vancomicina.

-Evaluable como terapia de rescate en infecciones severas por gram positivos sin respuesta y/o toxicidad al tratamiento con glicopeptidos.

b) Seguridad:

-En ensayos clínicos aproximadamente un 10% de retiradas por efectos secundarios. Efectos locales en punto de inyección son frecuentes, se recomienda vía central y seguir bien recomendaciones de infusión

- Es inhibidor del citocromo P450 hepatico y aumenta los niveles de muchos fármacos que se metabolizan por la misma vía: precaución y revisar interacciones.

c) Resistencias microbianas:

-Recomendable emplear solo en infecciones documentadas por E. faecium vancomicina resistente.

d) Coste. Unas 230.000 ptas/ tratamiento**,** muy superior a los tratamiento de referencia, pero tener en cuenta su uso limitado a gérmenes para los que no hay alternativas, por lo que el impacto económico global se estima que será moderado.

8.2 HUSD: Condiciones de uso

-Recomendable su empleo en infecciones documentadas por E. faecium vancomicina resistente.

-Evaluable como terapia de rescate en infecciones severas por gram positivos sin respuesta y/o toxicidad al tratamiento con glicopeptidos.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

-Cuando se den las condiciones, pero especialmente en UCI.

8.4 Conclusiones

Está especialmente indicado para las infecciones por Gram (+) que sean de difícil tratamiento con los antibióticos más usuales para estos gérmenes, usualmente son infecciones por. VR *E. faecium* VR ; *E. faecium* (VAN A); VR *E. faecium* (VAN B). ; *Streptococcus pueumoniae Pen I* (PISP); *Streptococcus* pueumoniae Pen R (PRSP). En casos que la. Vancomicina u otro ATB sea mal tolerado y este bajo su espectro. Ver apartado condiciones de uso.

Resumen:
1º Es un Antibiótico nuevo, no sustituye, suplementa o complementa a ningún otro.

2º Con unas indicaciones muy precisas.

3º Siempre se ha de usar con estudio microbiológico.

4º Su principal indicación son las infecciones gráves por VRE.*faecium*, y cocos gram (+) multi resistentes sin respuesta clinica o microbiológica a glicopeptidos.

9.- Bibliografía

1.Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin: a reviewof its use in the management of serious Gram-positive infections. Drugs 1999 Dec; 58 (6): 1061-97

2.Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycinresistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med 1999 Feb 18; 340: 493-501

3.Srinath L, Kurkimilis E, Prokocimer P, et al. Quinupristin/dalfopristin (Synercid Rm) therapy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections [abstract no. P593]. J Chemother 1999 Jul; 44 Suppl. A: 169

4.Linden PK, Moellering RC, Synercid Emergency-Use Study Group. Efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin (RP59500, Synercid) for the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VREF) infections in an ongoing emergency use program [abstract]. 8th International Congress on Infectious

Diseases: 1998 May 15: Boston (MA): 200

5.Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 251-61

6.Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/ dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 263-73

7.Fagon J-Y, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Am J Respir Crit Care Med 2000 Mar; 161 (3 Pt 1): 753-62

8.Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D. Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteraemia: comparison with a control cohort. J Antimicrob Chemother 1997 May; 39 Suppl. A: 145-51

9.Chow JW, Davidson A, Sanford III E, et al. Superinfection with Enterococcus faecalis during quinupristin/dalfopristin therapy. Clin Infect Dis 1997 Jan; 24: 91-2

10.Bompart F, Dorr M, Bekele T, et al. Overview of the safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin (Synercid, RP 59500) in the global development program [abstract no. 2318]. 20th International Congress of Chemotherapy 1997 Jun 29: Sydney: 44-5

11.Linden P, Talbot G, Bompart F. Liver histopathology in liver transplant recipients with hyperbilirubinemia during quinupristin/dalfopristin therapy [poster]. 4th International Conference in the Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides 1998 Jan 21-23: Barcelona

12.Talbot GH, Zhu GR. Characterization of arthralgias/myalgias associated with quinupristin/dalfopristin (Synercid) [abstract]. Clin Infect Dis 1998 Oct; 27: 965

13.Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc. Prescribing information. Synercid® I.V. (quinupristin and dalfopristin for injection). Collegeville (PA), USA, 1999

14.Anon. Quinupristin/dalfopristin. Med Lett Drugs Ther 1999 Nov 19; 41 (9): 109-10

15 Anon. Quinupristina-dalfopriatina. La revue Prescrire 2001, 21, 216: 263-6

16 Drew, R. H. et al. "Treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group." J.Antimicrob.Chemother. 46.5 (2000): 775-84.

17 Sgarabotto, D. et al. "Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci infections: evaluation of 5 cases." Scand.J.Infect Dis 34.2 (2002): 122-26.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Antonio Alomar Rotger. Servicio Obstetricia y Ginecología

Definición

Comprende un espectro de desórdenes inflamatorios del tracto genital superior, incluyendo una combinación de endometritis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos y pelviperitonitis. Si bien los patógenos más implicados son la *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, se considera que la infección es polimicrobiana. Habiéndose aislado aerobios (Estreptococos del grupo B, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Micoplasma hominis), anaerobios (Peptoestreptococos, Bacteroides) y un 5% de los casos gérmenes patógenos respiratorios (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes)

Diagnóstico

El síntoma más frecuente es el dolor hipogástrico, bilateral, de intensidad variable. Pudiendo ser muy intenso en casos de con componente peritoneal importante a totalmente ausente. Esta variabilidad álgica provoca confusiones diagnósticas así como infradiagnosticarse en casos leves con posterior aparición de secuelas. Si hay afectación peritoneal hay náuseas y vómitos. En un 65% de pacientes con E.I.P se cumplen los criterios diagnósticos y en 35% de pacientes que sí los presentan son portadoras de otra patología.

El diagnóstico clínico se basa en los criterios de Hager, siendo requeridos para un diagnóstico positivo los conocidos como mayores y al menos uno de los menores.

Criterios Mayores

1. Presencia de dolor en abdomen inferior
2. Dolor a la movilización cervical en la exploración
3. Dolor anexial en la exploración abdominal
4. Historia de actividad sexual en los últimos meses
5. Ecografía no sugestiva de otra patología.

Criterios Menores

1. Temperatura >38º C
2. Leucocitos< 10.500
3. VSG elevada
4. Gram de exudado intracervical sugestivo de gonococo o cultivo positivo u observación directa por inmunofluorescencia directa de Chlamydia

Criterios para hospitalización:

- Dolor intenso, Náuseas y vómitos, fiebre alta
- Presencia de abscesos tubo-ováricos
- Sin respuesta clínica a tratamiento oral
- Seguimiento problemático de la paciente con tratamiento ambulatorio
- Inmunodeprimidas
- Gestantes
- Adolescentes
- Portadoras de DIU
- Diagnóstico dudoso con patologías como apendicitis

Tratamiento antibiótico en pacientes ingresadas

Regimen A

Cefoxitina 2g IV/ 6h y Doxiciclina 100mg IV u oral cada 12h.

El tratamiento parenteral se puede interrumpir después de 24 horas de mejoría clínica. La doxiciclina se continúa hasta completar 14 días. En casos de Abscesos tubo-ováricos mejor asociar clindamicina o metronidazol a doxiciclina, en vez de administrar sola esta última.

Regimen B

Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas más Gentamicina con dosis inicial de 2mg/K seguido de dosis de mantenimiento con 1.5 mg/K cada 8 horas. Pudiéndose sustituir por dosis única diaria.

El tratamiento parenteral se puede interrumpir tras 24 horas de mejoría clínica y seguir con Doxiciclina 100mg/12 vía oral o Clindamicina 450mg/6h hasta completar 14 días. En caso de abscesos igual que en pauta anterior mejor clindamicina que doxiclina.

Tratamiento antibiótico ambulatorio

Regimen A Ceftriaxona 250mg IM dosis única y Doxiciclina 100mg/12 h durante 14 días.

Regimen B Ofloxacino 400mg/12 h y Metronidazol 500 mg/12h. Ambos durante 14 días

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelvic Inflammatory Disease. Centers for Disease Control, MMWR 1998;47:79-96
2. Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana 2001. Ed. Díaz de Santos, Madrid.pp 56.
3. Enfermedad Inflamatoria Pélvica. En: Actualización en Obstetricia y Ginecología. Precis V (ed.esp). Medical Trends , SL; Barcelona, 1998; pp 94-95.
4. Enfermedad Inflamatoria Pélvica. En Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Laboratorios Pfizer cap 50 actualización año 2000.