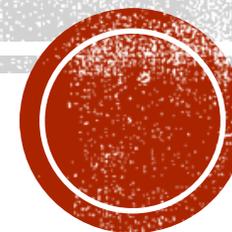


REVISIÓN DE REVISTAS

Patricia Hontoria Juez -R5 M. INTERNA –CAULE-

18 de Abril de 2022



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection

Paul B. Eckburg, M.D., Lori Muir, B.Sc., Ian A. Critchley, Ph.D.,
Susannah Walpole, Ph.D., Hanna Kwak, B.S., Anne-Marie Phelan, M.A.,
Gary Moore, M.S., Akash Jain, Ph.D., Tim Keutzer, B.A., Aaron Dane, M.Sc.,
David Melnick, M.D., and Angela K. Talley, M.D.



INTRODUCCIÓN

- La infección complicada del tracto urinario, incluida la pielonefritis aguda, afecta a casi **3 millones de personas** anualmente en los **EEUU** y supone una carga clínica y económica sustancial
- Cada vez más, estos pacientes son hospitalizados y reciben terapia intravenosa para uropatógenos resistentes a los antibióticos para los cuales las opciones de tratamiento oral son limitadas o inexistentes
- La resistencia a los antimicrobianos está aumentando en todo el mundo, particularmente, entre los patógenos gramnegativos comunes que causan infección complicada del tracto urinario y pielonefritis aguda



INTRODUCCIÓN

- Existe la necesidad de opciones de tratamiento oral efectivas para pacientes con infección complicada del tracto urinario o pielonefritis aguda debido a patógenos resistentes a los antimicrobianos
- El “**hidrobromuro de Tebipenem pivoxil**” es un **profármaco** carbapenem biodisponible por vía oral que se convierte rápidamente en la fracción activa, tebipenem, por los **enterocitos**
- Tebipenem tiene una actividad de amplio espectro contra patógenos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (incluidos los enterobacteriales R a las quinolonas y BLEE+)
- Ha demostrado eficacia in vivo en modelos animales de infecciones de tejidos blandos, pulmonares y del tracto urinario



OBJETIVO

- Evaluar la eficacia y la seguridad del hidrobromuro de tebipenem pivoxil oral **en comparación con el ertapenem intravenoso** en pacientes adultos hospitalizados con infección urinaria complicada o pielonefritis aguda



MATERIAL Y MÉTODOS

- Ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, no inferioridad en 95 sitios en Europa Central y Oriental, Sudáfrica y EEUU

Criterios de inclusión

- ✓ Al menos 18 años de edad
- ✓ Diagnóstico de infección complicada del tracto urinario o pielonefritis aguda

Criterios de exclusión

- ✗ Infección confirmada o sospechada con un patógeno resistente a los carbapenémicos
- ✗ Aclaramiento de Cr < o igual a 30 ml/min
- ✗ Haber recibido más de una dosis de un antibiótico de acción corta dentro de las 72 horas anteriores a la aleatorización
- ✗ La presencia de shock séptico, insuficiencia hepática grave, embarazo, inmunodepresión e hipersensibilidad a cualquier antibiótico betalactámico



MATERIAL Y MÉTODOS

- Los pacientes elegibles fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1, para recibir:
 - Hidrobromuro de **tebipenem** pivoxil a **una dosis de 600 mg** (dos comprimidos de 300 mg) administrados por vía **oral cada 8 h** **más una infusión ficticia de ertapenem cada 24 h**
 - O **ertapenem a una dosis de 1 g** administrada por vía **iv** durante 30 minutos **cada 24 h** **más comprimidos ficticios de hidrobromuro de tebipenem pivoxil administrados por vía oral cada 8 h**
- Ambos grupos recibieron tratamiento **durante 7 a 10 días** (o hasta 14 días si bacteriemia)
- Los pacientes con IRenal moderada (Aclaram. Cr >30 a ≤50 ml/min) recibieron 300 mg de hidrobromuro de tebipenem pivoxil o placebo cada 8 h; no fue necesario ajustar la dosis de ertapenem



ANÁLISIS DE POBLACIONES

- La **población por intención de tratar** incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización
- La **población de seguridad** incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de un fármaco del ensayo
- La **población microbiológica por intención de tratar** incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de infección urinaria complicada o pielonefritis aguda y un cultivo de orina positivo al inicio excluyendo patógenos que no se espera que respondan a ninguno de los fármacos del ensayo
- La **población microbiológicamente evaluable**, pacientes que fueron incluidos tanto en la población microbiológica por intención de tratar como en la población clínicamente evaluable.



ANÁLISIS DE POBLACIONES

- El **criterio de valoración primario** de la eficacia fue la **respuesta global** (curación clínica y respuesta microbiológica) en la población microbiológica con intención de tratar en la visita de prueba de curación (el día 19, dentro de un período de ± 2 días)
 - Curación clínica: resolución completa o el alivio clínicamente significativo de los signos y síntomas basales y sin síntomas nuevos
 - Respuesta microbiológica: reducción en el nivel de uropatógeno desde el inicio y un HC repetido negativo si un cultivo fue positivo al inicio del estudio



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La inscripción de 1200 pacientes hasta un máximo de 1450 proporcionaría al ensayo al menos un 90% de potencia para la evaluación del punto final primario dentro de un margen de no inferioridad del 10% a un nivel de significación unilateral de 0,025.
- El análisis primario fue la comparación de la respuesta general en la visita de prueba de curación en la población microbiológica con intención de tratar
- El IC del 95% para la diferencia ponderada entre los grupos de tratamiento se calculó con el uso del método ponderado de Miettinen y Nurminen ponderado de Cochran-Mantel-Haenszel
- Se realizaron análisis secundarios y exploratorios para evaluar la consistencia con las conclusiones con respecto al criterio de valoración primario



RESULTADOS

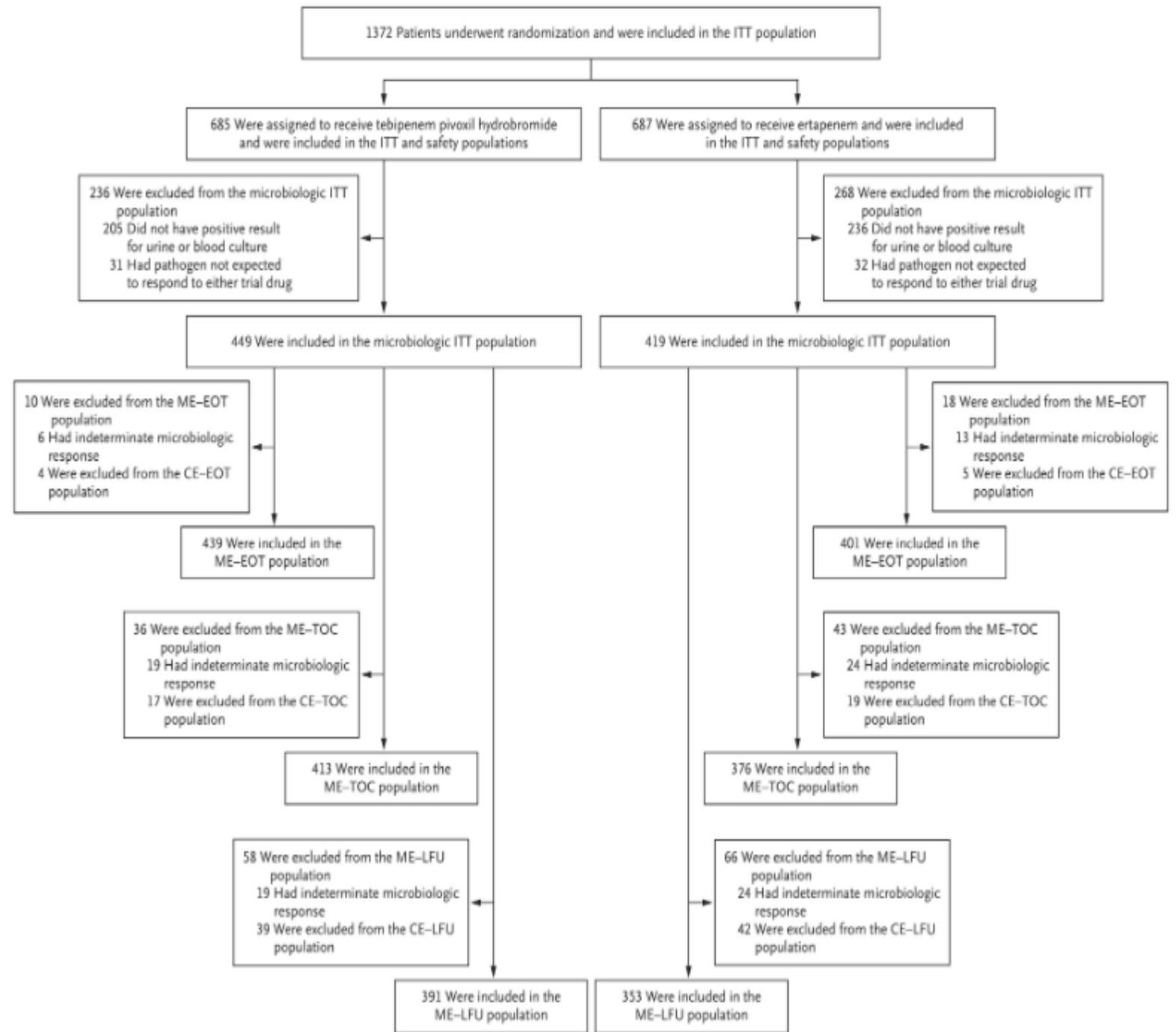


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Microbiologic Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Tebipenem Pivoxil Hydrobromide (N = 449)	Ertapenem (N = 419)	Overall (N = 868)
Age — yr	57.6±18.7	58.7±17.9	58.1±18.3
Age category — no. (%)			
≥18 to <65 yr	246 (54.8)	222 (53.0)	468 (53.9)
≥65 to <75 yr	122 (27.2)	132 (31.5)	254 (29.3)
≥75 yr	81 (18.0)	65 (15.5)	146 (16.8)
Female sex — no. (%)	252 (56.1)	253 (60.4)	505 (58.2)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
White	446 (99.3)	417 (99.5)	863 (99.4)
Black	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.5)
Asian	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Hispanic	7 (1.6)	2 (0.5)	9 (1.0)
Body-mass index [‡]	27.3±5.6	27.4±5.1	27.3±5.3
Geographic region — no. (%)			
Central and Eastern Europe	443 (98.7)	413 (98.6)	856 (98.6)
South Africa	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
United States	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.8)
Infection type — no. (%) [§]			
Complicated urinary tract infection	223 (49.7)	218 (52.0)	441 (50.8)
Acute pyelonephritis	226 (50.3)	201 (48.0)	427 (49.2)
Estimated creatinine clearance — ml/min	89.1±36.8	85.8±30.9	87.5±34.1
Bacteremia — no. (%)	47 (10.5)	53 (12.6)	100 (11.5)
Modified SIRS criteria — no. (%) [¶]	98 (21.8)	73 (17.4)	171 (19.7)
Systemic antibiotic use within 30 days before randomization — no. (%)	19 (4.2)	22 (5.3)	41 (4.7)
Receipt of a single dose of short-acting systemic antibiotics within 72 hr before randomization	6 (1.3)	15 (3.6)	21 (2.4)
Infection with resistant Enterobacterales pathogen — no. of patients with resistant pathogen / total no. with Enterobacterales pathogen (%) ^{¶¶}			
ESBL-positive	105/396 (26.5)	85/386 (22.0)	190/782 (24.3)
Fluoroquinolone-nonsusceptible	159/396 (40.2)	146/386 (37.8)	305/782 (39.0)
TMP-SMX-resistant	168/396 (42.4)	168/386 (43.5)	336/782 (43.0)



RESULTADOS

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points (Microbiologic Intention-to-Treat Population).

End Point	Tebipenem Pivoxil Hydrobromide (N=449) <i>number (percent)</i>	Ertapenem (N=419)	Treatment Difference (95% CI)* <i>percentage points</i>
Primary end point			
Overall response at test-of-cure visit†	264 (58.8)	258 (61.6)	-3.3 (-9.7 to 3.2)
Secondary end points			
Overall response at end-of-treatment visit†	437 (97.3)	396 (94.5)	2.8 (0.1 to 5.7)
Clinical response‡			
Clinical improvement at day 5	336 (74.8)	321 (76.6)	-1.9 (-7.6 to 3.8)
Clinical cure at end-of-treatment visit	446 (99.3)	410 (97.9)	1.4 (-0.1 to 3.4)
Clinical cure at test-of-cure visit	418 (93.1)	392 (93.6)	-0.6 (-4.0 to 2.8)
Sustained clinical cure at late follow-up	398 (88.6)	377 (90.0)	-1.5 (-5.7 to 2.6)
Microbiologic response§			
Response at day 5	427 (95.1)	397 (94.7)	0.3 (-2.7 to 3.4)
Response at end-of-treatment visit	439 (97.8)	403 (96.2)	1.5 (-0.8 to 4.1)
Response at test-of-cure visit	267 (59.5)	266 (63.5)	-4.5 (-10.8 to 1.9)
Sustained response at late follow-up	257 (57.2)	244 (58.2)	-1.5 (-7.9 to 5.0)



DISCUSIÓN

- En este ensayo, el hidrobromuro de **tebipenem** pivoxil **no fue inferior al ertapenem intravenoso** para el tratamiento de pacientes con infección urinaria complicada o pielonefritis aguda
- Los resultados fueron consistentes en todas las poblaciones y subpoblaciones de ensayos, tipos de infección y uropatógenos causales
- La curación clínica se observó en el 90% o más de los pacientes en ambos grupos de tratamiento al final del tratamiento y en las visitas de prueba de curación y se mantuvo en el seguimiento
- Se observó una respuesta microbiológica favorable del uropatógeno causal en al menos el 96% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento al final del tratamiento, y las respuestas disminuyeron proporcionalmente en ambos grupos de tratamiento en visitas posteriores



DISCUSIÓN

- Las limitaciones potenciales del ensayo incluyen el curso obligatorio de terapia con antibióticos para pacientes hospitalizados de 7 a 10 días (14 días en bacteriemia), ya que esto puede no reflejar directamente el “*standard of care*” para la infección complicada del tracto urinario o la pielonefritis aguda en los EEUU
- El ensayo ADAPT-PO proporciona una comparación de un carbapenem oral con una terapia intravenosa en el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa
- En ausencia de otros agentes orales efectivos, el hidrobromuro de tebipenem pivoxil **puede proporcionar una opción para el tratamiento** de la infección complicada del tracto urinario y la pielonefritis aguda debido a los uropatógenos resistentes a los antibióticos.



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 10, 2022

VOL. 386 NO. 10

**Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African
and Indian Children**

A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya, C. Chabala, M. Palmer, A. Kinikar, S. Hissar, L. Choo, P. Musoke, V. Mulenga,
V. Mave, B. Joseph, K. LeBeau, M.J. Thomason, R.B. Mboizi, M. Kapasa, M.M. van der Zalm, P. Raichur,
P.K. Bhavani, H. McIlleron, A.-M. Demers, R. Aarnoutse, J. Love-Koh, J.A. Seddon, S.B. Welch, S.M. Graham,
A.C. Hesselink, D.M. Gibb, and A.M. Crook, for the SHINE Trial Team*



INTRODUCCIÓN

- **Más de 1 millón de niños** enferman de tuberculosis anualmente y, casi el 20%, mueren
- Pero los niños han sido excluidos de los EC del tratamiento antituberculoso
- Bajas tasas de confirmación bacteriológica de la enfermedad entre los niños, dadas las altas tasas de enfermedad paucibacilar y las dificultades para obtener muestras respiratorias
- Las recomendaciones de tratamiento para los niños se extrapolan de los ensayos con adultos
- A diferencia de los adultos, la mayoría de los niños tienen TBC no grave y con frotis negativo



INTRODUCCIÓN

- Aunque se ha descrito la resolución espontánea, en general, el tratamiento está indicado en niños con **formas leves** debido al riesgo de progresión y diseminación de la enfermedad, particularmente, entre los niños más pequeños o aquellos con infección **concomitante** por el VIH
- Es probable que las **formas no graves** puedan tratarse con **duraciones más cortas**, pero los datos son limitados
- Las guías internacionales actuales **recomiendan 6 meses** de tratamiento antituberculoso en niños, que es la misma duración que en adultos



OBJETIVO

- En el **ensayo SHINE**, investigamos si 4 meses de tratamiento antituberculoso serían tan buenos como 6 meses de tratamiento en:
 - Niños con tuberculosis no grave
 - Frotis negativo
 - Presumiblemente sensible al fármaco
 - Utilizando las nuevas formulaciones combinadas de dosis fija



MATERIAL Y MÉTODOS

- **Ensayo internacional**, abierto, de grupos paralelos, aleatorizado, controlado y de no inferioridad
- **Comparó 4 meses** (16 semanas) de tratamiento antituberculoso **con los 6 meses** (24 semanas) **estándar** de tratamiento utilizando dosis pediátricas recomendadas por la OMS



Criterios de inclusión

- ✓ Los niños < **16 años** que tenían TBC sintomática no grave
- ✓ **Frotis negativo**
- ✓ Que debían **comenzar el tratamiento** antituberculoso de primera línea

- ✓ La TBC no grave incluyó:
 - ✓ TBC pulmonar limitada a un lóbulo, no cavitada, sin signos de TBC miliar, sin derrame pleural y sin obstrucción clínicamente significativa de las vías respiratorias o tuberculosis ganglionar periférica



MATERIAL Y MÉTODOS

- Los niños fueron vistos en la detección, en la inscripción (aleatorización) y en las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 48, 60 y 72
- Detección:
 - Antecedentes para identificar contactos
 - Evaluación de los síntomas asociados con la TBC
 - Mantoux o quantiferón-TB
 - Radiografía de tórax
 - Obtención de al menos dos muestras respiratorias (aspirado gástrico, esputo espontáneo o esputo inducido) para microscopía de frotis, ensayo Xpert MTB/RIF, cultivo de micobacterias (medio de cultivo sólido Löwenstein-Jensen o cultivo líquido) y pruebas de sensibilidad a fármacos



MATERIAL Y MÉTODOS

- Se completó una **lista de verificación de síntomas** y se realizó un examen clínico en cada visita para detectar síntomas y eventos adversos asociados a la tuberculosis
- Se obtuvieron **muestras respiratorias repetidas** si las muestras respiratorias anteriores eran positivas, si dicha evaluación estaba clínicamente indicada para evaluar la recurrencia o el fracaso del tratamiento, o si se identificó un nuevo contacto con tuberculosis resistente a los medicamentos
- Las radiografías del tórax fueron revisadas retrospectivamente por dos expertos independientes
- La adherencia se evaluó mediante recuentos de píldoras en cada visita y mediante cuestionarios de adherencia al final de la fase intensiva (primeras 8 semanas de tratamiento) y al final del tratamiento



MATERIAL Y MÉTODOS

- Los niños elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir 4 meses o 6 meses de tratamiento antituberculoso
- Todos los participantes recibieron:
 - Inicialmente 8 semanas de tratamiento estándar con isoniazida, rifampicina y pirazinamida (formulación combinada de dosis fija), con o sin etambutol de acuerdo con las guías locales (**fase intensiva**)
 - Posteriormente, tratamiento estándar con isoniazida y rifampicina (**fase de continuación**) en una combinación de dosis fija durante 8 semanas en el grupo de 4 meses (intervención) o 16 semanas en el grupo de 6 meses (control)



RESULTADOS

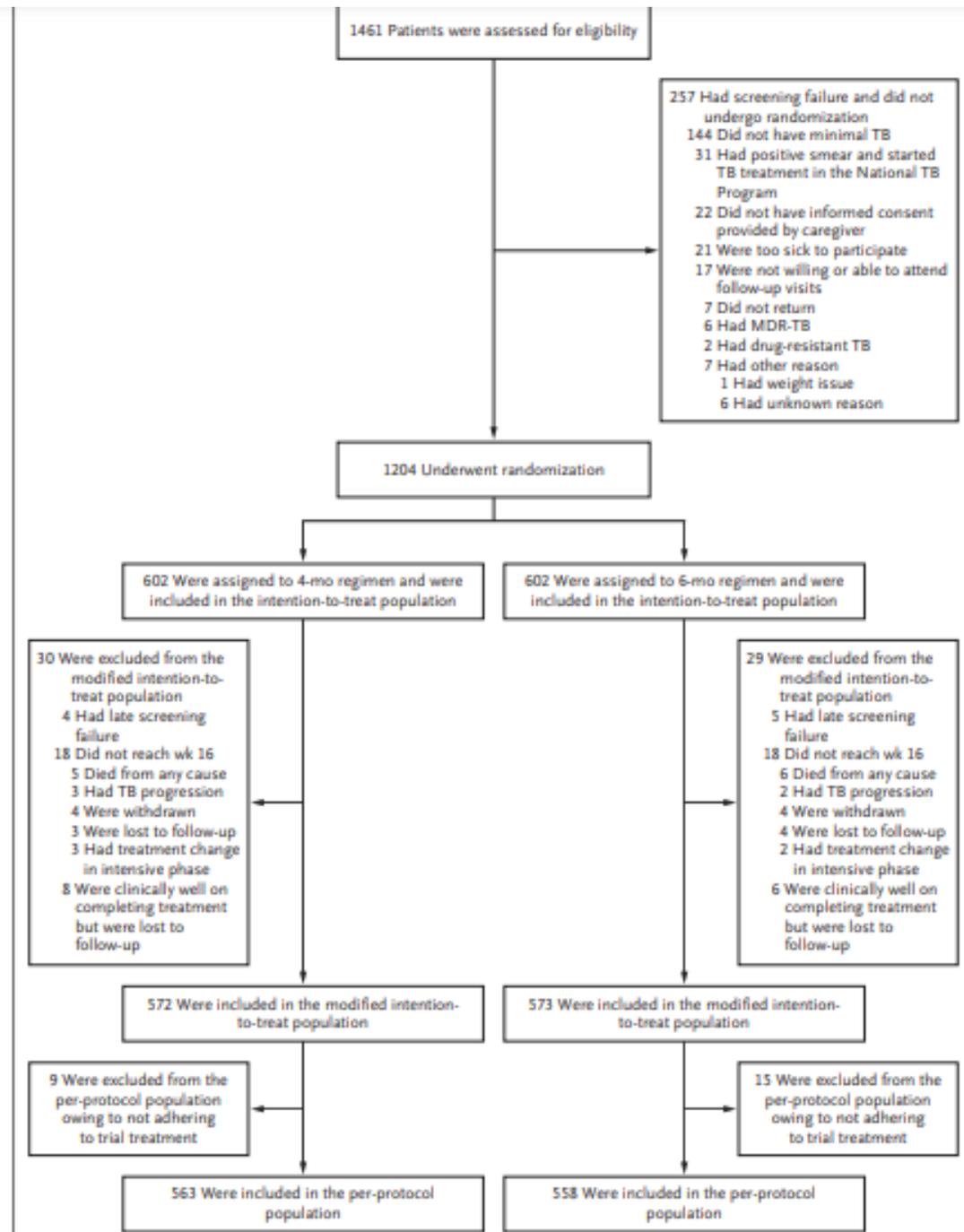


Figure 1. Randomization and Treatment of the Patients.

All the eligible participants with tuberculosis (TB) initially received 8 weeks of standard therapy with isoniazid, rifampin, and pyrazinamide (fixed-dose combination formulation), with or without ethambutol according to local guidelines (intensive phase). This treatment was followed by standard therapy with isoniazid and rifampin (continuation phase) in a fixed-dose combination for either 8 weeks in the 4-month group (intervention) or 16 weeks in the 6-month group (control). MDR-TB denotes multidrug-resistant TB.



Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	4-Month Treatment (N=602)	6-Month Treatment (N=602)	Total (N=1204)
Age			
Median (interquartile range) — yr	3.4 (1.5 to 6.9)	3.5 (1.5 to 7.1)	3.5 (1.5 to 7.0)
Range	2 mo to 15 yr	2 mo to 15 yr	2 mo to 15 yr
Female sex — no. (%)	297 (49)	286 (48)	583 (48)
Site country — no. (%)			
Uganda	188 (31)	188 (31)	376 (31)
Zambia	183 (30)	181 (30)	364 (30)
South Africa	156 (26)	159 (26)	315 (26)
India	75 (12)	74 (12)	149 (12)
HIV-positive status — no. (%)	65 (11)	62 (10)	127 (11)
WHO weight band — no. (%)			
3–3.9 kg	0	3 (<1)	3 (<1)
4–7.9 kg	86 (14)	92 (15)	178 (15)
8–11.9 kg	162 (27)	152 (25)	314 (26)
12–15.9 kg	126 (21)	116 (19)	242 (20)
16–24.9 kg	142 (24)	153 (25)	295 (25)
≥25 kg	86 (14)	86 (14)	172 (14)
Clinical presentation — no. (%)			
Respiratory tuberculosis	398 (66)	406 (67)	804 (67)
Mixed respiratory and peripheral lymph-node tuberculosis	182 (30)	171 (28)	353 (29)
Peripheral lymph-node tuberculosis	19 (3)	21 (3)	40 (3)
Other†	3 (<1)	4 (1)	7 (1)
<i>M. tuberculosis</i> culture and Xpert MTB/RIF testing results — no. (%)‡			
All positive results	85 (14)	80 (13)	165 (14)
Tuberculosis culture-positive only	40 (7)	40 (7)	80 (7)
Xpert MTB/RIF-positive only	14 (2)	5 (1)	19 (2)
Tuberculosis culture-positive and Xpert MTB/RIF-positive	31 (5)	35 (6)	66 (5)



RESULTADOS

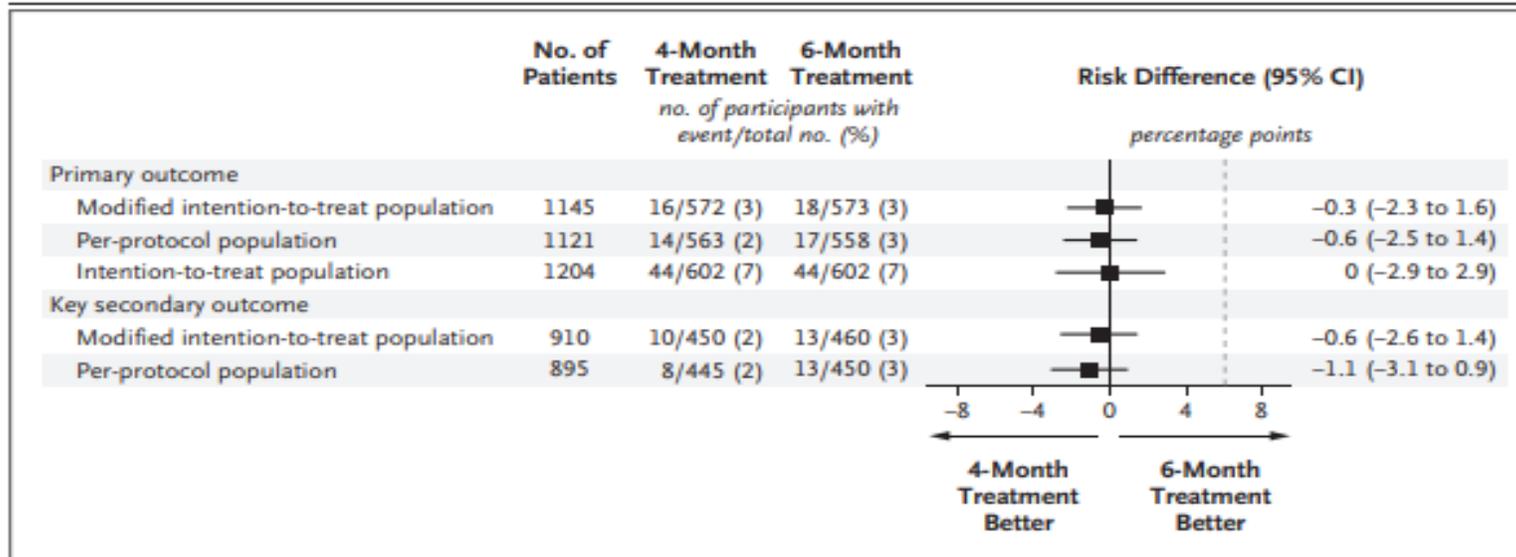


Figure 2. Unadjusted Analysis of the Primary Efficacy and Key Secondary Outcomes in the Trial Populations.

The primary efficacy outcome was unfavorable status by 72 weeks, which was defined as a composite of treatment failure (treatment extension, change, or restart or tuberculosis recurrence), loss to follow-up during treatment, or death, with the exclusion of all the participants who had undergone randomization but did not complete 4 months of treatment (modified intention-to-treat population). The per-protocol population included all the participants in the modified intention-to-treat population except those who had not adhered to the trial regimen. The intention-to-treat population included all the participants who had undergone randomization. Differences have been carried to one decimal place because of the small values. The prespecified margin for noninferiority in the primary efficacy analysis was 6 percentage points (dashed line). The key secondary analysis was unfavorable status at 72 weeks as assessed among the 958 participants who had been independently adjudicated as having tuberculosis at baseline.



RESULTADOS

- **Resultado primario:** de eficacia fue el **estado desfavorable a las 72 semanas**, que se definió como:
 - Fracaso del tratamiento
 - Pérdida del seguimiento durante el tratamiento o muerte
- **Análisis secundario clave:** incluyó a 958 participantes que habían sido adjudicados de forma independiente con TBC al inicio del estudio
 - 910 fueron incluidos en la población modificada por intención de tratar
 - De estos 910: 440 de 450 (98%) en el grupo de 4 meses y 447 de 460 (97%) en el grupo de 6 meses, obtuvieron un resultado favorable
- **Eventos adversos:** 192 eventos adversos graves en 150 participantes.



DISCUSIÓN

- El ensayo SHINE evaluó la duración del tratamiento antituberculoso en niños con TBC no grave y sensible a los medicamentos que vivían en países con una alta carga de TBC (90% de TBC en niños)
- El ensayo **mostró la no inferioridad de 4 meses** en comparación con los 6 meses estándar de tratamiento, con el límite superior del IC del 95%
- Se observó consistencia de los resultados en todos los análisis, incluido un análisis secundario clave en un subgrupo de niños que se consideró que tenían tuberculosis al inicio del estudio
- Buena respuesta al tratamiento con pocas reacciones adversas a los medicamentos, la mayoría de las cuales ocurrieron antes de los 4 meses, durante el período en que los dos grupos del ensayo tuvieron el mismo régimen de tratamiento.



DISCUSIÓN

- Acortar el tratamiento para la TBC sensible a los fármacos es un objetivo clave tanto para adultos como para niños
- Nuestro ensayo tuvo varias fortalezas. Fue bien potenciado y observamos una adherencia del 94% en los grupos asignados y una retención del 95% de los participantes del ensayo
- Limitaciones:
 - Ensayo abierto, lo que tuvo el potencial de dar lugar a extensiones de tratamiento más frecuentes en el grupo de 4 meses, lo que contribuyó a resultados más desfavorables en este grupo
 - Generalización de nuestros resultados a entornos donde las radiografías de tórax no están disponibles para caracterizar la tuberculosis no grave



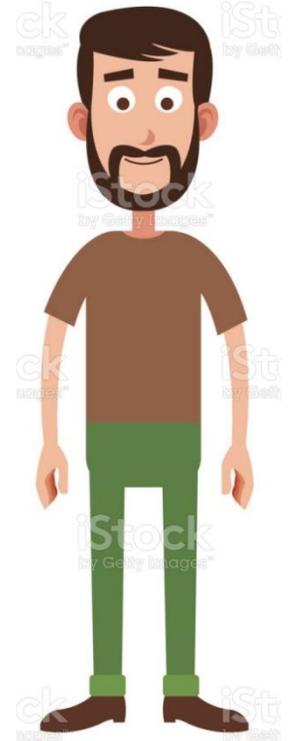


A propósito de un caso

Patricia Hontoria Juez –Medicina Interna
Complejo Asistencial Universitario de León
Unidad de EAS- H. San Cecilio- Granada

MOTIVO DE CONSULTA

Varón de **31 años** derivado a CCEE de EAS
por **lesiones migratorias edematosas y
eritematosas** en extremidades



ANTECEDENTES PERSONALES (I)

- No antecedentes familiares de interés
- Alergia a gramíneas. Intolerancia a la lactosa
- No hábitos tóxicos
- Natural de Granada. Profesor
- Pareja estable, no relaciones sexuales de riesgo
- Dermatitis eccematosa en el primer año de vida
- IQ: hernia inguinal derecha intervenida a los 19 años
- Tratamiento habitual:
 - Paracetamol 1g si dolor.



ENFERMEDAD ACTUAL

Septiembre 2020

Lesión edematosa y eritematosa en brazo izquierdo. No dolorosa, ni pruriginosa

Posteriormente, lesión edematosa y levemente eritematosa en MID (tercio distal), con limitación funcional



ENFERMEDAD ACTUAL

Septiembre 2020

Octubre 2020

Marzo 2021 ...

- Episodios recurrentes y migratorios en las 4 extremidades
- Varios brotes al mes (3-4)
- **Mejoran con Deflazacort 30 mg/día.** Varios ciclos, en pauta descendente
- Tras suspensión de corticoides, rebrotes
- Inicialmente, tomó Ibuprofeno, sin mejoría
- Hidoxicloroquina durante 2 semanas con escasa mejoría







ENFERMEDAD ACTUAL

- No picaduras de insectos
- No animales domésticos
- **Dolores ocasionales y malestar general** de predominio vespertino en zonas afectas

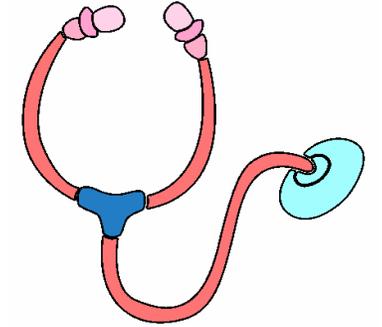


Mejoría tras de toma de Paracetamol 1g

- Anamnesis por aparatos:
 - **Artromialgias** en territorios afectos en cada brote que mejoraban con corticoides y paracetamol

Seguimiento en la Privada (seguro privado). Valorado por Internista y, posteriormente, Especialista en EAS que estudian el caso y solicitan amplio estudio que se muestra a continuación...

EXPLORACIÓN FÍSICA



- Consciente, orientado y colaborador. NH, NC, NP. BEG. Eupneico basal.
- CyC: No adenopatías periféricas. ORL: No aftas orales, mucosa sin lesiones
- AP: MVC, sin ruidos patológicos sobreañadidos
- AC: RsCsRs, sin soplos
- Abdomen blando, depresible, no doloroso, no masas ni megalias palpables sin signos de irritación peritoneal, RHA presentes
- MMII: no edemas ni signos de TVP. No lesiones edematosas ni eritematosas en la actualidad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



ANALÍTICAS

- **Analítica (09/2020):** Hemograma normal. VSG 4 (10/2020). Coagulación normal. Bioquímica con función renal, hepático e iones normales (incluido calcio normal). PCR 48-25.49-8 (nivel máximo 5). Complemento normal. ANA negativo. FR normal. TSH normal. Proteinograma normal. Sedimento normal. Serología VHC y parvovirus negativo. Compatible con vacunación de VHB.
- **Analítica (11/2020):** VSG 19 1ª hora 36 2ª hora y PCR 22, ECA 19, CK 45 β -2MCG normal
- **Analítica (20/01/2021):** VSG 19 1ª hora y 46 2ª hora. Fe 37, Ferritina 22 (inicia tratamiento con Fe oral), IST 20%. CK 55. ANA, anti músculo liso, anti Jo1, Slc 70, Sm RNP y Sm negativos. VIH negativo.
- **Analítica (02/2021):** CK 116, PCR 5. β -2MCG normal. Mantoux negativo.
- **Analítica (03/2021):** CK 97 y PCR 6. Marcadores tumorales normales (AFP, CEA, Ca 15.3, Ca 19.9). ASLO normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Ecografía muscular de MMII (04/11/2020):** Discreto **aumento de volumen de las masas musculares** de la cara posterior de pierna izquierda con leve incremento difuso de la ecogenicidad, sugerente de cambios de **aspecto inflamatorio** (miositis) inespecíficos. Sin otros hallazgos de interés
- **Eco-Doppler de MMII (04/11/2020):** no datos de TVP

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **TC total body** (17/11/2020): Campos pulmonares dentro de la normalidad, sin imágenes nodulares, áreas de condensación significativas ni cambios intersticiales. Ganglios mediastínicos y axilares no significativos. Hígado de tamaño, contorno y densidad normal. Sin lesiones focales. Vesícula de dimensiones y grosor parietal dentro de la normalidad. Sin litiasis en su luz. Vía biliar intra y extrahepática no dilatadas. Páncreas y bazo de características normales. Riñones normales, con adecuado espesor parenquimatoso. Sin dilatación de los sistemas excretores. No se aprecia líquido libre intraperitoneal. Conclusión: **Estudio en rango de normalidad.**
- **EMG** (20/01/2021): Estudio neurofisiológico periférico de extremidades derechas normal. No detecto signos de afectación neurógena ni miopática. **No signos electromiográficos sugerentes de una miositis por cuerpos de inclusión.**

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



- **Biopsia piel** de cara interna de muslo izquierdo (16/04/2021):

Presencia de **infiltrado** polinucleares neutrófilos y **eosinófilos** en zona hipodérmica, los hallazgos morfológicos son compatibles con

Celulitis eosinofílica

1. Introducción

- La celulitis eosinofílica (CE) es un trastorno cutáneo poco común y de etiología desconocida
- Descrita por primera vez en **1971** por **George Wells**: “**dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia**”
 - En **1979**, Spigel y Winkelmann la demoninan **celulitis eosinofílica** o **síndrome de Wells**
- Se caracteriza por placas edematosas, eritematosas, infiltradas y discretamente pruriginosas, autolimitadas, desaparecen sin dejar secuelas y carácter recurrente
- Para el diagnóstico es fundamental correlación clínico-histopatológica

2. Epidemiología

- La epidemiología no está bien definida
- Se desconoce la prevalencia y la incidencia
- Se cree que ocurre predominantemente en **adultos**
 - Incidencia máxima en la **2ª y 3ª décadas** de la vida
 - Sin embargo, ocurre en pacientes de todas las edades
- No hay diferencias entre sexos en adultos, aunque en niños sí se ha visto una predilección por sexo masculino
- No se conoce ninguna predilección racial o étnica en la CE

3. Patogenia

Factores desencadenantes:

- **Infecciones:**
 - Virus: varicela, parvovirus, coxsackie
 - Bacterias
 - Hongos
 - Parásitos: giardiasis, toxocariasis, oncocercosis
- **Picaduras de insectos** (abejas, pulgas)
- **Vacunaciones:** hepatitis B, difteria, tétanos y tos ferina
- **Fármacos:** adalimumab, infliximab, ustekinumab, penicilinas, tetraciclinas, anticolinérgicos, anestésicos, danazol, ácido acetilsalicílico, tiazidas...
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo IV:** tatuajes
- **Neoplasias** de órganos sólido (Ca renal metastásico) y hematológicas (LLC)
- Dermatitis atópica
- Exposición intrauterina a fármacos

4. Clínica

- Aparición repentina de **placas edematosas y eritematosas**, pruriginosas, únicas o múltiples, localizadas en **extremidades** y que se parecen a una celulitis infecciosa
- Pueden coexistir lesiones morfológicamente diferentes en un mismo paciente
- En una revisión de 32 casos publicados: todos los pacientes presentaban placas eritematosas grandes, pero en otros también había vesículas, ampollas, pápulas y nódulos.
- Las lesiones se desarrollan en 2-3 días y **se resuelven en 2-8 semanas sin dejar cicatriz**
- El **prurito y la quemazón** pueden preceder u ocurrir simultáneamente con lesiones visibles
- Aproximadamente, 1 de cada 5 pacientes, presentan **síntomas sistémicos** como fiebre, malestar y/o artralgias. Puede indicar un curso más grave o progresivo
- A veces, las lesiones pueden durar meses o años
- Pueden reaparecer en el mismo lugar, incluso después de una remisión completa y prolongada

5. Diagnóstico

- El diagnóstico de la CE es difícil y se retrasa (diagnóstico inicial erróneo de celulitis bacteriana)
- Debe sospecharse en pacientes con historia clínica de **placas celulíticas recurrentes**, pruriginosas, no dolorosas y que **no responden al tratamiento antibiótico**
- Una biopsia de piel (H-E) con hallazgos histopatológicos característicos (infiltrado dérmico eosinofílico, “figuras en llama”) y eosinofilia periférica, respaldan el diagnóstico clínico
- Importante **correlación clínico-histopatológica**
- Intentar identificar posibles factores desencadenantes y descartar otros trastornos que comparten características similares
- Puede ser necesaria la RM (osteomielitis), TC (abscesos subyacentes) o eco-doppler (TVP)

5. Diagnóstico

- **Criterios principales** (se requieren 2 de 4):

- Presentación clínica compatible con CE
 - Tipo placa
 - Tipo granuloma anular
 - Tipo urticaria
 - Pápulovesicular
 - Ampolloso
 - Pápulonodular
 - Tipo exantema fijo medicamentoso
- Curso recurrente, remitente
- Sin evidencia de enfermedad sistémica
- Características histológicas de infiltración eosinofílica dérmica y ausencia de vasculitis

- **Criterios menores** (al menos 1):

- Figuras en llamas
- Características histológicas granulomatosas
- Eosinofilia periférica
- Factor desencadenante

No validados

6. Diagnóstico diferencial

Infecciones (celulitis bacteriana, tinea corporis, sarna, enfermedad de Lyme)

Picaduras de insectos

Dermatosis autoinmunes:

- **Penfigoide ampolloso:** inicialmente placas inflamatorias pruriginosas. Espongiosis eosinofílica con infiltrado dérmico de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Depósito lineal de IgG y/o C3.
- **Penfigoide gestacional:** 2º y 3º trimestre. Placas intensamente pruriginosas en abdomen. Depósito lineal de IgG y/o C3.

Reacciones farmacológicas: erupciones medicamentosas maculopapulares y síndrome de DRESS

Síndromes hipereosinofílicos:

- **Angioedema episódico con eosinofilia (Síndrome de Geich):** episodios recurrentes de angioedema, urticaria, fiebre y eosinofilia.
- **GEPA o síndrome de Churg-Strauss:** rinosinusitis crónica, asma y eosinofilia. Pápulas infiltradas.
- **Fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman):** inicial edema y eritema de EE. Después, fibrosis e induración. Eosinofilia. Biopsia de fascia y músculo

Dermatosis inflamatorias y alérgicas: dermatitis atópica, de contacto

Dermatosis eosinofílica asociada a neoplasias hematológicas: placas pruriginosas y dolorosas en pacientes con LLC, linfomas...

7. Tratamiento

- **No existe consenso** sobre el manejo óptimo de la CE. No EC aleatorizados ni grandes estudios prospectivos de tratamiento. Evidencia disponible se deriva de informes de casos y series de casos pequeños
- Los **corticoides tópicos** de potencia media-alta son el tto de primera línea en pacientes con enfermedad localizada y en niños
- En enfermedad generalizada o aquéllos con enfermedad localizada que no se controlan con corticoides tópicos, requieren ciclo corto de **corticoides sistémicos**

Prednisona 0.5 a 1 mg/kg peso/día durante 5-7 días y pauta descendente durante 2-3 semanas

- Si la clínica reaparece tras la suspensión, debemos considerara otros tratamientos a largo plazo (no corticoides):
 - Mepolizumab, omalizumab, ciclosporina, dapsona, azatioprina, colchicina, IFN-gamma (diana IL-5), psoraleno con fototerapia UVA (PUVA)

8. Pronóstico

- El pronóstico **es bueno**, en general
- Las lesiones suelen mejorar de forma espontánea o con el tratamiento
- Sin embargo, **la recurrencia es común** tanto en adultos como en niños, particularmente, en personas con múltiples áreas corporales afectadas
- Debemos hacer seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento así como la recurrencia de la enfermedad

Bibliografía

Uptodate.com. *“Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome)” “Eosinophilic fasciitis”*

“Síndrome de Wells. A propósito de dos casos”. M. B. Blanco, C. Pereira, C. Chieira, M. A. Rodríguez Prieto. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17: 108-110.

“Síndrome de Wells: presentación de 2 casos y revisión de la literatura”. Alba Gómez-Zubiaura, Susana Medina-Montalvo, Ana Belén Piteiro-Bermejo, Maria Dolores Vélez-Velázquez, Sonia Beà-Ardébol a y Lidia Trasobares-Marugán. *Formación continuada en Dermatología. Piel (Barc)*. 2018; 33 (1): 5-13. Elsevier.

“Celulitis eosinofílica”. Laia Pastor-Jané, Pilar Turégano-Fuentes, Jesús Miguel López-Dupla y Antoni Raventós-Estellé. *Formación continuada en Dermatología. Piel (Barc., Ed.impr.)*2010;25(4) :198–202. Elsevier.



Muchas gracias

Sierra de la Demanda, Burgos