

# Nuevas vías de administración de antibióticos

Ana Belso Candela  
Sº de Medicina Interna  
Hospital Gral de Elda  
27-11-2012

# CONCEPTOS BÁSICOS

- Vías de administración: Son las diferentes formas en que un medicamento se pone en contacto con el organismo para ejercer su efecto, ya sea local o sistémico.
- Formas Farmacéuticas: Son los medicamentos de composición definida y dosificación determinada

- Factores que se deben tener en cuenta a la hora de seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica:

- ✓ El **efecto terapéutico** deseado.
- ✓ El estado y **características individuales** del paciente.
- ✓ Las **características físico-químicas** del medicamento y las formas farmacéuticas en que éste se presenta.

# CLASIFICACIÓN DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

**Externa**

**Piel**

**Mucosas**

**Oídos**

**Faringe**

**Interna**

**Entérica**

**Parenteral**

**Inhalatoria**

**Percutánea**

**A través de  
la piel**

**Vía Externa:** Aplicación directa sobre el sitio afectado para lograr **efecto local**

**Vía Interna:** Se emplea con el objetivo de obtener un **efecto sistémico** del medicamento después de su absorción.

**Vía Percutánea:** El medicamento se pone sobre la piel para que a través de ésta se absorba y se obtenga un **efecto sistémico**. (Ej. preparaciones transdérmicas).

# Vía interna

**Vía Entérica.** A través del **tubo digestivo**: vía oral, sublingual y rectal.

**Vía Parenteral.** Directamente a la circulación mediante el uso de **inyecciones**: vía endovenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica. Otras: intratecal, intraarticular...

**Vía Inhalatoria.** Vehiculado por el **aire inspirado** con el fin de ejercer efecto local sobre el árbol bronquial y sistémico después de la absorción.

# ANTIBIÓTICOS INHALADOS

# Un poco de Historia...

- El uso de la vía inhalatoria como medio de administrar sustancias para intentar conseguir el **alivio de la tos pertinaz** ya fue consignado en el **Papiro de Ebers** (1.500 años a. C.).
- Utilización de nebulizadores sencillos para administrar **antisépticos** mediante esa vía durante el **siglo XIX y principios del XX**.





No fue hasta **1981** cuando se comenzó a utilizar con asiduidad la terapéutica antibiótica inhalada, tras dar a conocer la Dra. Hodson a la comunidad científica los resultados positivos alcanzados con el uso en pacientes con **Fibrosis Quística** (FQ).

Es en estos pacientes donde se ha demostrado más fehacientemente que los **antibióticos pueden liberarse de forma eficaz y segura con este método de administración.**



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR),  
la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)  
y la Asociación Iberoamericana de Cirugía Torácica (AIACT)

# Archivos de Bronconeumología

ISSN 0300-2806

Volumen 47, Extraordinario 6, 2011

## Antibioterapia inhalada

Introducción

Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos

Infección bronquial crónica: el problema de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibioterapia inhalada en la fibrosis quística

Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Antibioterapia inhalada en otras enfermedades respiratorias

El futuro de la antibioterapia inhalada. Nuevos productos



[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)

Incluido en: Excerpta Medica/EMBASE, Index Medicus/MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, ISI Alerting Services, Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports, SCOPUS, ScienceDirect

# Conceptos básicos

- **Aerosolterapia:** tratamiento que se basa en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria.
- **Aerosol:** es una suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas, como el oxígeno.
- **Inhaladores:** aparatos utilizados para generar aerosoles de partículas *sólidas* susceptibles de ser inhaladas.
- **Nebulizadores:** dispositivos encargados de generar aerosoles de partículas *líquidas* de un tamaño adecuado para que puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio inferior.
- **Atomización:** proceso por el cual un líquido se convierte en gotas pequeñas.

# Inhalación de agentes antiinfecciosos en las infecciones respiratorias

## VENTAJAS

- Se alcanzan **concentraciones más elevadas** en el foco infeccioso
- Resultados positivos con **mayor efectividad y rapidez** con respecto a otras vías de administración
- **Evitar el uso de dosis elevadas** por vía oral o parenteral
- Empleo de menores dosis para llegar a valores terapéuticos
- **Disminución** subsiguiente de **efectos secundarios** indeseables.

## **DESVENTAJAS:** La eficacia de la nebulización depende de muchos factores:

- Características del fármaco a nebulizar (tamaño, forma, densidad y tensión superficial de la partícula)
- Anatomía de las vías aéreas
- Técnica de inhalación del paciente
- Sistema de nebulización utilizado y su mantenimiento.

***Enorme variabilidad inter e intraindividual en el depósito de un aerosol en las vías respiratorias.***

# Antibioterapia inhalada en Fibrosis Quística

- Enfermedad genética letal más frecuente en la población caucasiana.
- Transmisión AR. Incidencia aproximada de 1/4.500 nacidos vivos.
- Patología multisistémica.
- Afecta a las glándulas exocrinas.
- Puede afectar al aparato digestivo, a las glándulas sudoríparas y al aparato reproductor, entre otros, la **mayor morbimortalidad viene determinada por el progresivo deterioro del aparato respiratorio.**

- **Cronoinfección:** la mayor parte de los pacientes son colonizados inicialmente por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, seguidos de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Cada día es más habitual encontrar patógenos resistentes a antibióticos, micobacterias atípicas y diferentes hongos.
- **Colonización crónica por *P. Aeruginosa*:** incremento de la morbimortalidad. Muy importante tto erradicador de la *colonización inicial* de este microorganismo.
- Ppales ATB inh: Tobramicina, Colistina.



# TOBRAMICINA

- 2 presentaciones: TOBI<sup>®</sup>, BRAMITOB<sup>®</sup>
- Pautas de 28 días seguidos de 28 días de descanso (pauta “on-off”), para evitar resistencias.
- Antibiótico bactericida, buena tolerabilidad, activo frente a BGN y algunos grampositivos como *S. aureus* y *Enterococcus*.
- No se han detectado en EC toxicidad renal ni pérdida de audición, aunque sí pueden ocurrir acúfenos transitorios.
- Ocasionalmente: broncoconstricción tras su inhalación, valorar necesidad de BD previos.

# Tobramicina sol inhalada (TSI)



**Ampollas 5 ml contiene:  
Tobramicina 300 mg**



**Ampollas 4 ml contiene:  
Tobramicina 300 mg**

# COLISTINA

- Colistimetato de sodio.
- 2 presentaciones: Promixin<sup>®</sup> y GES<sup>®</sup>
- No debe demorarse su aerosolización después de su reconstitución. Puede producir una infiltración inflamatoria eosinofílica pulmonar.
- Pertenece al grupo de las polimixinas.
- Bactericida frente a bacterias GN.
- Bien tolerada. Mayor frec de broncoconstricción.
- Amplio uso, aunque nunca ha sido rigurosamente estudiada en grandes ensayos aleatorios controlados con placebo.

# Colistina inhalada



**PROMIXIN**

**COLISTIMETATO DE SODIO\* 1 MU/12 H**

# ¿Otros ATB inh en FQ?

- Durante muchos años **se han estado empleado en aerosol formulaciones iv** de *gentamicina, ceftazidima, ampicilina o amikacina*, a pesar de **no existir ensayos y estudios multicéntricos céntricos** que demuestren su efectividad, seguridad y tolerabilidad.
- En la actualidad se están desarrollando **formulaciones antibióticas específicas para aerosol**: **aztreonam lisina** (Cayston<sup>®</sup>), **amikacina liposomal** (Arikace<sup>®</sup>), **tobramicina formulación polvo seco (TIP)**, **levofloxacino, ciprofloxacino y fosfomicina/tobramicina** nebulizados.

**Antibióticos usados en fibrosis quística en aerosol**

Antibióticos nebulizados	Dosis cada 12 h	Preparación
Colistimetato de sodio GES <sup>a</sup> Promixin <sup>®a</sup>	1-3 millones (M)	1 M + 4 ml de SF 2 M + 2 ml de SF + 2 ml de AD
TOBI <sup>®</sup> (300 mg/5 ml) <sup>a</sup> ; Bramitob <sup>®</sup> (300 mg /4 ml) <sup>a</sup>	300 mg con ciclos alternos ( <i>on-off</i> 28 días)	Sin diluir
Gentamicina <sup>a,b</sup>	80-160 mg	Hasta 4 ml de SF
Ceftazidima <sup>a,b</sup>	500-1.000 mg	Hasta 4 ml de SF
Amikacina <sup>a,b</sup>	500 mg (250 mg en niños)	Hasta 4 ml de SF
Aztreonam <sup>a,b</sup>	500-1.000 mg	Hasta 4 ml de SF
Ampicilina <sup>b</sup>	500-1.000 mg	5 ml de agua para inyección
Vancomicina <sup>b</sup>	250 mg-5 mg/kg	500 mg diluidos en 8 ml AD
Anfotericina B <sup>b</sup>	25 mg	Disolver vial 50 mg en 12 ml de agua estéril

AD: agua destilada SF: suero fisiológico.

<sup>a</sup>Usados para *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>b</sup>Formulaciones intravenosas de los antibióticos usados para nebulización.

# Indicaciones ATB en aerosol en FQ

- **Profilaxis antibiótica:** NO indicado (riesgo de toxicidad, resistencias...).
- **Primer aislamiento de *P. aeruginosa*:** momento idóneo para su erradicación (buena S a ATB, escasas colonias). Indicado en todos los protocolos de FQ aunque no ha demostrado mejorar px a largo plazo.

## Recomendaciones ante un primer cultivo positivo de *Pseudomonas aeruginosa*

Situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
Sin clínica	Ciprofloxacino oral 21-28 días + <b>antibioterapia inhalada</b>	Tratamiento i.v.	Realizar cultivo al mes del tratamiento: – Si negativo, mantener tratamiento inhalado 6-12 meses – Si positivo, nuevo ciclo tratamiento oral e inhalado o iniciar tratamiento i.v. – Si persiste positivo, tratar como colonización crónica
Infección aguda	Tratamiento i.v. (14-21 días) + <b>antibioterapia inhalada</b>		Iniciar antibioterapia inhalada durante o al finalizar el tratamiento i.v. Adecuar tratamiento al perfil de sensibilidad

i.v.: intravenoso.

Tomada de Cantón et al<sup>11</sup>.

- *Colonización crónica por P. Aeruginosa:*

- ✓ Evidencia más clara de indicación.

- ✓ EC aleatorizados con TSI: **mejoría función pulmonar, disminución de densidad de *P. aeruginosa* en esputo y el riesgo de hospitalización.**

- ✓ Recomendaciones en las Guías terapéuticas:

- pacientes  $\geq 6$  años

- afectación pulmonar de **moderada-grave**

- **cultivos persistentemente positivos a *P. aeruginosa*.**



## Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias

Montserrat Vendrell<sup>a</sup>, Javier de Gracia<sup>b</sup>, Casilda Oliveira<sup>c</sup>, Miguel Ángel Martínez<sup>d</sup>, Rosa Girón<sup>e</sup>, Luis Máiz<sup>f</sup>, Rafael Cantón<sup>g</sup>, Ramon Coll<sup>h</sup>, Amparo Escribano<sup>i</sup> y Amparo Solé<sup>j</sup>

Situación	Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Infección bronquial crónica (esputo purulento)	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino: 750 mg/12 h v.o.; o amoxicilina: 1-2 g/8 h v.o.; o	Prolongada. Depende del control de la infección (mantenimiento de esputo mucoso)
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina: 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg /8 h v.o.	
	<i>Pseudomonas</i>	Tobramicina: 300 mg/12h inhalado en ciclos alternos de 28 días <sup>b</sup> , o colistimetato de sodio: 1-2 mU/12 h inhalado <sup>a</sup>		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o., o tobramicina: 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días <sup>b</sup>	
	<i>Stenotrophomonas</i>	Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h v.o.	Doxiciclina: 100 mg/12 h v.o.	

# Efectos secundarios

- **LOCALES** (+ frec): tos irritativa, mal sabor de boca, broncoconstricción, disfonía, disnea o molestias torácicas.
- **GRAVES O SISTÉMICOS** (raro): ototoxicidad, nefrotoxicidad o problemas neuromusculares.
- Administración previa de BD de acción rápida: reduce el número e intensidad de los efectos 2º.
- 1ª toma del ATB inhalado debería controlarse en el centro hospitalario.

# Antibioterapia inhalada en bronquiectasias no FQ

- Práctica cada vez más habitual
- **Uso compasivo** en nuestro país hasta la llegada de evidencias científicas desde los EC puestos en marcha.
- Estudios realizados hasta el momento han demostrado diferentes **efectos positivos**:
  - reducción nº de colonias
  - disminución cantidad y purulencia del esputo
  - mejoría de la calidad de vida del paciente
  - reducción en el número de agudizaciones

- Escaso impacto sobre la **pérdida acelerada de la función pulmonar**
- Indicaciones:
  - **Colonización inicial** por *P. aeruginosa*
  - **Colonización** bronquial **crónica** por *P. aeruginosa*
  - **Infección** bronquial **crónica** por *P. aeruginosa*
- Misma pauta ATB que para BQ por FQ (tobramicina, colistina).
- En estudio otros ATB inhalados
- Efectos 2º más frec de ATB inh en BQ no FQ que en FQ.

# Antibioterapia inhalada en otras enfermedades pulmonares

1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
2. Profilaxis contra las infecciones pulmonares por hongos
3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

# NAV

- Es la **más común y seria infección nosocomial** en pacientes críticamente enfermos.
- 25-40% de pacientes no responden a ATB sistémica.
- Alta prevalencia de infecciones por **microorganismos multirresistentes** (MMR) → uso de agentes con alta toxicidad sistémica.
- Patógenos más comunes:
  - GN: *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter* spp.
  - GP: **SARM**



- En ocasiones, algunos MMR como *Acinetobacter* solo sensibles a polimixina E. Formulación en aerosol = colistina.
- Varios estudios de pacientes con NAV MMR. **Colistina inh** asociada a ATB sistémica.
- EC aleatorio DC: **tto inh con Gentamicina** (si GN) o **Vancomicina** (si GP) asociado a iv. Mejoría datos clínicos frente a placebo.

***Resultados alentadores aunque se precisan ensayos de mayor tamaño.***

## Resultados clínicos positivos:

- reducción en ptos de severidad clínica
- más rápida mejoría de signos y síntomas de infección
- facilita el destete
- reducción en el uso de antibióticos sistémicos

## Indicaciones:

- Falta de respuesta a ATB sistémica
- NAV recurrentes
- NAV por microorganismos multirresistentes.

1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
2. Profilaxis contra las infecciones pulmonares por hongos
3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos.
- Infecciones muy agresivas. Etiología más frecuente: *Aspergillus spp.*
- A pesar de nuevos antifúngicos con efecto frente *Aspergillus* (posaconazol, voriconazol y caspofungina), la mortalidad por la aspergilosis invasiva es muy alta.

- Profilaxis con aerosoles de anfotericina B en pacientes de riesgo (neoplasias hematol, trasplante pulmón): estudios han demostrado una **reducción significativa** en la incidencia de infecciones pulmonares invasivas por hongos, en particular los causados por *Aspergillus spp.*
- El uso rutinario de la anfotericina B nebulizada no se puede recomendar. Se necesitan más ensayos clínicos.

1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
2. Profilaxis contra las infecciones pulmonares por hongos
3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Infección oportunista con disminución significativa en su incidencia después de la introducción rutinaria de la profilaxis.
- Candidatos a px: VIH, receptores de TOS y los pacientes con neoplasias hematológicas.
- ATB en aerosol aprobados por la FDA: **pentamidina inhalada**.
- Principal alternativa a TMP-SMX para prevención 1ª y 2ª de NPJ.

- En EC aleatorizados controlados:
  - Eficacia ligeramente inferior que CMX, pero con una mejor tolerancia y con una necesidad significativamente menor de reducir o suspender su administración.
  - Misma eficacia que dapsona+pirimetamina y que atovacuona, con menos interrupciones por toxicidad.



1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
2. Profilaxis contra las infecciones pulmonares por hongos
3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Pacientes con BC y exacerbaciones permanentes con infección por *Pseudomonas* están en riesgo elevado de desarrollar BQ.
- Varios estudios con **tobramicina** y **colistina** inhalada: mejoría de la función pulmonar y calidad de vida. Reducción de ingresos hosp.
- En la actualidad, diversos ensayos en fases 1 y 2 con formulaciones para uso inhalado de **levofloxacino** y **ciprofloxacino** en pacientes con EPOC.

SELLADO DE CATÉTER VENOSO  
CENTRAL CON ANTIBIÓTICOS  
*(antibiotic-lock)*

# Generalidades

- Las infecciones asociadas a catéteres (IAC) constituyen la **principal causa de bacteriemia nosocomial** y están relacionadas con una alta morbilidad y mortalidad.
- Los **catéteres venosos centrales** (CVC) son la causa del **90%** de las IAC.

# Tipos de IAC

## a) LOCALES

- Colonización del catéter
- Infección del punto de entrada

## b) SISTÉMICAS

- Bacteriemia relacionada con el catéter
- Bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión

## c) COMPLICADAS

- Bacteriemia persistente: >72h tras inicio ATB adecuada.
- Trombosis séptica
- Endocarditis
- Otras metástasis a distancia: ej. osteomielitis

# Microorganismos implicados

- Estafilococos coagulasa-negativos (ECN)
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida spp.*
- Bacilos entéricos gramnegativos
- *Pseudomonas spp.*

# Vías de colonización de un CVC

- **Extraluminal:** la **flora cutánea** migra desde la piel hasta la superficie intravascular del catéter, a través del manguito de fibrina que se forma tras su colocación. Vía más frec si CVC < 8 días.
- **Intraluminal:** desde la **conexión**. Vía más frec si CVC > 8 días.
- **Hematógena** (3-10% de los casos): los gérmenes colonizan el catéter vía sanguínea **desde otro foco a distancia**.
- **Líquidos de infusión** ( < 3% de los casos)

# Manejo inicial

- Recoger cultivos previo a inicio ATB
- Asepsia de la piel y conexiones
- Hemocultivos diferenciales (SP y CVC)
- Cultivo del exudado del punto de entrada, si existe.
- ¿Retirada del catéter?
- ATB: sistémica y sellado de catéter con ATB



# ¿Retirada del catéter?

***Recomendaciones según la guía IDSA 2009***

**Se debe retirar el catéter en caso de (A-II):**

- Bacteriemia complicada.
- Pus en el punto de entrada.
- Infección por *S. aureus* , enterococo, BGN, hongos o micobacterias.
- Bacteriemia persistente.

## ***Según guía SEIMC-SEMICYUC 2004:***

- **Conservar el catéter:** en las infecciones por *S. epidermidis*, *Corynebacterium no JK* o *Streptococcus spp.*, por su escasa virulencia.
- **Retirar el catéter:** infecciones por *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium JK* (*jeikeium*), *Bacillus spp.*, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia* y otros BGN MR, micobacterias ambientales, *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*

# Sellado de catéter

- Normalmente empleado junto a ATB sistémica.
- Permite instilar **grandes concentraciones** de antibiótico al cual el germen es sensible, dentro de la luz del catéter, **sin toxicidad sistémica**.
- El volumen de antibiótico introducido se extrae antes de administrar la siguiente medicación.
- No está bien establecida la *concentración* de ATB ni la *duración* del tiempo de sellado.

## *Recomendaciones de la guía IDSA 2009*

- Para VANCOMICINA, la concentración mínima debe ser 1000 veces superior a la CMI (ej: 5 mg/ml)
- **Siempre acompañado de antibioterapia sistémica** **excepto:** colonización del catéter por ECN o BGN con hemocultivos periféricos reiteradamente negativos (tto exclusivo con sellado durante 10-14 días).
- Duración sellado del catéter + ATB sistémica: **7-10 días** (en el caso excepcional de conservación del catéter en BCR por *S. aureus*, mantener 4 semanas).
- El tiempo de sellado no debe exceder las 48h.

# *Recomendaciones de la SEIMC-SEMICYUC 2004*

## **Concentraciones recomendadas según ATB:**

- Vancomicina: 1 mg/ml
- Ciprofloxacino: 1 mg/ml
- Amikacina: 1.5 mg/ml
- Anfotericina B: 2.5 mg/ml

*El uso sistemático de **fibrinolíticos** para tratar la infección de catéter **no** es recomendable.*

# Prevención

- Lavarse las manos antes y después manipular cualquier dispositivo intravascular.
- Antiséptico indicado: jabón antibacteriano o una solución alcohólica.
- Técnica estéril y precauciones de barrera completas: bata, mascarilla, guantes estériles, gorro y entallado amplio de la zona.
- Preparación de la piel con clorhexidina (más efectiva que povidona yodada o alcohol).

- Preferible utilizar catéteres unilúmenes que multilúmenes.
- Cuidados pertinentes del punto de inserción (debe ser visualizado diariamente).
- Apósitos transparentes de material transpirable o gasas.

Búsqueda de dispositivos que minimicen esta colonización: **nuevos diseños de conexión** que establecen una **barrera antiséptica interna** entre los sistemas de infusión y la luz del catéter.

# BIBLIOGRAFÍA:

- Antibioterapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(Supl 6):1.
- Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(11):629-40.
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1-45.
- GUÍAS CLÍNICAS SEIMC 2006: Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia (Cobo J, Pujol M, Rodríguez J et al).
- PROCEDIMIENTOS EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA 2004: Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares (Bouza E, Liñares J, Pascual A).
- DOCUMENTO DE CONSENSO. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC. Cristóbal León y Javier Ariza.