

A large, stylized white letter 'Q' logo, which is the primary visual element of the journal's branding. The 'Q' is thick and has a long, sweeping tail that curves downwards and to the left.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

Número 4

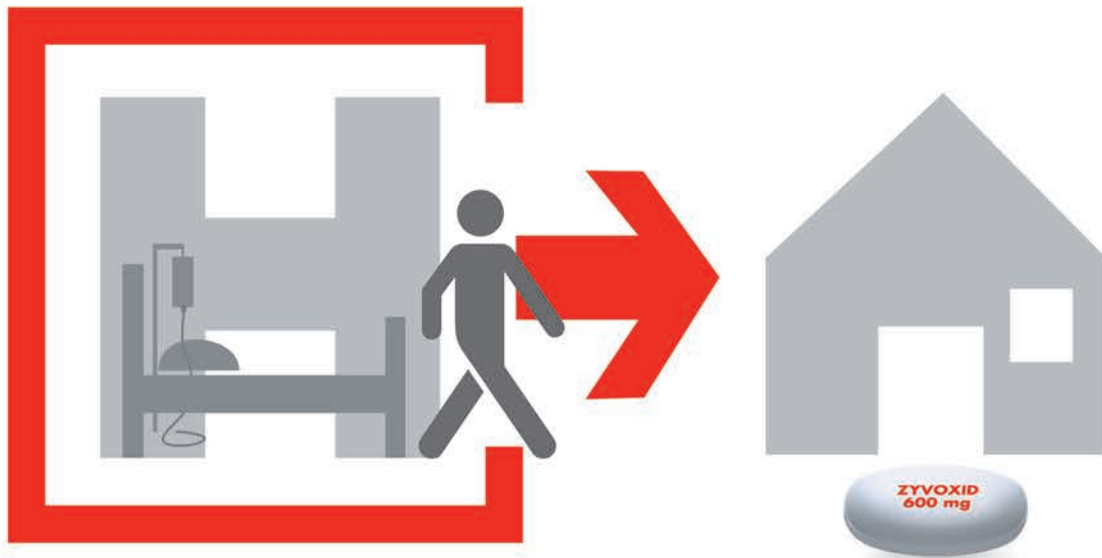
Agosto 2016

Páginas: 175-238



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera



La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID[®]

(linezolid)

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

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

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

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

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2016
Sociedad Española de Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 29
Número 4
Agosto 2016

Revisión	¿Qué hacer ante el hallazgo de <i>Aspergillus</i> en secreciones pulmonares de pacientes con EPOC? José Barberán, Francisco Javier Candel, Ana Arribi	175
Originales	Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario Jon Ugalde-Espiñeira, Jaione Bilbao-Aguirregomezcorta, Ainhoa Zuriñe Sanjuan-López, Carmen Floristán-Imízcoz, Luis Elorduy-Otazua, Margarita Viciola-García	183
	Microbiología, sensibilidad antibiótica y factores asociados a bacteriemia en la prostatitis aguda Carles Ferré, Ferrán Llopis, Javier Jacob	190
	Adecuación del tratamiento con ertapenem según los criterios aprobados por la comisión de infecciones de un hospital de especialidades Mercedes Manzano-García, Esther Márquez-Saavedra	195
	Sensibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos de infecciones intraabdominales de la comunidad en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina Laura Morganti, Ezequiel Córdova, Elsa Cassini, Nora Gómez, Laura López Moral, Marcela Badía, Claudia Rodríguez	202
	Cambios en la epidemiología de la infección por <i>Clostridium difficile</i> durante 2005-2014 en Salamanca, España Olaia Cores-Calvo, Enrique García-Sánchez, Luis Félix Valero-Juan, José Elías García-Sánchez, María Inmaculada García-García	206
Original breve	Artritis tuberculosa sobre prótesis de rodilla: descripción de un caso y revisión de la literatura Ana Lara-Oya, M ^a del Carmen Liébana-Martos, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro-Martínez, Luis Aliaga-Martínez, José Gutierrez-Fernández, José M ^a Navarro-Marí	214
	Desarrollo de una PCR para la detección y cuantificación de la parasitación por <i>Demodex folliculorum</i> en biopsias de neoplasias cutáneas del área periocular Alberto Tenorio-Abreu, Juan Carlos Sánchez-España, Ligia Esperanza Naranjo-González, María Carmen González-Gallego, Carlos Hidalgo-Grass, Carlos Ruíz-Frutos	220
Cartas al Director	Sepsis fulminante por <i>Ralstonia pickettii</i> Juan Carlos García-Calvo, Raúl López-Izquierdo, Jesús Álvarez-Manzanares, Marta Domínguez-Gil, José Manuel Oñate-Cuchet	224
	Infección urinaria por <i>Mycobacterium fortuitum</i> en paciente con infección por el VIH M ^a Eulalia Valencia, M ^a Inmaculada Quiles	226

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volumen 29
Número 4
Agosto 2016

Mieloradiculitis por reactivación del virus Epstein-Barr en paciente con Linfoma de Hodking 228

Ana Madueño, Beatriz Castro, Bernardo González, María Lecuona

**Documento de
Consenso**

Documento de Consenso sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones por catéter venoso periférico en adultos 230

Josep A. Capdevila, María Guembe, José Barberán, Aristides de Alarcón, Emilio Bouza, M. Carmen Fariñas, Juan Gálvez, Miguel Ángel Goenaga, Francisco Gutiérrez, Martha Kestler, Pedro Llinares, José M. Miró, Miguel Montejo, Patricia Muñoz, Marta Rodríguez-Creixems, Dolores Sousa, José Cuenca, Carlos-A. Mestres on behalf the SEICAV, SEMI, SEQ and SECTCV Societies

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 29
Number 4
August 2016

Review	How should we approach <i>Aspergillus</i> in lung secretions of patients with COPD? 175 José Barberán, Francisco Javier Candel, Ana Arribi
Originals	A program for optimizing the use of antimicrobials (PROA): experience in a regional hospital 183 Jon Ugalde-Espiñeira, Jaione Bilbao-Aguirregomezcorta, Ainhoa Zuriñe Sanjuan-López, Carmen Floristán-Imizcoz, Luis Elorduy-Otazua, Margarita Viciola-García
	Microbiology, antibiotic susceptibility, and bacteraemia associated factors in acute prostatitis 190 Carles Ferré, Ferrán Llopis, Javier Jacob
	Adequacy of treatment with ertapenem according to the criterion approved for the infection's commission of a specialty hospital 195 Mercedes Manzano-García, Esther Márquez-Saavedra
	Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli of community acquired intra-abdominal infections in a hospital at Buenos Aires, Argentina 202 Laura Morganti, Ezequiel Córdova, Elsa Cassini, Nora Gómez, Laura López Moral, Marcela Badía, Claudia Rodríguez
	Changes in the epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> infection during 2005-2014 in Salamanca, Spain 206 Olaita Cores-Calvo, Enrique García-Sánchez, Luis Félix Valero-Juan, José Elías García-Sánchez, María Inmaculada García-García
Brief Reports	Tuberculous prosthetic knee joint infection: a case report and literature review 214 Ana Lara-Oya, M ^a del Carmen Liébana-Martos, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro-Martínez, Luis Aliaga-Martínez, José Gutierrez-Fernández, José M ^a Navarro-Marí
Letters to the editor	Development of a PCR for the detection and quantification of parasitism by <i>Demodex folliculorum</i> infestation in biopsies of skin neoplasms periorcular area 220 Alberto Tenorio-Abreu, Juan Carlos Sánchez-España, Ligia Esperanza Naranjo-González, María Carmen González-Gallego, Carlos Hidalgo-Grass, Carlos Ruíz-Frutos
	Fulminant sepsis due to <i>Ralstonia pickettii</i> 224 Juan Carlos García-Calvo, Raúl López-Izquierdo, Jesús Álvarez-Manzanares, Marta Domínguez-Gil, José Manuel Oñate-Cuchet
	Urinary infection due to <i>Mycobacterium fortuitum</i> in a patient with HIV infection 226 M ^a Eulalia Valencia, M ^a Inmaculada Quiles

Contents



Myeloradiculitis due to Epstein-Barr virus reactivation in a Hodgkin's lymphoma patient 228

Ana Madueño, Beatriz Castro, Bernardo González, María Lecuona

Consensus document

2016 Expert consensus document on prevention, diagnosis and treatment of short-term peripheral venous catheter-related infections in adult 230

Josep A. Capdevila, María Guembe, José Barberán, Aristides de Alarcón, Emilio Bouza, M. Carmen Fariñas, Juan Gálvez, Miguel Ángel Goenaga, Francisco Gutiérrez, Martha Kestler, Pedro Llinares, José M. Miró, Miguel Montejo, Patricia Muñoz, Marta Rodríguez-Creixems, Dolores Sousa, José Cuenca, Carlos-A. Mestres on behalf the SEICAV, SEMI, SEQ and SECTCV Societies

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



Mycamine® es igual de eficaz que caspofungina y anfotericina B liposomal^{4,5} y menos nefrotóxico que anfotericina-B liposomal⁶*

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

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

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

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

*p < 0,0001

MYCAMIN1160716. Fecha de elaboración: Julio 2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos hepáticos:

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es.

4.9 Sobredosis. En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. En un caso espontáneo se notificó la administración de una dosis de 16 mg/kg/día en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada. No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

Tabla 1. Reacciones adversas

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

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

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

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62.2333 BE Leiden. Países Bajos **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/08/448/001 (Mycamine 50 mg). EU/1/08/448/002 (Mycamine 100 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 25/abril/2008. Fecha de la última renovación 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 06/2016. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO VENTA AL PÚBLICO (IVA).** Mycamine 50 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 275,81€. Mycamine 100 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 498,66 €. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. Para más información, consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos. <http://www.ema.europa.eu>.

Review

José Barberán¹
Francisco Javier Candel²
Ana Arribi²

How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD?

¹Hospital Universitario Montepríncipe. Universidad CEU-San Pablo. Madrid, Spain

²Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid, Spain

ABSTRACT

Aspergillus spp. is frequently isolated in respiratory samples from patients with severe COPD; however, the clinical significance of this mold is unclear and its presence may indicate temporary passage, benign chronic carriage, or onset of invasive disease. The definitive diagnosis of pulmonary aspergillosis in COPD patients is often difficult owing to the lack of specific clinical and radiological signs. However, retrospective studies show the risk for developing pulmonary aspergillosis in older patients with severe COPD, and a high number of comorbidities who have received treatment with corticosteroids and/or broad spectrum antibiotics. The development of algorithms based on microbiological and radiological data and risk factors for pulmonary aspergillosis can help to differentiate between colonization and infection.

Key words: *Aspergillus*, chronic pulmonary obstructive disease, voriconazole, liposomal amphotericin B

¿Qué hacer ante el hallazgo de *Aspergillus* en secreciones pulmonares de pacientes con EPOC?

RESUMEN

El aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias es frecuente actualmente en la EPOC avanzada, pero su significado clínico es incierto, pudiendo representar un estado temporal, un portador crónico o un signo que precede a la infección. El diagnóstico definitivo de la aspergilosis pulmonar en los pacientes con EPOC es a veces difícil de debido a la falta

de signos clínicos y radiológicos específicos. Sin embargo, el riesgo de aspergilosis pulmonar es bien conocido, a través de estudios retrospectivos, en pacientes con EPOC grave, de edad avanzada, con gran número de comorbilidades y tratamientos previos con corticoides y/o antibióticos de amplio espectro. El desarrollo de algoritmos basados en datos clínicos y radiológicos y en factores de riesgo para la aspergilosis pulmonar puede ayudar a diferenciar la colonización de la infección.

Palabras clave: *Aspergillus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, voriconazol, anfotericina B liposómica

INTRODUCTION

Acute pulmonary aspergillosis (APA) is no longer limited to bone marrow recipients¹ and is now a common finding in other types of patient, eg, those with structural lung disease, particularly chronic obstructive pulmonary disease (COPD)².

Isolation of *Aspergillus* spp. in the respiratory tract of patients with hematologic diseases has been associated with a proven, probable, or possible diagnosis of APA depending on host characteristics, clinical manifestations, and type of positive sample³. A similar approach has been attempted in patients with non-neutropenic disease⁴ (table 1), although the clinical significance of lung colonization by *Aspergillus* remains uncertain and may represent a simple temporary state, chronic carriage, or onset of invasive infection⁴⁻⁷.

PATHOGENESIS

Inhalation of *Aspergillus* conidia is common, and it is thought that we inhale >200 per day. The conidia with the smallest diameter reach the deepest parts of the bronchial tree, and therefore *Aspergillus fumigatus* is the species most commonly found in the airway. Nevertheless, the risk of infection is minimal, provided that the respiratory tract remains anatomically and functionally sound, with no impairment of

Correspondence:
José Barberán
Hospital Madrid Universitario Montepríncipe Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain.
E-mail: barberan60@gmail.com.

Table 1 Definition of acute pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease⁴.

Type of APA	Criteria
Proven	Histology or cytology examination by fine needle aspiration or biopsy of any pulmonary lesion over a 3-month period that reveals hyphae compatible with <i>Aspergillus</i> and evidence of tissue damage if accompanied by any of the following findings: 1) Positive culture for <i>Aspergillus</i> from any lower respiratory tract sample; 2) Positive serology results for <i>A. fumigatus</i> ; 3) Confirmation that the hyphae observed are <i>Aspergillus</i> using molecular biology techniques, immunology-based methods, or culture.
Probable	Same as proven APA, although with no confirmation that <i>Aspergillus</i> is the causal agent (points 1, 2, and 3 not present or tested for) or advanced COPD (GOLD III or IV) in a patient who is usually treated with corticosteroids and has experienced a recent exacerbation of dyspnea ^a , chest x-ray or CT scan showing compatible images ^b within <3 months ^c , and one of the following situations: 1) Microscopic evidence or positive culture ^d of <i>Aspergillus</i> in a lower respiratory tract sample 2) Positive serology result for <i>A. fumigatus</i> 3) Two positive results in determination of serum galactomannan
Possible	Patient with advanced COPD (GOLD III or IV) habitually treated with corticosteroids, with recent exacerbation of dyspnea ^a , chest x-ray or CT scan with compatible images ^b within <3 months ^c , although with negative results for <i>Aspergillus</i> in serology testing or culture
Colonization	Positive <i>Aspergillus</i> culture in lower respiratory tract sample with no exacerbation of dyspnea or new pulmonary infiltrate

APA: acute pulmonary aspergillosis

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

CT: computed tomography

^aExacerbation of dyspnea or bronchospasm resistant to appropriate treatment including antibiotics.

^bPulmonary lesion with no response to treatment with an appropriate antibiotic (dose, route, spectrum, and activity).

^cEspecially if the image reveals cavitory lesions. After 3 months these are considered chronic pulmonary aspergillosis, unless direct tissue invasion can be demonstrated.

^dStandard culture, culture in Sabouraud glucose agar, or detection using molecular techniques.

the immune response, especially at the level of alveolar macrophages⁸. Maintenance of airway sterility essentially depends on the rate of bronchial drainage and the concentration of antibiotics in bronchial secretions^{8,9}.

The respiratory tract epithelium of patients with COPD is changed to different degrees, mainly in the bronchioles. The changes observed include the following: chronic inflammatory infiltration of the mucosa (induced mainly by macrophages and CD8+ lymphocytes); reduced number and length of ciliary cells and hypertrophy of the bronchial submucosal glands and goblet cells (which lead to overproduction of mucus and fibrosis of the airway); and slow and irreversible bronchial obstruction and reduced efficacy of the mucociliary drainage system that enable *Aspergillus* conidia to be trapped and the bronchial lumen to be colonized. Conidia that have not been cleared from the bronchial lumen interact with a series of components: 1) soluble lung components (eg, collectins, lysozyme, C3, pentraxin-3, plasminogen, and cationic peptides), which agglutinate conidia and prepare them for phagocytosis; 2) the bronchial epithelium itself, especially when damaged; and 3) alveolar macrophages (more distally)⁸. Alveolar macrophages are the first line of the innate immune response to inhaled conidia. They recognize and bind to the mold mainly via 2 types of transmembrane pattern recognition receptors (PRR), namely, toll-like receptors (TLR) 2 and 4, and dectin-1. Binding of conidia to PRRs activates phagocytosis and opsonization and implements the acquired immune response through expression of various cytokines. TLR-2 express IL-4 and IL-10, leading to a Th2 lymphocyte-mediated inflammatory response

in allergic reactions. In contrast, by expressing IL-1, IL-12, IL-15, and interferon alfa and gamma, TLR-4 trigger a protective Th1 lymphocyte-mediated proinflammatory response to infection^{10,11}. The proinflammatory activity of dectin-1 is similar to that of TLR-2; in addition, dectin-1 stimulates activation of intracellular NADPH-oxidase^{10,11}. Phagosomes are responsible for destruction of conidia inside the cell, where acidification seems to play a major role¹². Neutrophils eliminate the hyphae produced by the conidia, a process involving the intervention of NADPH-oxidase and other oxidative mechanisms generated from intracellular granules^{10,11}. Surviving hyphae can cross the alveolar-capillary barrier, and some fragments are released into the bloodstream, through which they are disseminated to distant organs if dendritic cells, monocytes, and neutrophils are not sufficient in number or are not competent¹³.

In addition to their predisposition to colonization, patients with COPD also present well-known risk factors that favor lung infection by *Aspergillus* spp., such as previous broad-spectrum antibiotic therapy and treatment with corticosteroids^{8,14-16}.

CLINICAL MANIFESTATIONS

COPD is frequently present in patients with subacute pulmonary aspergillosis and chronic pulmonary aspergillosis and seems to play a role in the development of both conditions^{15,17}. However, since the beginning of the century, the frequency of APA has been increasing considerably in patients with GOLD grade \geq II COPD who are being or have been treated with

Technique - volume	Sputum/BAS	BAL	Blood/Serum	Biopsy	Pleural fluid
Culture and microscopy - 1 mL	Yes	Yes	No	Yes	Yes
β -D-Glucan - 200 μ L	No	Yes	Yes	No	No
Galactomannan - 600 μ L	SI	Yes	Yes	Yes	Yes
PCR - 2 mL	SI	Yes	Yes	Yes	Yes
LFD - 100 μ L	No	Yes	Yes	No	No

BAS: bronchial aspirate; BAL: bronchoalveolar lavage; PCR: polymerase chain reaction; LFD: lateral flow device.

corticosteroids^{2,16,18-24}. Today, more than 10% of cases of APA are seen in patients with COPD, and this figure seems to be increasing^{16,18,19,22-26}. Similarly, the mortality of APA is high in COPD patients, even more so than in patients with hematologic diseases, and seems to be associated with delay in diagnosis and initiation of treatment^{2,4,23,25}.

In patients with COPD, chronic forms of pulmonary aspergillosis are easily recognized based on clinical and radiological evidence. Aspergilloma is usually asymptomatic and can sometimes trigger hemoptysis. Radiology reveals a mobile image inside pre-existing lung cavities²⁷. Chronic necrotizing aspergillosis is an indolent process that sometimes produces fever, cough, and expectoration. The most common radiological image reveals localized cavitations in the apex of the lung, with frequent pleural involvement²⁸. APA shows no specific clinical manifestations in COPD that enable it to be identified definitively (eg, fever, dyspnea, cough, expectoration, hemoptysis, and impaired general condition). However, it should be suspected in patients with advanced disease and localized manifestations (infiltrates, nodules, and cavitations) that do not respond to appropriate antibiotic therapy⁴.

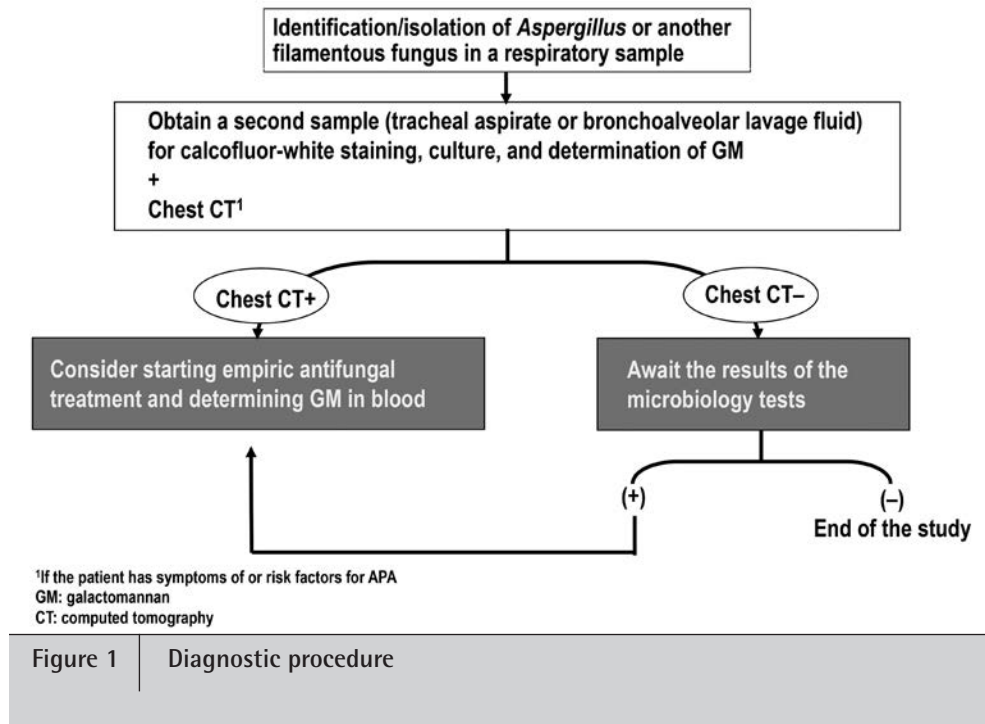
DIAGNOSIS

In clinical terms, there are no specific signs or symptoms of APA in patients with COPD^{4,26,29}. The same is true of radiological images, and the halo sign is not common^{2,4,29}. Nevertheless, infiltrates, nodules, and cavitations have been shown to be significantly more frequent in APA than in colonization².

As for microbiological diagnosis, the several laboratory tools available range from classic microscopy and culture to novel immunochromatographic tests (table 2)³⁰. In general terms, all the available techniques—with the exception of glucan determination—offer better results in respiratory samples than in blood. Clinical samples must be taken to demonstrate the presence of the mold, whether by isolation using culture media or by indirect demonstration of fungal components, mainly fungal DNA or cell wall antigens. However, in patients with advanced COPD, it is not easy to obtain respiratory samples using invasive procedures, and sputum is the only available sample in most cases⁴. The classic technique consists of the culture of respiratory samples, sputum, bronchial aspirate (BAS), and bronchoalveolar

lavage (BAL) fluid in Sabouraud agar with gentamicin and chloramphenicol, which is incubated at 35°C. If the sample analyzed contains *Aspergillus* under these conditions, growth of characteristic colonies will occur at 24–48 hours, thus enabling identification of the genus and species in most cases. In addition, a rapid presumptive diagnosis can be made before culture by observing a fresh sample under the light microscope or with calcofluor-white stain in the case of the fluorescence microscope. We can observe "*Aspergillus*-compatible" septate hyphae, although, as in any stain or histopathology slice, we will never be able to specify with any degree of certainty the genus of the fungus by microscopy only, since septate hyphae are found in all hyaline molds, including other hyalohyphomycetes such as *Fusarium* or *Scedosporium*. The main advantage of culture is its low cost. In addition, despite its low sensitivity (30%–35% at most), specificity can reach 95%, thus making it possible to isolate the mold for *in vitro* sensitivity testing. At the same time, culture makes it possible to grow other types of mold in infections other than aspergillosis, ie, those caused by *Fusarium*, *Scedosporium*, or a zygomycete in the case of mucormycosis. The probability of APA has been shown to increase with the number of positive respiratory samples³¹.

As stated above, the development of molecular techniques has increased our knowledge of the taxonomy of *Aspergillus* species. Thus, we can now differentiate between the most common species and between species and varieties that are genetically different but phenotypically indistinguishable. Such is the case in all species of *Aspergillus* known to be involved in human disease, such as *A. fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus nidulans*. For example, *A. fumigatus* complex contains different sections or microsateellites that are expressed asexually or anamorphically as *Aspergillus* and sexually or teleomorphically as *Neosartorya*. Within the fumigati section, we can differentiate between entities such as *A. fumigatus* "sensu stricto", *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus novofumigatus*, and *Aspergillus viridinitans*³². Species from the complex that are expressed as *Neosartorya* are characterized by the development of more aggressive and prolonged clinical pictures and present lower susceptibility to antifungals (both azoles and amphotericin B)³³. Identification of all the varieties contained within the genus *Aspergillus* is not currently feasible for a hospital clinical



microbiology laboratory, although some hospitals have technology that complements culture and for which broad experience has been garnered in other fields, such as bacteriology. The technology in question is laser spectrophotometry, known commercially as MALDITOF® (Bruker), which has been developed over the last 10 years and also covers fungi, including *Aspergillus*. MALDITOF is as reliable as polymerase chain reaction (PCR), although the database of the software should be extended so that the protein spectrum obtained after laser-assisted lysis of the mold coincides with reported data³⁴⁻³⁶.

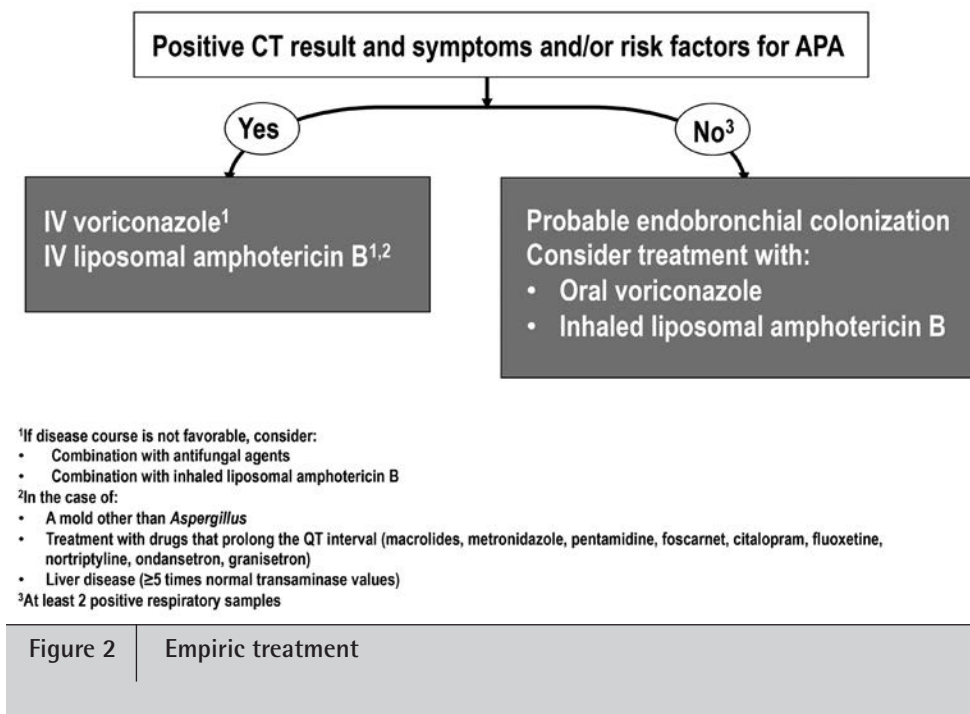
As stated above, an undeniable advantage of culture is the possibility it offers to perform antifungal susceptibility testing. The two standardized procedures for determining antifungal susceptibility are those developed by EUCAST (*European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing*) and the CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)³⁷. Both provide cut-off points, mainly for *Candida* spp., to classify isolates as susceptible or resistant. With respect to *Aspergillus*, the techniques are hampered by the fact that many of the cut-off points are either not defined or based on epidemiological recommendations. Broth microdilution continues to be laborious and has been replaced by techniques whose results show good correlations such as the E-test® (AB Biodisk), which consists of a cellulose strip impregnated with increasing concentrations of antifungal on an agar plate inoculated with a specific concentration of *Aspergillus* conidia. Despite being simpler than agar dilution, it must be performed in a biosafety cabinet to avoid contamination, and the staff performing it must be fully trained. The results must be assessed by an expert microbiologist, since they are sometimes difficult to interpret and may be invalid, with little or no clinical applicability.

Although it has proven useful in other types of mycosis, blood culture should not be performed in cases of clinically suspected aspergillosis, given that the whole mold does cross the vascular endothelium and is not found in sufficiently viable form in the bloodstream to enable its growth in culture media. We can only find some wall components (see below) in cases of angioinvasion and dissemination in advanced stages of infection.

In addition to direct diagnosis using culture, we have at our disposal a series of indirect techniques for detection of molds. We can determine cell wall antigens, such as β -D-glucan and galactomannan, and fungal DNA using molecular techniques such as PCR³⁷. A number of new techniques have appeared in recent months. These include the so-called lateral flow device (LFD), which uses a monoclonal antibody (JF5) in an immunochromatographic support to detect a glycoprotein secreted by *Aspergillus* during multiplication³⁸.

The techniques that are best known and within the reach of most microbiology laboratories are enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which is used to detect the main antigens in the *Aspergillus* wall. Since glucan is a "panfungal" biomarker, almost all fungi have glucan in their wall, with the result that the positive predictive value of the test varies from 40% to 50%. Positive results can also be detected in a patient with candidiasis or *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. In contrast, its negative predictive value, that is, its power to reliably rule out fungal infection, reaches 95%, except in mucormycosis and cryptococcosis, since the walls of these fungi do not contain glucan.

As for galactomannan, it is important to remark that this component of the *Aspergillus* cell wall is released during



growth of the mold during tissue invasion and that if there is no infection, galactomannan will not be detected in the sample. This observation is particularly relevant in respiratory samples, where it is important to distinguish between colonization and infection. The reliability of determination of galactomannan in neutropenic patients is widely reported in the literature³⁹. Current scientific evidence in non-neutropenic patients supports the use of galactomannan, with two conditions: BAL fluid—not blood—must be the sample of choice, and the cut-off must be raised from 0.5 ng/mL to 0.8 ng/mL or even 2.0 ng/mL according to some authors^{40,41}. The sensitivity of the test for these cases exceeds 70%, and the specificity has been reported to reach 98%⁴². At present, galactomannan in BAL is considered the gold standard for diagnosis of pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients, and a positive result is also a prognostic factor. Serum galactomannan is less sensitive in non-neutropenic than in neutropenic patients, perhaps because, in non-neutropenic patients, aspergillosis presents as a more subacute or insidious condition, with reduced passage of fungal components to blood.

Yet another diagnostic tool at our disposal is detection of fungal DNA, which must be amplified using PCR. No standardized and reproducible PCR technique is currently available for universal use in microbiology laboratories; therefore, given the expense and complexity of the technique, it is sometimes customized using in-house primers. PCR is a very sensitive technique that can detect up to 1-10 pg of DNA, that is, infinitely small quantities of mold (10-100 conidia per sample)⁴³. Therefore, it is easily contaminated with environmental conidia and can yield false-positive results. This risk can be minimized if the technique is performed in a biosafety cabinet under aseptic

conditions by trained personnel. As for interpretation, it is important to remember that when we analyze a patient's blood, we are detecting DNAemia, not fungemia, and that the DNA could correspond to a nonviable or phagocytosed fungus.

Lastly, new techniques that are faster and simpler to perform than current techniques are emerging. These include the immunochromatographic LFD, which can detect *Aspergillus*-specific protein in as little as 10 minutes. This highly specific technique (92%-98%) uses a monoclonal antibody and therefore does not present cross-reactions with other molds. However, despite the apparent simplicity of the technique, the results must be interpreted by a microbiologist acquainted with this type of "all-or-nothing" qualitative test; the subjectivity of a nonexpert observer could lead to false-positive results. Although the technique is not yet marketed in Spain, has been reported to represent a huge advance in the microbiological diagnosis of aspergillosis, both in neutropenic patients and in non-neutropenic patients⁴².

All in all, the possibilities for microbiological diagnosis of aspergillosis seem to be expanding, and the most profitable strategy, as advocated in the literature, is that of combining several techniques simultaneously, bearing in mind that infection by *Aspergillus* is a dynamic process: galactomannan and other components are released during active multiplication of the fungus, and fungal DNA is released into the bloodstream during angioinvasion and dissemination. This does not seem to be the case in non-neutropenic patients. Combination of several techniques, which should always include culture because of its price and accessibility, and some of the others mentioned above (generally galactomannan in BAL fluid, with[out] PCR),

will enable us to achieve, as shown in the literature, optimal results, with a sensitivity of 100% and specificity of 98%, even in non-neutropenic patients⁴²⁻⁴⁵. When LFD becomes available, it should be included in the diagnostic armamentarium in order to improve the speed at which the microbiology laboratory can work. This is a key aspect in guaranteeing appropriate treatment for patients with aspergillosis.

MANAGEMENT

Unfortunately, despite all the improvements made in the diagnosis of APA in patients with COPD^{2,4,16,24,25,46}, the reality is that the clinical significance of isolating *Aspergillus* conidia in respiratory samples remains unclear. However, a passive attitude could increase the risk of death. Therefore, once the fungus is detected in a respiratory sample, the decision to start empiric antifungal treatment should be based on the patient's current clinical status and on the presence or absence of risk factors for the development of APA. These include previous or current treatment with corticosteroids or antimicrobials, advanced COPD (GOLD \geq III), pulmonary cavitation, radiological and clinical deterioration, high comorbidity, and stay in the ICU^{2,16,25}. Specific algorithms have already been designed for critically ill and non-critically ill patients⁴⁷⁻⁴⁹.

Aspergillus should be investigated in respiratory secretions from patients with COPD who are at risk of APA. If the mold is isolated, confirmation should be sought in additional respiratory samples using staining, culture, and galactomannan. Where possible, these samples should be more reliable than sputum (eg, BAS or BAL fluid). Similarly, it would be appropriate to perform a CT scan of the chest if risk factors for or clinical suspicion of APA are present (figure 1)⁴⁹. If the CT scan reveals compatible lesions (nodules, infiltrates, or cavitations) and the patient has not progressed satisfactorily with appropriate antibiotic therapy, empiric antifungal therapy and determination of galactomannan in blood should be considered. If the CT scan of the chest is negative, it is advisable to wait for the results of the microbiology tests before deciding whether or not to treat (figure 1).

Antifungal treatment can consist of intravenous voriconazole or liposomal amphotericin B⁴⁸. Liposomal amphotericin B is particularly indicated when a mold other than *Aspergillus* is isolated or when voriconazole cannot be prescribed because of liver toxicity or interference with the metabolism of drugs that prolong the QT interval. If the response to the initial treatment is not good, both drugs can be combined or liposomal amphotericin B can be added as inhaled therapy in both cases, although this indication is not well established (figure 2)^{48,50,51}.

Negative results in the second respiratory samples and the CT scan probably indicate colonization or contamination of the first sample that has no clinical significance and does not require treatment. Nevertheless, in cases of colonization, if there is a risk of developing APA and the patient needs to take corticosteroids, prophylaxis with oral voriconazole or inhaled liposomal amphotericin B should be administered (figure 2)⁵⁰.

It is important to determine whether patients with COPD who are continuously colonized with *Aspergillus* need antifungal treatment to reduce the *Aspergillus* load during acute exacerbations, in much the same way as patients who are prescribed antibiotics for exacerbations.

The appropriate duration of treatment of APA in COPD patients—as in patients with hematologic diseases—has not been clearly defined, although it should be maintained until symptoms resolve and radiologic improvement has been observed. The high bioavailability of oral voriconazole means that sequential therapy with this regimen facilitates prolongation of treatment (both in APA and in chronic pulmonary aspergillosis), reduces hospital stay, and improves the patient's quality of life⁵². Surgical resection can be considered in localized forms of the disease with a poor response or intolerance to treatment, providing that functional residual capacity is acceptable⁵³.

REFERENCES

- García-Vidal C, Upton A, Kirby K, Marr K. Epidemiology of invasive mould infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplant. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1041-50.
- Barberán J, Sanz F, Hernández JL, Merlos S, Malmierca E, García-Pérez FJ, et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect* 2012; 65: 447-52.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30:782-800.
- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43 Suppl 1:S207-38.
- Barberán J, Alcazar B, Malmierca E, García de la Llana F, Dorca J, Del Castillo D, et al. Repeated *Aspergillus* isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? *BMC Infect Dis* 2012; 12: 295.
- Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menéndez R, Gimeno A et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; 15:17.
- Dagenais T, Keller N. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22:447-65.
- Knowles M, Boucher R. Mucus clearance as a primary innate defence mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest* 2002; 109: 571-577.

10. Segal BH. Aspergillosis. *New Engl J Med* 2009; 360:1870-84.
11. García-Vidal C, Carratalá J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:151-8.
12. Ibrahim-Granet O, Philippe B, Boleti H, Boisvieux-Ulrich E, Grenet D, Stern M et al. Phagocytosis and Intracellular Fate of *Aspergillus fumigatus* Conidia in Alveolar Macrophages. *Infect Immun* 2003; 71:891-903.
13. Askew DS. *Aspergillus fumigatus*: virulence genes in a street-smart mold. *Cur Opin Microbiol* 2008; 11:331-7.
14. Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax* 1991; 46:15-20.
15. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 Suppl 2:25-31.
16. Xu H, Li L, Huang WJ, Wang LX, Li WF, Yuan WF. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study from China. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:403-8.
17. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J* 2011; 37: 865-872.
18. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1473-5.
19. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:250-60.
20. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32:358-66.
21. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: Benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27:59-67.
22. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: An emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:427-9.
23. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43:577-84.
24. Lucena P, Barberán J, Eroles G, Granizo JJ, Giménez MJ, Mir N et al. Significance of lower respiratory tract cultures yielding *Aspergillus* spp. growth in a hospital without transplant patients. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:190-5.
25. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:870-7.
26. Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: Clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl 7:24-39.
27. Aslam PA, Eastridge CE, Hughes FA Jr. Aspergillosis of the lung: An eighteen-year experience. *Chest* 1971; 59:28-32.
28. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:25-31.
29. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008; 5; 19.
30. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cantón Lacasa E, García Rodríguez J, Guinea Ortega J, Martín Mazuelos E, Pemán García J. 2012. WWW.seimc.org (March 2014)
31. Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2075.
32. Araujo R, Amorim A, Gusmão L. Diversity and specificity of microsatellites within *Aspergillus* section *Fumigati*. *BMC Microbiology* 2012; 12:154.
33. Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, Parrilla Castellar ER, Freeman, AF Campbell JW et al. Invasive Aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 102-11.
34. Panda A, Ghosh AK, Mirdha BR, Xess I, Paul S, Samantaray JC et al. MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of clinical fungal isolates based on ribosomal protein biomarkers. *J Microbiol Methods* 2015; 109:93-105.
35. Sanguinetti M, Posteraro B. MALDI-TOF mass spectrometry: Any use for *Aspergillus*? *Mycopathologia* 2014; 178:417-26.
36. Ferreira L, Sánchez Juanes F, Vega S, González M, García MI, Rodríguez S et al. Identification of fungal clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:193-7.
37. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: An update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. And triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resistance Updates* 2013; 16: 81-95.
38. Prattes J, Flick H, Prüller F, Koidl C, Raggam RB, Palfner M et al. Novel test for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:922-9.
39. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190:641-9.
40. Park SY, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN, Choi CM et al. *Aspergillus* galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2010; 61:492-8.
41. White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of Real-Time

- PCR, Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), and a novel Lateral-Flow Device for Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2013; 5:1510-16.
42. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Prueeller F, Raggam RB et al. Performance of Galactomannan, Beta-D-Glucan, *Aspergillus* Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2039-45.
 43. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *J Clin Microbiol* 2014; 10:3731-42.
 44. Chanzá M, Fraile MT, Gimeno C, Ocete MD. Evaluación del antígeno galactomanano y la PCR en tiempo real de *Aspergillus* para el diagnóstico de aspergilosis invasiva. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 43-45.
 45. Desoubreaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations. *Med Mal Infect* 2014; 44:89-101.
 46. Tutar N, Metan G, Koc AN, Yilmaz I, Bozkurt I, Simsek ZO, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8:59-48.
 47. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R31.
 48. Monforte V, Ussetti P, Lopez R, Gavaldá J, Bravo C, de Pablo A et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:170-5.
 49. Garnacho Montero J, Olaechea P, Álvarez Lerma F, Álvarez Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:173-88.
 50. Barberán J, Mensa J. Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31:237-41.
 51. García-Gallo CL, García-Fadul C, Laporta-Hernández R, Ussetti-Gil P. Traqueo-bronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar. *Rev Iberoam Micol* 2011; 28:129-33.
 52. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55:381-90.
 53. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:109-24.

Jon Ugalde-Espiñeira¹
Jaione Bilbao-
Aguirregomezcorta²
Ainhoa Zuriñe Sanjuan-
López¹
Carmen Floristán-Imízcoz²
Luis Elorduy-Otazua³
Margarita Viciola-García⁴

Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital San Eloy. Organización Sanitaria Integrada Barakaldo-Sestao.

²Servicio de Farmacia, Hospital San Eloy. Organización Sanitaria Integrada Barakaldo-Sestao.

³Servicio de Microbiología, Hospital San Eloy. Organización Sanitaria Integrada Barakaldo-Sestao.

⁴Servicio de Medicina Preventiva, Hospital San Eloy. Organización Sanitaria Integrada Barakaldo-Sestao.

RESUMEN

Introducción. Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) son programas multidisciplinares que surgen ante el aumento de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos y reducir el gasto derivado de su uso. Se describe la implantación de este programa en un hospital general de 128 camas y sus resultados tras 6 meses.

Material y métodos. Estudio prospectivo de intervención cuasi-experimental con grupo de control histórico con el objetivo de evaluar el impacto de un programa PROA consistente en un modelo de intervención no restrictivo, de ayuda a la prescripción con intervención directa y bidireccional. La base es una auditoría de optimización del uso de antimicrobianos con recomendaciones personalizadas no impositivas y el uso de tecnologías de información aplicadas a este entorno. Describimos el impacto en el consumo y gasto farmacéutico, coste por proceso, estancia media y porcentaje de reingresos.

Resultados. Se han realizado 307 auditorías. En el 65,8% de los tratamientos se suspendieron entre el séptimo y décimo día. Los principales motivos de interrupción son tratamiento completado (43,6%) y ausencia de indicación (14,7 %). La reducción del gasto farmacéutico fue del 8,59% (P=0,049) y del 5,61% del consumo en DDD/100 estancias (P=0,180). Los costes por proceso en cirugía general se han reducido un 3,14% (p=0,000).

Conclusión. Los resultados obtenidos avalan la eficiencia de estos programas en hospitales de pequeño tamaño con recursos limitados.

Palabras clave: Uso de antimicrobianos; Programas de optimización de antimicrobianos; Política Antibiótica; Seguridad del paciente; Hospital secundario;

Correspondencia:
Jon Ugalde Espiñeira
Servicio de Medicina Interna, Hospital San Eloy. Organización Sanitaria Integrada Barakaldo-Sestao. Avda Antonio Miranda, nº 5. 48902. Barakaldo. España.
Tfno: 94 400 67 00
Fax 94 400 67 27.
E-mail: j.ugalde.espiñeira@osakidetza.eus

A program for optimizing the use of antimicrobials (PROA): experience in a regional hospital

ABSTRACT

Introduction. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) or antimicrobial stewardship programs are multidisciplinary programs developed in response to the increase of antibiotic resistant bacteria, the objective of which are to improve clinical results, to minimize adverse events and to reduce costs associated with the use of antimicrobials. The implementation of a PROA program in a 128-bed general hospital and the results obtained at 6 months are here reported.

Methods. An intervention quasi-experimental study with historical control group was designed with the objective of assessing the impact of a PROA program with a non-restrictive intervention model to help prescription, with a direct and bidirectional intervention. The basis of the program is an optimization audit of the use of antimicrobials with not imposed personalized recommendations and the use of information technologies applied to this setting. The impact on the pharmaceutical consumption and costs, cost per process, mean hospital stay, percentage of readmissions to the hospital are described.

Results. A total of 307 audits were performed. In 65.8% of cases, treatment was discontinued between the 7th and the 10th day. The main reasons of treatment discontinuation were completeness of treatment (43.6%) and lack of indication (14.7%). The reduction of pharmaceutical expenditure was 8.59% (P = 0.049) and 5.61% of the consumption in DDD/100 stays (P=0.180). The costs by processes in general surgery showed a 3.14% decrease (p=0.000).

Conclusion. The results obtained support the efficiency of these programs in small size hospitals with limited resources.

Key words: Use of antimicrobials; Antimicrobial optimization programs; Antibiotic policy; Patient safety; Secondary hospital.

INTRODUCCIÓN

El documento de consenso PROA 2011¹ elaborado de manera conjunta por diferentes sociedades científicas españolas, define las líneas maestras para la aplicación y el desarrollo de los programas de optimización de antimicrobianos. Además, establece los objetivos prioritarios genéricos en mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, disminuir o evitar los efectos adversos asociados a estos tratamientos (incluyendo las resistencias) y garantizar aquellos más coste-eficaces.

Este documento ha propiciado una mayor concienciación en el entorno sanitario sobre los problemas del uso creciente de tratamientos antimicrobianos y el aumento paralelo de las resistencias, generando múltiples iniciativas de optimización de antimicrobianos en diferentes hospitales españoles. En los registros epidemiológicos de infecciones nosocomiales realizados en Estados Unidos se observa un aumento de la proporción de microorganismos resistentes tanto en los hospitales grandes como en los pequeños (<200 camas)². En el caso de infecciones causadas por *Clostridium difficile*³ se han comunicado una mayor incidencia en hospitales pequeños. De los 789 hospitales catalogados en el registro nacional, realizado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), aproximadamente el 70% tienen menos de 200 camas y representan el 30% de las camas hospitalarias del estado (<http://www.msssi.gob.es>).

En estos hospitales de menos de 200 camas probablemente resulte más difícil, por parte de los gestores de los servicios de salud, impulsar un cambio conceptual en la necesidad de la promoción y apoyo de un programa de estas características; y sin embargo, es en estos hospitales donde puede ser más fácil su instauración.

El objetivo de nuestro estudio es aportar nuestra experiencia y presentar los primeros resultados desde la implantación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en un hospital secundario comparado con un periodo previo. Se evaluó el consumo y el gasto en antimicrobianos, el coste por proceso, la estancia media y los reingresos hospitalarios.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de intervención cuasi-experimental realizado en el hospital San Eloy de la Organización Sanitaria Integrada OSI Barakaldo-Sestao, perteneciente a la red sanitaria pública vasca -Osakidetza-, de 128 camas ubicado en Barakaldo que atiende un área de referencia urbana de 135.172 habitantes, y cuenta con 9 centros de salud. Se trata de un hospital general de nivel II médico-quirúrgico que atiende a población adulta >14 años, que incluye una unidad de cuidados especiales (UCE) de 6 camas y con la siguiente distribución por especialidades:

-Especialidades médicas (59 camas): medicina interna, neumología, cardiología, digestivo y hematología;

-Especialidades quirúrgicas (63 camas): cirugía general,

traumatología, oftalmología, urología y otorrinolaringología.

En septiembre del año 2013, tras la aprobación por la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica (CIPA), y la dirección-gerencia del hospital San Eloy, se creó un equipo multidisciplinar con dedicación a tiempo parcial, integrado por especialistas en farmacia hospitalaria (1), medicina preventiva y salud pública (1), microbiología y parasitología (1) y medicina interna con formación en enfermedades infecciosas (2), que diseñó un Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos basado en el documento de consenso PROA 2011¹ adaptado a las características del hospital y a los recursos materiales y humanos disponibles.

Diseño de estudio. Se trata de un estudio prospectivo de intervención cuasi-experimental con control histórico. Se estableció como periodo de estudio el comprendido entre noviembre del 2013 y abril del 2014 (6 meses), y como periodo de control el comprendido entre noviembre del 2012 y abril del 2013, donde el grupo PROA aún no se había constituido.

Se midió el consumo y gasto farmacéutico de antimicrobianos (se excluyeron los fármacos activos contra el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, vacunas e inmunoglobulinas) en el hospital San Eloy. En el cálculo del consumo de antimicrobianos se utilizó la metodología del sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica y Dosis Diaria Definida (ATC/DDD por sus siglas en inglés) instituida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (http://www.whoc.no/atc_ddd_index/) y se expresó como número de DDD/100 estancias. En este cálculo no se consideró el consumo de la UCE, ni de aquellas unidades que no generaron estancias hospitalarias. El coste de los antimicrobianos (expresado en euros) fue calculado por servicio de farmacia a partir de los datos obtenidos del programa informático de gestión y administración (SAP), de acuerdo al precio de compra al laboratorio por el centro en los periodos de estudio. Así mismo, en la obtención de los datos de consumo se consideraron las unidades devueltas al servicio de farmacia y no consumidas de cada fármaco en dichos periodos. El dato relativo al número de estancias fue facilitado por la unidad de gestión clínica del centro.

Para la determinación de los costes por proceso, en primer lugar se calculó el coste y la "producción" de cada servicio. Para el cálculo del coste de cada servicio se utilizó la metodología de contabilidad de costes, implantado y revisado anualmente por Osakidetza-Servicio Vasco de Salud-, que adopta un sistema de costes totales (Full Costing); y para determinar la "producción" de cada servicio, se utilizó el sistema de clasificación de pacientes GRD, que pondera el proceso asistencial y el consumo de recursos, y que asigna una agrupación y un peso a cada episodio. Conocido el coste por servicio y los pesos producidos por éste, se llega a obtener el coste de cada peso: "coste por servicio"/ "sumatorio de pesos"=coste 1 peso⁴.

A través del número de historia de las auditorías realizadas, se obtuvo el GRD y el peso correspondiente a su episodio, que al multiplicarlo por el "coste de cada peso" resultó en el coste de cada proceso.

Como indicadores clínicos se seleccionaron la estancia

media hospitalaria y el porcentaje de reingresos. Estos datos, fueron extraídos de la aplicación "Cuadro de mando Corporativo" (CMC) desarrollada por Osakidetza-Servicio Vasco de Salud-.

Intervención. Se seleccionó como intervención, el programa de auditorías no impositivas, de ayuda a la prescripción, con intervención directa y bidireccional. Previamente a la implantación del programa PROA, el hospital disponía de un sistema de prescripción electrónica, protocolo de terapia secuencial, guía fármaco-terapéutica y guía de profilaxis antibiótica. Así mismo, la Dirección del centro informó a todos los servicios hospitalarios de la implantación del PROA. El programa no incluía para el facultativo prescriptor una restricción real de formulario, ni uso previa autorización. La mayoría de las intervenciones se realizaron una vez iniciado el tratamiento antimicrobiano.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: cualquier paciente con prescripción de fármacos de uso restringido por la CIPA (equinocandinas, daptomicina, linezolid y tigeciclina), todo paciente con prescripción de antimicrobiano con una duración de tratamiento superior a 6 días, las interacciones de antimicrobianos detectadas y catalogadas en Micromedex® 2.0 como: contraindicadas (los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo) e importantes (la interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves), aquellos pacientes con antimicrobianos susceptibles de ajuste posológico de acuerdo a la función renal y todos los pacientes con más de un antimicrobiano prescrito.

Como criterio de exclusión se seleccionó: pacientes ingresados en la unidad de cuidados especiales (UCE).

La auditoría tenía establecida una secuencia de actividades: El servicio de farmacia revisaba e informaba al equipo diariamente (excepto fines de semana y festivos) por correo electrónico, a través de una lista de distribución de aquellos pacientes que cumplían alguno de los criterios de inclusión. Del mismo modo, el servicio de microbiología, comunicaba al equipo todos los aislamientos microbiológicos positivos, con especial énfasis en los hemocultivos, gérmenes resistentes y epidemiológicamente relevantes.

Los gérmenes resistentes o epidemiológicamente importantes fueron gestionados por el servicio de medicina preventiva. En el caso de los pacientes con hemocultivos positivos se revisó si su tratamiento antimicrobiano era el indicado. Además se dispuso de un acceso telefónico (excepto fines de semana y festivos), para la comunicación inmediata de estos resultados positivos lo que permitió instaurar un tratamiento adecuado desde el mismo momento de su aislamiento. La información aportada por el servicio de farmacia y microbiología fue evaluada diariamente (excepto fines de semana y festivos) por los internistas de referencia, que establecieron un plan de visitas con los médicos responsables de los pacientes candidatos a optimizar su tratamiento antimicrobiano.

Este asesoramiento en la prescripción, significó -en la mayoría de las ocasiones- una valoración conjunta del paciente

y su tratamiento con su médico responsable. Incluyó la orientación del tratamiento empírico en pacientes con infecciones graves y el dirigido por los resultados de los hemocultivos positivos u otros cultivos microbiológicos. Se valoró desde el primer día la necesidad de la prescripción de los fármacos de uso restringido, las asociaciones de antimicrobianos y los cambios obligados en función de las interacciones detectadas y de la función renal. En los pacientes con duraciones de tratamientos antimicrobianos de más de 6 días y según el episodio infeccioso, se decidía la suspensión o el mantenimiento del tratamiento antimicrobiano prescrito, su adecuada dosificación o duración y se realizó disminución de espectro y secuenciación oral, cuando fue posible.

Las recomendaciones realizadas por el equipo consultor fueron comunicadas por vía oral o telefónica. En la mayoría de las ocasiones se dejó constancia escrita de forma permanente en la historia clínica electrónica (programa Osabide Global). En cada una de las auditorías se recogió: edad del paciente, sexo, número de historia clínica, fármaco, vía de administración, número de días de tratamiento con el fármaco en el momento de la intervención del equipo del PROA, número de días completados de tratamiento antimicrobiano a la finalización del mismo y el motivo de la resolución en el momento de la interrupción del fármaco. El motivo de la resolución se clasificó en una de las siguientes categorías: tratamiento completado, ausencia de indicación, disminución de espectro, terapia secuencial, mixta (terapia secuencial y además disminución de espectro), alta hospitalaria, traslado a otro centro hospitalario, traslado a la UCE (no intervino el PROA en esta unidad) o fallecimiento. Se registraron el número de auditorías realizadas de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos por el equipo del PROA en una base de datos Access 2010 -programa PROA hospital San Eloy-.

Análisis estadístico. Para el análisis de los datos se ha utilizado la prueba no paramétrica de Wilcoxon ($P < 0,05$ como valor de significación) en las variables de distribución continua. Para el cálculo se ha utilizado el paquete informático SPSS® (versión 22).

RESULTADOS

Auditorías. En el periodo de intervención se realizaron 307 auditorías en 209 pacientes. Un 56,5% eran varones, siendo la mediana de edad 78 años (rango de 21 a 98 años).

La distribución de las intervenciones por servicio médico fue la siguiente: cirugía general (39,7%), medicina interna (39,7%), traumatología (5,2%), urología (4,6%), neumología (3,6%), cardiología (3,6%), digestivo (3,3%) y oftalmología (0,3%).

El momento de intervención del equipo PROA fue al séptimo día de tratamiento en el 67,8% de los casos; previo al séptimo día en el 17,9% y posterior al séptimo día de tratamiento en el 14,3% de los casos. En el 65,8% de los casos la interrupción de los tratamientos se produjo en el periodo comprendido entre el séptimo y décimo día de tratamiento.

Tabla 1 Consumo de antimicrobianos. Diferencia en el número de DDD/100 estancias entre ambos periodos.

Grupo terapéutico	nDDD noviembre2012-abril 2013	nDDD noviembre2013-abril 2014	Porcentaje (%)	Z	p
Tetraciclinas	0,15	0,21	40,00	-1,414	0,157
Penicilinas	29,83	27,85	-6,64	-1,153	0,249
Cefalosporinas	11,86	12,52	5,56	-1,123	0,261
Carbapenémicos/monobactámicos	8,40	7,58	-9,76	-1,095	0,273
Sulfonamidas ^a	0,55	0,57	3,64		
Macrólidos	1,12	1,09	-2,68	0,000	1,000
Anaerobicidas	2,94	1,91	-35,03	-1,342	0,180
Aminoglucósidos	2,69	1,85	-31,23	-1,604	0,109
Quinolonas	11,85	13,65	15,19	-0,816	0,414
Glucopéptidos	1,94	1,79	-7,73	-0,447	0,655
Antifúngicos	3,42	1,66	-51,46	-0,730	0,465
Antivirales (exc. Hepatitis , VIH)	0,07	0,06	-14,29	-1,000	0,317
Antimicobacterianos	0,36	0,42	15,56	-0,105	0,917
Colistina/Nitrofurantoina	0,1	0,14	40,00	-0,447	0,655
Otros	2,91	2,50	-14,09	-0,535	0,593
Total	78,19	73,80	-5,61	-1,342	0,180

^aNo se pudo calcular el valor de P, un único dato.

Tetraciclinas (doxicilina, tigeclina); Penicilinas (ampicilina, amoxicilina, bencilpenicilina, cloxacilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam); Cefalosporinas (cefazolina, cefuroxima, cefuroxima-axetilo, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, cefditoren, cefepima); Carbapenémicos/monobactámicos (meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina, aztreonam); Sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetopim); Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina); Anaerobicidas (clindamicina, metronidazol); Aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, amikacina); Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, ácido pipemídico); Glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina); Antifúngicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina); Antivirales (aciclovir, valganciclovir); Antimicobacterianos (rifampicina, rifabutina, etambutol, isoniazida/piridoxina, rifampicina/isoniazida, rifampicina/isoniazida/pirazinamida); Otros (fosfomicina, linezolid, daptomicina).

Los fármacos más auditados fueron amoxicilina/ácido clavulánico (14%), seguido de piperacilina/tazobactam (13,3%) e imipenem/cilastatina (11,4%). Las principales causas de suspensión del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico fueron ausencia de indicación (32,5%) y tratamiento completado (32,5%). En el caso de piperacilina/tazobactam e imipenem/cilastatina, el principal motivo de suspensión fue tratamiento completado en un 70,7% y 31,4%, respectivamente. En cuanto a los motivos de resolución de los tratamientos antimicrobianos fueron los siguientes: tratamiento completado (43,6%), ausencia de indicación (14,7%), alta hospitalaria (12,1%), terapia secuencial y disminución de espectro (9,1%), terapia secuencial (8,8%), traslado a otro centro hospitalario (4,9%), fallecimiento (3,3%), disminución de espectro (2,6%), y traslado a la unidad de cuidados especiales (0,9%).

Gasto económico, consumo y coste por proceso. El ahorro en el gasto económico en antimicrobianos fue del 8,59% ($p=0,049$) y el consumo expresado en número DDD/100 estancias disminuyó un 5,61% ($p=0,180$) entre los dos periodos de estudio, las tablas 1 y 2 ilustran la evolución de los consumos y gastos por grupo terapéutico.

El consumo de antimicrobianos disminuyó en el gru-

po de antimicóticos, anaerobicidas, aminoglucósidos, otros antibacterianos, carbapenémicos/monobactámicos, glucopéptidos, penicilinas, antivirales, macrólidos. Por otra parte, aumentó en el grupo de quinolonas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, antimicobacterianos y colistina/nitrofurantoina. Con respecto al gasto farmacéutico, descendió en el grupo anaerobicidas, aminoglucósidos, penicilinas, otros antibacterianos, carbapenémicos/monobactámicos, quinolonas, antivirales, antimicobacterianos y colistina/nitrofurantoina. Por el contrario hubo un incremento del gasto en los siguientes grupos terapéuticos: antimicóticos, glucopéptidos y cefalosporinas, sulfonamidas, macrólidos y tetraciclinas. En el coste por proceso medido tras la implantación del programa, se observó una disminución del 3,14% ($p=0,000$) en el servicio de cirugía general. Antes de la instauración del programa fue 3.825, 21 €/peso, y tras la implantación fue 3.704,81 €/peso.

Indicadores clínicos. La cifra de estancia media antes y después de la puesta en marcha del programa fue de 3,66 y 3,94 días ($P=0,594$) respectivamente. Con respecto a los ingresos, disminuyeron tras la instauración del PROA de un 5,7% a un 4,48% ($P=0,249$).

Tabla 2 Gasto en antimicrobianos. Diferencia del gasto entre ambos períodos.

Grupo terapéutico	Gasto noviembre 2012-abril 2013 (€)	Gasto noviembre 2013-abril 2014 (€)	Porcentaje (%)	Z	p
Tetraciclinas	1.118,34	1.418,75	26,86	-0,447	0,655
Penicilinas	11.334,11	8.322,2	-26,57	-1,363	0,173
Cefalosporinas	2.822,93	2.922,94	3,54	-0,280	0,779
Carbapenémicos/monobactámicos	30.952,5	26.023,17	-15,93	-0,730	0,465
Sulfonamidas ^a	61,77	102,74	66,33		
Macrólidos	259,94	525,3	102,09	-0,535	0,593
Anaerobicidas	684,04	437,69	-36,01	-1,342	0,180
Aminoglucósidos	1.009,74	712,34	-29,45	-1,604	0,109
Quinolonas	1.659,60	1.581,82	-4,69	-1,604	0,109
Glucopéptidos	5.279,73	6.028,17	14,18	-0,447	0,655
Antifúngicos	11.170,94	16.285,51	45,78	-0,365	0,715
Antivirales (exc. Hepatitis , VIH)	107,3	67,31	-37,27	-1,000	0,317
Antimicobacterianos	48,74	32,30	-33,73	-0,314	0,753
Colistina/Nitrofurantoina	105,93	37,97	-64,16	-0,442	0,655
Otros	31.715,27	25.388,12	-19,95	-0,535	0,593
Total	98.330,88	89.886,63	-8,59	-1,964	0,049

^aNo se pudo calcular el valor de P, un único dato.

Tetraciclinas (doxicilina, tigeclina); Penicilinas (ampicilina, amoxicilina, bencilpenicilina, cloxacilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam); Cefalosporinas (cefazolina, cefuroxima, cefuroxima-axetilo, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, cefditoren, cefepima); Carbapenémicos/monobactámicos (meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina, aztreonam); Sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetopim); Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina); Anaerobicidas (clindamicina, metronidazol); Aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, amikacina); Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, ácido pipemídico); Glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina); Antifúngicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina); Antivirales (aciclovir, valganciclovir); Antimicobacterianos (rifampicina, rifabutina, etambutol, isoniazida/piridoxina, rifampicina/isoniazida, rifampicina/isoniazida/pirazinamida); Otros (fosfomicina, linezolid, daptomicina).

DISCUSIÓN

La implementación de estrategias en la optimización del uso de antimicrobianos varía según el país y el hospital estudiado debido a diversos factores⁵. En una encuesta realizada en 67 países a 667 hospitales, solo un 52% de los países evaluados disponían de un programa de optimización de antibióticos⁶. De igual forma Paño-Pardo et al.⁷, en una encuesta remitida a 151 centros sanitarios, pusieron de manifiesto que menos del 45% de los 78 hospitales que la cumplimentaron, realizaba algún tipo de intervención en la mejora del uso de antibióticos. De los 15 hospitales encuestados en el País Vasco, un solo centro presentaba este tipo de actividades. Estos resultados contrastan con los numerosos pronunciamientos de diversas sociedades nacionales e internacionales promoviendo el establecimiento y desarrollo de este tipo de programas multidisciplinares^{8,9}. Resulta complicado establecer cualquier relación causal de una determinada intervención, al instaurarse simultáneamente múltiples actividades que repercuten de manera global en el paciente¹⁰. Además, los estudios que valoran los resultados clínicos como mortalidad, reingresos, estancia hospitalaria, e indicadores de costo-efectividad y costo-calidad (QALYs Quality Adjusted Life Years)^{11,12} son escasos y de baja calidad.

Nuestro trabajo presenta los resultados de un PROA en un hospital general de 128 camas con una reducción del consumo y gasto en antimicrobianos, y una evolución favorable en las cifras de los costes por proceso.

Los indicadores clínicos utilizados fueron la estancia media, y el porcentaje de reingresos. En nuestro estudio, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la estancia media ni en los porcentajes de reingresos, antes y después de la implantación del programa. Esta evolución de la tasa de reingresos contrasta con la revisión de la base de datos Cochrane, donde Davey et al.¹³ describen un aumento de estas tasas tras la aplicación de estos programas de optimización de antimicrobianos, probablemente debido a un número limitado y heterogéneo de estudios.

La realización de las auditorías se realizó en el séptimo día porque permitía valorar la suspensión del tratamiento antimicrobiano en la mayoría de los síndromes infecciosos. La mayor parte de los tratamientos fueron suspendidos entre el séptimo y el décimo día. En nuestra opinión y tras los resultados publicados por Storey et al.¹⁴, y otros autores¹⁵⁻¹⁷ se podrían iniciar las auditorías en nuestro hospital en el tercer día, optimizando de forma precoz el antimicrobiano (indicación, disminución de espectro, terapia secuencial, deprescripción) y reduciendo la duración de los tratamientos.

En el servicio de Cirugía General -donde se realizaron prácticamente el 40%, de las auditorías PROA-los internistas del equipo PROA, además del asesoramiento en los tratamientos antimicrobianos prestaron apoyo en las complicaciones médicas de los pacientes quirúrgicos. Para intentar analizar el impacto global de estas acciones, más allá de los cambios en el gasto y en el consumo, se calculó el coste por proceso. El desarrollo del programa, se acompañó de una disminución significativa de este coste, pudiendo servir como punto de referencia para posteriores comparaciones y para la elaboración de estrategias de mejora.

Tras la intervención del PROA destacó la disminución en el consumo de antimicrobianos, anaerobios y aminoglucósidos. Se pudo alcanzar una reducción en los consumos del 5,61%. Estas cifras son menores que las publicadas previamente por López-Medrano et al¹⁸ con una reducción del número de DDD/100 días de hospitalización del 13,82%. La disminución del gasto farmacéutico en antimicrobianos fue del 8,59% (8.444,25 euros). Nuestros datos tanto en gasto como en consumo, son inferiores a otros estudios publicados¹⁹⁻²⁰ posiblemente por las características de nuestro centro, el tiempo corto del estudio y la aplicación de intervenciones menos restrictivas. Adicionalmente existen otros factores como la comercialización de genéricos o la negociación con las empresas farmacéuticas que pueden influir en los costes de adquisición de los fármacos²¹.

La limitación más importante de nuestro estudio es la imposibilidad de aportar indicadores clínicos o indicadores de proceso/resultados como la tasa de mortalidad atribuida a sepsis o los episodios de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, y analizar los resultados de la evolución de las resistencias entre los periodos de estudio al presentar una casuística reducida y al abordar un periodo de estudio de tan solo seis meses. Otra limitación es el hecho de no haber empleado un análisis de series temporales, que permitiría analizar mejor las tendencias antes y después de la intervención.

Actualmente no se dispone de una estandarización de los posibles componentes, estrategias de aplicación o evaluación de un programa de optimización de antimicrobianos entre los diversos centros estudiados²². En nuestro hospital, similar a lo recomendado por Goff et al.²³, y otros autores²⁴⁻²⁵ se realizaron actividades de optimización de antimicrobianos de fácil aplicación tomando en cuenta los recursos limitados.

CONCLUSIONES

Los resultados favorables en los consumos y en el uso racional de los antimicrobianos, deberían generar una profunda reflexión sobre la necesidad de la incorporación de estos programas en los planes estratégicos de todos los hospitales, con independencia del tamaño de estos.

Los similares aumentos de consumo de antimicrobianos en atención primaria y la aparición cada vez más frecuente de gérmenes resistentes en la comunidad, ha de promover una actuación global, que no incluya sólo al ámbito hospitalario.

AGRADECIMIENTOS

A Dr. Miguel Montejo. Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Cruces. Profesor Titular de Medicina UPV.

A D. Juan Manuel Pérez Cortés. y a [†]D. Juan Carlos Merino Fraile Departamento contabilidad/estadística. OSI Barakaldo-Sestao.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 22.e1-22.e23.
- Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, healthcare-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 927-30.
- Campbell RJ, Giljahn L, Machesky A, Cibulskas-White K, Lane LM, Porter K, et al. *Clostridium difficile* infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 526-33.
- Casas M. Los grupos relacionados con el diagnóstico: (GRD): experiencia y perspectivas de utilización. España: Masson SA, 1991.
- Trivedi KK, Dumartin C, Gilchrist M, Wade P, Howard P. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clin Infect Dis* 2014; Suppl 3:S170-8.
- Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1245-55.
- Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:19-25.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.

9. File TM Jr, Srinivasan A, Barlett JG. Antimicrobial stewardship: importance for patient and public health. *Clin Infect Dis* 2014; Suppl 3:S93-6.
10. Dodds Ashley ES, Kaye KS, DePestel DD, Hermsen ED. Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clin Infect Dis* 2014; Suppl 3:S112-21.
11. Grau S. Impacto de los estudios de consumo de antimicrobianos en la adecuación de su prescripción en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:433-4.
12. You J. Antimicrobial stewardship programs - cost-minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:155-7.
13. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4; CD003543.
14. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1:32.
15. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Usain DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimization in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1220-7.
16. García-San Miguel L, Cobo J, Martínez JA, Arnau JM, Murillas J, Peña C et al. La «intervención del tercer día»: análisis de los factores asociados al seguimiento de recomendaciones sobre la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:654-61.
17. Gaffin N. Reflections from an antimicrobial stewardship program. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1588-9.
18. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumberras C, Lizasoain M, et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:186-90.
19. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center: Cost Analysis Before, During, and After a 7-Year Program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:338-45.
20. Pate PG, Storey DF, Baum DL. Implementation of an antimicrobial stewardship program at a 60-bed long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:405-8.
21. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014; 6:101-12.
22. Nicolle LE. Antimicrobial stewardship in long-term care facilities: what is effective? *Antimicrob Resist Infect Control* 2014; 36.
23. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis* 2012; 55:587-92.
24. Ohl CA, DoddsAshley ES. Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clin Infect Dis* 2011; Suppl 1:S23-8; quiz S29-30.
25. Septimus EJ, Owens RC Jr. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2011; Suppl 1:S8-S14.

Carles Ferré
Ferrán Llopis
Javier Jacob

Microbiología, sensibilidad antibiótica y factores asociados a bacteriemia en la prostatitis aguda

Servicio de Urgencias y Unidad de Corta Estancia. Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

RESUMEN

Objetivo. Analizar las características de las prostatitis agudas atendidas en el servicio de urgencias, la microbiología, las resistencias antibióticas y los factores asociados a bacteriemia.

Método. Estudio analítico observacional de cohorte con seguimiento prospectivo de las prostatitis agudas atendidas entre enero y diciembre de 2012 en el servicio de urgencias. Se incluyen los datos relativos a la edad, comorbilidad, episodios previos, clínica, microbiología, tratamiento y evolución.

Resultados. Se registraron 241 episodios de prostatitis agudas con edad media $62,9 \pm 16$ años, antecedentes de patología prostática en 54 casos (22,5%) y manipulación de la vía urinaria en 40 (17%). La duración de los síntomas fue de $3,38 \pm 4,04$ días, con clínica urinaria en 176 casos (73%) y fiebre en 154 (64%). Ingresaron 70 pacientes (29%) y se registraron 3 exitus. Se obtuvo aislamiento en 128 de 216 (59%) urinocultivos y 24 de 136 hemocultivos (17,6%). *Escherichia coli* se aisló en el 58,6% de los urinocultivos y 64% de los hemocultivos con cepas resistentes a quinolonas, cotrimoxazol y amoxicilina/clavulánico en el 27,7%, 22,9% y 27,7% de los casos respectivamente. En el análisis univariante la bacteriemia se asoció a la presencia de escalofríos ($p=0,013$) e incrementó la reconsulta en el servicio de urgencias ($p=0,037$) y el reingreso hospitalario a los 30 días ($p=0,003$).

Conclusiones. Los pacientes con prostatitis agudas dados de alta del servicio de urgencias requieren seguimiento y monitorización para garantizar un tratamiento adecuado. La bacteriemia incrementa la reconsulta en el servicio de urgencias y el reingreso hospitalario.

Palabras clave: prostatitis aguda, bacteriemia, sensibilidad antibiótica, reconsulta, reingreso

Correspondencia:
Ferran Llopis Roca
Servicio de Urgencias. Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
E-mail: fllopis@bellvitgehospital.cat

Microbiology, antibiotic susceptibility, and bacteraemia associated factors in acute prostatitis

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study was to analyze the characteristics of patients with acute prostatitis presenting to the Emergency Department, the microbiological findings, antibiotic susceptibility, and bacteraemia associated factors.

Methods. Observational and cohort study with prospective follow-up including patients with acute prostatitis presenting to the Emergency Department from January–December 2012. Data were collected for demographic variables, comorbidities, microbiological findings, antibiotic treatment and outcome.

Results. Two hundred and forty one episodes of acute prostatitis were included. Mean age was 62.9 ± 16 years, a history of prostate adenoma was reported in 54 cases (22.5%) and prior manipulation of the lower urinary tract in 40 (17%). Mean symptoms duration was 3.38 ± 4.04 days, voiding symptoms were present in 176 cases (73%) and fever in 154 (64%). Seventy patients (29%) were admitted to the hospital and 3 died. From 216 urine cultures, 128 were positive (59%) and 24 (17.6%) out of 136 blood cultures. *Escherichia coli* was the main pathogen (58.6% of urine cultures and 64% of blood cultures) with resistant strains to fluoroquinolones, cotrimoxazole and amoxicillin/clavulanic in 27.7%, 22.9% and 27.7% of cases respectively. In the univariate analysis, only chills were associated to bacteraemia ($p=0.013$). At 30-day follow-up, patients with bacteraemia returned more frequently to the Emergency Department ($p=0.037$) and were more often admitted to the hospital ($p=0.003$).

Conclusions. Patients with acute prostatitis discharged from the Emergency Department need clinical follow-up and monitoring of microbiological findings in order to assure an

adequate antibiotic treatment. Return to Emergency Department and admission to the hospital were significantly more frequent among patients with bacteraemia.

Key-words: acute prostatitis, bacteremia, antibiotic susceptibility, reconsultation, readmission

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias en su conjunto son un motivo de consulta especialmente frecuente en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SU). Dentro de éstas, la prostatitis aguda (PA) afecta aproximadamente al 1% de los hombres en algún momento de su vida con un espectro amplio de presentación clínica desde cuadros banales a sepsis graves¹. Tras su valoración inicial cabe considerar la necesidad de ingreso hospitalario o alternativamente el seguimiento ambulatorio y la instauración de un tratamiento antibiótico empírico precoz de acuerdo con la etiología esperada y los patrones de resistencia antibiótica²⁻⁴. En este estudio se presentan las características de las PA según los criterios de consenso del *National Institutes of Health* (NIH)⁵ atendidas en nuestro centro con especial atención a los hallazgos microbiológicos y a las características de los episodios bacteriémicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico observacional de cohorte con un seguimiento prospectivo de todos los casos con diagnóstico de PA atendidas entre enero y diciembre de 2012 en el Servicio de Urgencias del

Hospital Universitari de Bellvitge. Se registraron los datos relativos a la edad, antecedentes patológicos, patología prostática, episodios previos, sondaje vesical o manipulación de la vía urinaria, manifestaciones clínicas, microbiología, tratamiento, sensibilidad antibiótica y destino al alta. Se realizó un seguimiento prospectivo a los 30 días mediante consulta de la historia clínica o contacto telefónico en caso necesario. En la valoración de los urinocultivos se ha considerado como bacteriuria significativa la presencia de $\geq 10^5$ UFC/ml o un recuento $> 10^4$ UFC/ml con > 40 leucocitos/ μ L. Se ha valorado como contaminación el aislamiento de 2 o más microorganismos. En relación a la sensibilidad antibiótica las cepas aisladas se han valorado como sensibles, intermedias o resistentes de acuerdo con las recomendaciones del *Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI)⁶. Se ha realizado asimismo un análisis univariante para investigar los factores que se pueden asociar a las PA bacteriémicas. Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y para las cuantitativas la media con desviación estándar. Para las comparaciones, se utilizó la prueba de la Chi al cuadrado para las primeras (o en las tablas 2 x 2 el test exacto de Fisher cuando los efectivos esperados eran inferiores a 5) y la prueba de la t de Student para medidas independientes para las segundas. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de *p* era inferior a 0,05. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 19.0. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del centro.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 241 episodios

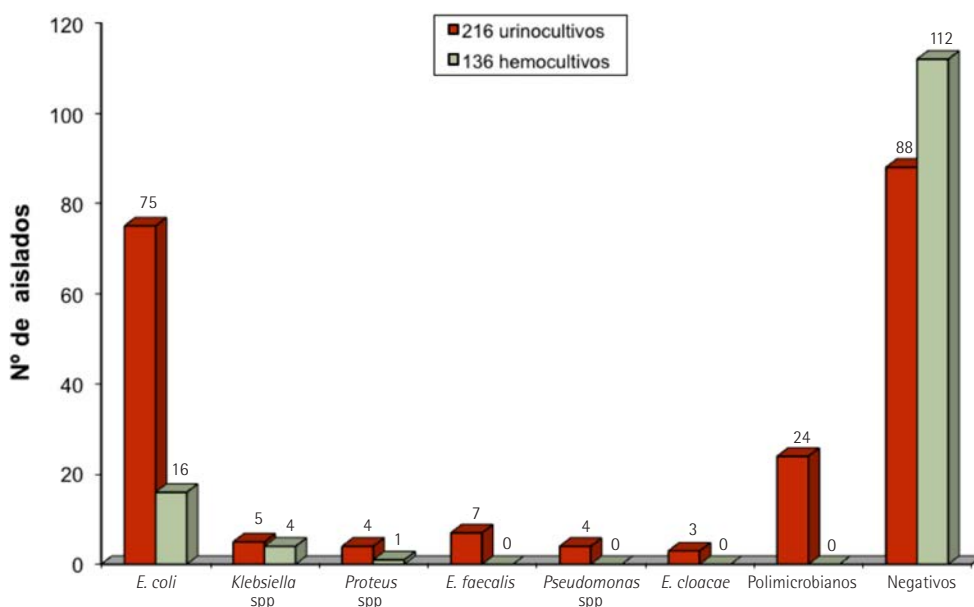


Figura 1 Hallazgos microbiológicos

Otros:

- a) urinocultivos: *Morganella morganii* (1), *Citrobacter* spp (1), *H influenzae* (1).
 b) hemocultivos: *Streptococcus* spp (1), *S. aureus* (1), *Bacteroides gracilis* (1)

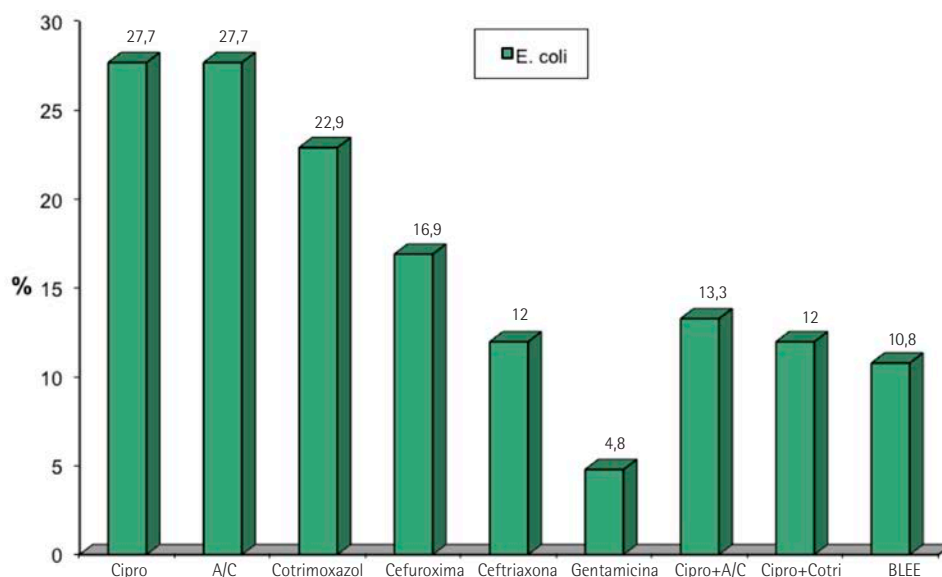


Figura 2 Resistencia antibiótica de los aislamientos más frecuentes

Cipro: ciprofloxacino, A/C: amoxicilina/clavulánico, cotri: cotrimoxazol, BLEE: betalactamasas de espectro extendido

- *Klebsiella* spp: cipro 25%, A/C 37,5%, cefuroxima 25%, ceftriaxona 25%, amikacina 12,5%.

- *Proteus* spp: cipro 20%, A/C 20%, cefuroxima 20%.

- *Pseudomonas* spp: cipro 25%, ceftazidima 25%.

de PA. Los pacientes tenían una edad media de $62,9 \pm 16$ años (rango 17-93), antecedentes de patología prostática en 54 casos (22,5%), de episodio previo de prostatitis en 46 (19,1%) y sondaje o manipulación de la vía urinaria en 40 (17%). La duración de los síntomas fue de $3,38 \pm 4,04$ días, presentaron clínica urinaria 176 pacientes (73%) y fiebre 154 (64%). Se consideró la necesidad de ingreso hospitalario en 70 casos y se registraron 3 exitus. Se recogieron 216 muestras para urinocultivo de las cuales resultaron positivas 104 (48,2%), 24 polimicrobianas/contaminadas (11,1%) y 88 negativas (40,7%). Se cursaron 136 hemocultivos de los cuales resultaron positivos 24 (17,6%). En 13 casos que presentaban urinocultivo negativo o contaminado, el resultado del hemocultivo contribuyó al diagnóstico etiológico con aislamiento de *E. coli* en 8 casos, *K. pneumoniae* en 3 y *Streptococcus* del grupo C y *Proteus* spp. en un caso ambos. Globalmente, el aislamiento más frecuente fue *E. coli* en 75 de los urinocultivos (72,1%) y 16 de los hemocultivos (64%) (figura 1).

En relación a los datos de sensibilidad antibiótica de las cepas de *E. coli* aisladas, se observó que el 27,7% mostraron resistencia a ciprofloxacino, el 27,7% también a la combinación amoxicilina/clavulánico y el 22,9% a cotrimoxazol. Asimismo, se documentaron cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en el 10,8% de los casos y resistencias combinadas (ciprofloxacino + amoxicilina/clavulánico o ciprofloxacino + cotrimoxazol) en el 13,3% y el 12% de los casos respectivamente (figura 2). No se hallaron diferencias en el patrón de sensibilidad entre los aislamientos de los hemocultivos y los urinocultivos.

De acuerdo con los resultados de los antibiogramas realizados, el 13% de los pacientes recibieron un tratamiento antibiótico inadecuado. En relación al subgrupo de 24 pacientes con bacteriemia el análisis univariante identificó como único factor asociado a bacteriemia la presencia de escalofríos. Se observó asimismo que los pacientes con bacteriemia presentaron en el seguimiento a 30 días una mayor tasa de reconsulta y de reingreso hospitalario además de requerir más a menudo cambios en el tratamiento antibiótico (tabla 1).

DISCUSIÓN

A la luz del patrón de sensibilidades antibióticas con resistencias cercanas al 30% para ciprofloxacino o amoxicilina/clavulánico, existen limitaciones al decidir en el SU un tratamiento antibiótico empírico en un paciente con PA, especialmente si no se considera el ingreso hospitalario. Se observa una proporción significativamente alta de cepas de *E. coli* resistentes a los fármacos con una mejor penetración en el tejido prostático como son las quinolonas o el cotrimoxazol y superan el 10% las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido o con resistencias combinadas (ciprofloxacino ± amoxicilina/clavulánico ± cotrimoxazol). Aunque en nuestra serie sólo hemos documentado una antibioterapia empírica inadecuada en el 13% de los casos, la experiencia en la literatura muestra proporciones entre el 16 y el 42% según las series^{1,7,8}. En este sentido, resulta especialmente importante garantizar el seguimiento clínico y de los resultados microbiológicos en los casos en que se plantee un tratamiento ambulatorio.

Tabla 1	Características basales de todos los episodios de prostatitis aguda y estudio univariante en función de la presencia de bacteriemia			
	PROSTATITIS AGUDAS TOTALES (n=241)	HEMOCULTIVO POSITIVO (n=24)	HEMOCULTIVO NEGATIVO (n=112)	p
Antecedentes basales, n (%)				
Edad, años (media, DE)	62,9 (16,1)	68,2 (12,3)	67,3 (13,1)	0,755
Diabetes mellitus	47 (19,5)	8 (33,3)	28 (25,0)	0,488
Neoplasia	37 (15,4)	3 (12,5)	28 (25,0)	0,154
Antecedente de patología prostática	54 (22,5)	5 (20,8)	27 (24,1)	0,645
Antecedente de prostatitis	46 (19,1)	5 (20,8)	20 (17,9)	0,817
Sonda vesical o manipulación previa	40 (16,6)	9 (37,5)	21 (18,7)	0,063
Tratamiento inmunosupresor previo	14 (5,8)	0 (0,0)	10 (8,9)	0,119
Tratamiento antibiótico previo 1 mes	36 (15,0)	5 (20,8)	16 (14,3)	0,485
Tratamiento antibiótico previo 3 meses	47 (19,5)	8 (33,3)	20 (17,9)	0,118
Tratamiento antibiótico previo en urgencias	50 (20,7)	3 (12,5)	22 (19,6)	0,362
Datos clínicos, n (%)				
Fiebre	154 (63,9)	22 (91,7)	91 (81,2)	0,468
Escalofríos	63 (26,1)	16 (66,7)	41 (36,6)	0,013
Tenesmo	100 (41,5)	11 (45,8)	42 (37,5)	0,568
Síndrome miccional	176 (73,0)	13 (54,2)	81 (72,3)	0,040
Hematuria	41 (17,0)	4 (16,7)	13 (11,6)	0,558
Realización tacto rectal	190 (78,8)	17 (70,8)	93 (83,0)	0,070
Datos analíticos				
Creatinina (mmol/L) (DE)	109,8 (66,1)	122,2 (69,9)	111,7 (69,4)	0,496
Urea (mmol/L) (DE)	7,6 (4,4)	8,2 (4,7)	7,7 (4,5)	0,697
Leucocitos totales (x10 ⁹ /L) (DE)	11,7 (4,5)	11,5 (4,5)	12,1 (4,6)	0,535
Neutrófilos totales (x10 ⁹ /L) (DE)	9,6 (6,1)	10 (4,1)	9,8 (4,3)	0,801
Urocultivo positivo	128 (53)	11 (45,8)	57 (50,9)	0,718
Destino y evolución, n (%)				
Necesidad de ingreso hospitalario	70 (29,0)	16 (66,7)	49 (43,7)	0,073
Días estancia hospitalaria, media (DE)	5,3 (3,7)	4,9 (2,9)	5,9 (4,2)	0,368
Mortalidad Intrahospitalaria	3 (1,2)	1 (4,0)	2 (1,8)	0,606
Reconsulta 30 días	29 (12,0)	8 (33,3)	16 (14,3)	0,037
Reingreso 30 días	16 (6,6)	7 (29,2)	8 (7,1)	0,003
Cambio antibiótico tras consulta 30 días	13 (5,4)	6 (25)	6 (5,4)	0,003

La bacteriemia asociada a la PA se presenta según las series alrededor del 20% de los casos en ausencia de absceso prostático^{9,10}. En nuestra experiencia, se ha detectado bacteriemia en 24 (17,6%) de los hemocultivos practicados y ha contribuido al diagnóstico en 13 de 24 casos (54%). Llama la atención la ausencia de diferencias en la proporción de bacteriemias en los pacientes que habían recibido previamente

antibióticos o en aquellos sometidos a manipulación de la vía urinaria. Por otro lado, tampoco se han encontrado diferencias entre los 110 pacientes (45,6%) con tacto rectal a pesar de la clásica recomendación sobre los riesgos de esta práctica en la fase aguda de la PA que puede condicionar bacteriemia e incluso sepsis¹¹. Entre las distintas variables analizadas, únicamente los escalofríos se asocian de forma significativa a la

bacteriemia en nuestra serie y, contrariamente, es menos frecuente en los pacientes con síndrome miccional. Sin embargo, además de contribuir de forma significativa al diagnóstico, es relevante el valor pronóstico de este hallazgo por lo que se refiere al incremento de las reconsultas en el SU y de reingreso hospitalario en el seguimiento a 30 días. Se ha sugerido que la presencia de bacteriemia puede ser el reflejo de infecciones de una alta carga bacteriana lo que, a su vez, plantearía la conveniencia de prolongar el tratamiento antibiótico⁹ aunque en nuestra serie no hemos hallado diferencias por lo que se refiere a la duración del tratamiento ni existe una recomendación específica al respecto¹²⁻¹⁴.

En resumen, de acuerdo con los datos de la experiencia presentada, es necesario el seguimiento de los pacientes con PA que se remiten a domicilio desde los SU por los elevados índices de resistencia a los antibióticos habituales y la bacteriemia es un factor que incrementa de forma notable la reconsulta en el SU y el reingreso hospitalario.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective and multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 12.
2. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 82: 397-406.
3. Takhar S, Moran G. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient setting. *Infect Dis Clin N Am* 2014; 28: 33-48.
4. Sorlozano A, Jiménez Pacheco A, Luna del Castillo J, Sampedro A, Martínez Brocal A, Miranda Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014; 42: 1033-8.
5. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH Consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282: 236-7.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second international supplement. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012 Publication M100-S22.
7. Nagy V, Kubej D. Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotic and clinical findings. *Urol Int* 2012; 89: 445-50.
8. Ha US, Kim ME, Kim CS, Shim BS, Han CH, Lee SD, et al. Acute bacterial prostatitis in Korea: clinical outcome, including symptoms, management, microbiology and course disease. *Int J Antimicrob Agents* 2008; Suppl 1: S96-101.
9. Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol* 2010; 48 (5): 1935-8.
10. Domínguez Berrot AM, San Luis González LC, Pascual Palacín R, Álvarez Ruiz A, López Messa JB, Tamayo Lomas LM. Absceso prostático como causa poco frecuente de shock séptico. *Med Intensiva* 2004; 28 (4): 222-4.
11. Lau CS, Sant Gr. Urethritis, prostatitis, epididymitis and orchitis. *Infectious Diseases, New York* 3rd edition 2004: 872-7.
12. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (12): 1641-52.
13. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003; 35 (1): 34-9.
14. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 25ª edición Masson S.A. 2015.

Mercedes Manzano-García¹
Esther Márquez-Saavedra²

Adecuación del tratamiento con ertapenem según los criterios aprobados por la comisión de infecciones de un hospital de especialidades

Hospital Universitario de Valme. Área Gestión Sanitaria Sevilla Sur, Sevilla.

RESUMEN

Introducción. La utilización inadecuada de antibióticos en nuestro medio aumenta el riesgo de aparición de bacterias multiresistentes, por ello, es necesario realizar estudios de adecuación con el fin conocer y propiciar el uso correcto de antimicrobianos.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes que recibieron ertapenem durante el periodo de estudio (5 meses y medio). Se evaluó el grado de adecuación de la indicación a las condiciones de uso acordadas en el Hospital y se realizó un seguimiento de la evolución del tratamiento hasta su finalización, determinando el grado de desescalada terapéutica realizada.

Resultados. Se incluyeron 84 prescripciones de ertapenem. El principal servicio médico prescriptor fue Medicina Interna (41,7%) y la principal indicación fue la infección del tracto urinario (47,2%). En el 75% de los pacientes incluidos se solicitaron cultivos microbiológicos antes de la primera dosis de ertapenem. En 69 (82,14%) enfermos la prescripción de ertapenem se adecuó a los criterios aprobados en el Hospital. Respecto a la evolución de la antibioterapia, el tratamiento con ertapenem continuó hasta la resolución de la infección en el 58,33% de los pacientes. En 15 de los 23 (66,21%) enfermos con posibilidad de desescalada terapéutica se realizó la misma tras 2-3 días de tratamiento empírico.

Conclusiones. La gran mayoría de los tratamientos con ertapenem se adecuan a los criterios de prescripción de nuestro Hospital. El elevado porcentaje de pacientes con resultados microbiológicos disponibles, permitió en muchos enfermos el reajuste adecuado del tratamiento en las primeras 72 horas.

Palabras claves: Ertapenem, adecuación, tratamiento empírico, desescalada, β -lactamasas de espectro extendido.

Correspondencia:
Mercedes Manzano-García
Hospital Universitario de Valme. UGC Farmacia.
Avenida Bellavista s/n. CP 41014 Sevilla. España
E.mail: mercedesmanzanogarcia@gmail.com

Adequacy of treatment with ertapenem according to the criterion approved for the infection's commission of a specialty hospital

ABSTRACT

Introduction. The inappropriate use of antibiotics in our environment increases the risk of multi-resistant bacteria, therefore it is necessary to present studies to meet and promote the proper use of antimicrobials.

Methods. Retrospective observational study in which patients who are receiving ertapenem during the period of study (5 ½ months), were included. The adequacy of the indication to the conditions of use agreed in the Hospital was evaluated and the evolution of the treatment was monitored until the end, determining the degree of therapeutic de-escalation.

Results. 84 ertapenem prescriptions were included. The vast majority of the prescriptions were carried out by Internal Medicine (41.7%) and the main indication was urinary tract infection (47.2%). Microbiological cultures were requested in the 75% of the patients before the first dose of ertapenem.

The prescription was adapted in 69 (82.14%) of ertapenem patients to the criteria approved by the Hospital. Regarding the evolution of antibiotic therapy, treatment with ertapenem continued until resolution of the infection in 58.33% of patients. In 15 of 23 (66.21%) patients with the possibility of therapeutic de-escalation it was performed after 2-3 days of empirical treatment.

Conclusions. The vast majority of treatments with ertapenem fit the criteria of prescription of our Hospital. The high percentage of patients with microbiological results available, allowed in many patients the appropriate adjustment of the treatment in the first 72 hours.

Keywords: Ertapenem, adequacy, empirical treatment, de-escalation, β -lactamases of extended spectrum.

INTRODUCCIÓN

La aparición de resistencias bacterianas a los antimicrobianos constituye uno de los grandes problemas de nuestro mundo. Sus consecuencias sobre la salud han sobrepasado el entorno sanitario¹. Con frecuencia, las infecciones causadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento ordinario, lo que da lugar a una enfermedad prolongada y a un mayor riesgo de defunción. La tasa de mortalidad de los pacientes con infecciones graves por bacterias multirresistentes tratados en los hospitales duplica, aproximadamente, la tasa de mortalidad de aquellos con infecciones provocadas por bacterias no resistentes². Una de las principales causas de estas resistencias es el uso incorrecto de los antibióticos. Así, se estima que una de cada dos prescripciones de estos fármacos es innecesaria o se realiza de manera inadecuada³. Los problemas de resistencia, hasta ahora, han sido resueltos con la aparición de nuevos fármacos, sin embargo, cada vez son menores las perspectivas de desarrollo de nuevos tratamientos⁴.

Actualmente, una de las resistencias a antibióticos más alarmantes de nuestro medio son las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que son enzimas β -lactamasas producidas por enterobacterias que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefalosporinas con un grupo oximino (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) y monobactámicos. Además, se ha demostrado que, por diferentes mecanismos, la co-resistencia de estas cepas BLEE a cotrimoxazol, quinolonas y aminoglucósidos es frecuente. Por todo ello, el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE entraña una gran dificultad^{5,6}.

Los carbapenémicos presentan actividad frente a la gran mayoría de cepas productoras de BLEE, ya que, poseen una gran resistencia a la hidrólisis que ejercen las enzimas β -lactamasas, por lo que se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones graves causadas por cepas productoras de estas enzimas^{5,7,8}. En este sentido, algunos estudios observacionales han demostrado que el pronóstico para los pacientes con este tipo de infecciones tratados con carbapenem es mejor que para los tratados con otros antibióticos como cefepime o fluoroquinolonas^{5,9}.

Sin embargo, la utilización de los carbapenémicos en la práctica diaria debe ser especialmente prudente, ya que supone casi la única terapia eficaz frente a las BLEE y su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas* spp.) multirresistentes o incluso cepas de enterobacterias con β -lactamasas plasmídicas de clase C resistente a los mismos.

Ertapenem es un carbapenem activo frente a las enterobacterias productoras de BLEE pero que, a diferencia del resto de carbapenémicos, no es activo frente a *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Algunos autores argumentan que el ertapenem podría preferirse frente al resto

de carbapenémicos para el tratamiento de las enterobacterias productoras de BLEE debido a que su baja actividad sobre los microorganismos anteriores minimizaría la presión selectiva que conduce a su aparición¹⁰.

El objetivo de este estudio es evaluar la adecuación del tratamiento con ertapenem a las recomendaciones de utilización aprobadas por la Comisión de Infecciones de un hospital de especialidades y describir su utilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo realizado en un hospital general con 567 camas. Se incluyeron todos los pacientes ingresados mayores de 18 años que recibieron tratamiento con ertapenem desde el 15 de octubre de 2014 hasta el 31 de marzo de 2015. Se excluyeron los enfermos que habían estado en tratamiento con ertapenem menos de 24 horas.

La recogida de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica y el sistema informatizado de prescripción electrónica. Las variables recogidas y analizadas fueron: datos demográficos, factores de riesgo de la presencia de enterobacterias productoras de BLEE, servicio médico prescriptor, indicación para la que se prescribió el carbapenem, cultivos microbiológicos solicitados y evolución de la antibioterapia.

Las recomendaciones de utilización de ertapenem aprobadas por la Comisión de Infecciones del hospital fueron las siguientes: pacientes con criterios de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE: enfermedad grave (sepsis grave, shock séptico) o una o más de las siguientes circunstancias: administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico, diabetes mellitus, ingreso previo reciente, habitar en residencias de larga estancia, sondaje urinario permanente e infección del tracto urinario (ITU) de repetición.

Las variables principales medidas fueron el grado de adecuación a las recomendaciones de la Comisión y el porcentaje de tratamientos que se desescalaron tras los resultados microbiológicos.

Las variables secundarias evaluadas fueron frecuencia de factores de riesgo de enterobacterias productoras de BLEE en los pacientes tratados empíricamente con ertapenem y además se realizó un análisis para identificar la frecuencia de estos factores de riesgo en los pacientes con cultivo BLEE+ y aquellos que no obtuvieron estos resultados de cultivo y por último, se midió la duración del tratamiento.

Las variables cuantitativas se caracterizaron con medias y desviaciones típicas; las variables cualitativas, con frecuencias y porcentajes. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

RESULTADOS

Se revisaron las prescripciones de ertapenem de 86 enfermos, de los que se incluyeron en nuestro estudio 84 (hubo 2

pacientes excluidos porque acudieron al servicio de Urgencias y se fueron de alta en menos de 24 horas). La media de edad de los enfermos incluidos fue de 75,6 años (DE:13,2) y el 55,90% fueron mujeres.

Los principales servicios médicos prescriptores fueron Medicina Interna (n=35; 41,67%) y Urgencias (n= 26, 30,95%). En la tabla 1 se detallan el resto de servicios prescriptores.

Las indicaciones mayoritarias para las que fue prescrito ertapenem fueron la ITU (50,00%), seguida de neumonía (19,05%) e infección de piel y tejido blando (14,29%) (tabla 2).

En el 89,28% (n=75) de los pacientes incluidos en nuestro estudio se solicitaron cultivos microbiológicos, y de ellos, en el 85,14% (n=63) se solicitaron antes de la primera dosis de ertapenem. Los tipos de cultivos solicitados se detallan en la tabla 3. De todas las muestras microbiológicas, 57 (67,85%) fueron positivas y de ellas, en 21 (36,80% de las positivas y 25,00% del total) se aislaron enterobacterias productoras de BLEE,

De los 84 pacientes incluidos en el estudio, en 9 no evaluamos la adecuación de la indicación a las recomendaciones de la Comisión porque eran tratamientos dirigidos frente a infecciones documentadas producidas por enterobacterias BLEE. En 62 de los 75 (82,67%) enfermos en los que se evaluó la adecuación se cumplieron los criterios de indicación, al estar en sepsis o shock séptico o tener al menos un factor de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE. Respecto a los factores de riesgo presentes en los pacientes, más de un tercio de ellos (45,32%) presentaban ≥ 3 factores de riesgo, siendo los ingresos previos frecuentes, las ITUs de repetición y la diabetes mellitus los tres factores más frecuentes (tabla 4). De los 75 enfermos evaluados, 20 (26,67%) presentaban sepsis o shock séptico. En la tabla 5 se muestra una comparativa entre los factores de riesgo presentes en los enfermos que finalmente tuvieron un cultivo con una enterobacteria BLEE y aquellos con resultado del cultivo negativo o no BLEE.

Trece fueron los enfermos que recibieron ertapenem a pesar de no cumplir los criterios de indicación aprobados en el Hospital. El principal servicio prescriptor en estos casos fue Cirugía General (n=6), seguido de Medicina Interna y Urología (n=2) y Reumatología, Digestivo e Infecciosas (n=1). Las principales indicaciones de ertapenem en estos pacientes fueron infección abdominal no biliar (n=4) e infección biliar (n=3). En relación al curso que siguió el tratamiento en este subgrupo de enfermos, en siete casos el tratamiento continuó hasta la resolución de infección o alta, en cuatro pacientes se cambió el tratamiento tras resultado de los cultivos y en dos se suspendió por inadecuado/innecesario.

Respecto a la evolución de la antibioterapia en el total de los enfermos incluidos en el estudio, el tratamiento con ertapenem continuó hasta la resolución de la infección en más de la mitad de los enfermos (n=49; 58,33%), estando aquí incluidos los 9 pacientes con tratamiento dirigido (figura 1). En este grupo, la duración media del tratamiento fue de 8,57 días (rango 3-13). Según los resultados microbiológicos, en 7 de los 40 tratamientos empíricos (17,50%) se podría haber realizado una desescalada terapéutica y no se hizo.

Tabla 1 Servicios médicos prescriptores de ertapenem.

Servicio médico prescriptor	N (%)
Medicina interna	35 (41,67)
Urgencias	26 (30,95)
Cirugía general	7 (8,33)
Urología	6 (7,14)
Infecciosos	4 (4,76)
Digestivo	3 (3,57)
Hematología	1 (1,19)
Reumatología	1 (1,19)
Neumología	1 (1,19)

Tabla 2 Indicaciones clínicas para las que se prescribió ertapenem.

Indicaciones	N (%)*
Infección tracto urinario	42 (50,00)
Neumonía	16 (19,05)
Infección piel y tejido blando	12 (14,29)
Infección intraabdominal no biliar	6 (7,14)
Infección vía biliar	6 (7,14)
Bacteriemia	5 (5,95)
Otros	2 (2,38)

* El porcentaje está calculado respecto al número total de pacientes, pudiendo presentar un paciente varias indicaciones

Tabla 3 Tipos de cultivos solicitados.

Tipos de cultivos	N (%)*
Urocultivo	52 (69,33)
Hemocultivo	41 (54,66)
Exudado de herida	13 (17,33)
Espuito	4 (5,33)
Líquido biliar	2 (2,67)

* El porcentaje está calculado respecto al total de pacientes con petición de algún tipo de cultivo.

Se decidió cambiar de tratamiento en un 25% de los pacientes (n=21). De ellos, al 85,71% de los enfermos (n=18) se les cambió el tratamiento tras la llegada del cultivo, con una duración media de 3,16 días (rango 1-7). De estos pacientes, en 17 casos se realizó una desescalada terapéutica ajustada a los resultados microbiológicos. En un paciente se suspendió el tratamiento por aparecer negativos los cultivos microbiológicos. En los 3 casos res-

Tabla 4 Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE presentes en el total de enfermos con tratamiento empírico.

Variables	Total de pacientes con tratamiento empírico con petición de cultivo N=75 (%)	
Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE	Ingreso previo frecuente	34 (45,33)
	Diabetes mellitus	30 (40,00)
	ITU de repetición	30 (40,00)
	Sepsis o shock séptico	20 (26,67)
	Administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico	19 (25,33)
	Sondaje urinario permanente	18 (24,00)
	Habitar en residencias de larga estancia	10 (13,33)
Nº de factores riesgo infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos	0	13 (17,33)
	1	17 (22,67)
	2	11 (14,67)
	3	18 (24,00)
	4	13 (17,30)
	5	2 (2,67)
	6	1 (1,33)

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

ITU: Infección del tracto urinario

tantes se amplió cobertura microbiológica, aunque en dos de ellos este cambio no pareció justificado.

En siete pacientes (8,33%) el clínico decidió finalizar el tratamiento de forma precoz al considerar que no estaba indicado el carbapenem, siendo la duración media de estos tratamientos de 2,1 días (rango 1-3). En dos casos (2,38%) el tratamiento con ertapenem se suspendió por presentar los enfermos convulsiones que se relacionaron con el carbapenem. La duración del tratamiento en estos casos fue prolongada, 6 y 4 días. Por último, los 5 enfermos restantes (5,95%) fallecieron estando en tratamiento, con un tiempo medio de tratamiento de 3,8 días (rango 3-6).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran una adecuada utilización de ertapenem en nuestro hospital, de acuerdo a los criterios aprobados por la Comisión de Infecciones para su uso. Este elevado porcentaje de adecuación contrasta con los resultados publicados por otros autores en estudios de diseños similares. Así, en el estudio de Jary et al. en el que se evaluó la utilización de los carbapenémicos de acuerdo con unos criterios de prescripción hospitalaria, sólo el 33,3% de las prescripciones fueron consideradas adecuadas, resultado que definen como no óptimo y que se debió principalmente a la elevada restricción de sus indicaciones. Además, esta baja adecuación también se pudo deber a que, a diferencia de nuestro estudio,

consideraron la prescripción inadecuada cuando, independientemente de la indicación, la dosis no era la adecuada para ese enfermo¹¹. En España, en el estudio publicado por Gil Navarro et al., con diseño similar al nuestro, el porcentaje de adecuación del uso de ertapenem fue de un 48%, siendo la principal causa de inadecuación la misma que la que se observa en nuestro estudio, la ausencia de factor de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE¹². Sin embargo, en este estudio, en los casos de no adecuación, un grupo multidisciplinar propuso un tratamiento alternativo, siendo elevado el porcentaje de aceptación.

Los principales factores de riesgo para la colonización o infección por enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario han sido descritos en España en diversos estudios multicéntricos que abarcaban diferentes poblaciones¹³⁻¹⁴. En nuestro caso, la Comisión de Infecciones del hospital se basó fundamentalmente en los publicados por Rodríguez-Baño et al. en estos estudios¹³⁻¹⁴ para definir los criterios de prescripción adecuada de ertapenem. El ingreso previo frecuente, la diabetes mellitus y la ITU de repetición fueron los factores de riesgo más frecuentes presentes en nuestros enfermos, factores similares a los del estudio comentado anteriormente de Gil Navarro et al., realizado en un núcleo poblacional cercano, en el cual, los tres factores de riesgo más frecuentes fueron ser mayor de 65 años, diabético y haber sido hospitalizado en el último año¹². A pesar de haber realizado una comparación entre los factores de riesgo de infección por BLEE presentes en

Tabla 5 Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos con petición de cultivo.

Variables	Pacientes con CULTIVO BLEE+ N=14 (%)	Pacientes con CULTIVO NO BLEE+ N=52 (%)
Ingreso previo frecuente	7 (50,0)	25 (48,08)
Diabetes mellitus	8 (57,14)	19 (36,54)
ITU de repetición	5 (35,71)	24 (46,15)
Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE		
Sepsis o shock séptico	2 (14,29)	18 (34,62)
Administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico	2 (14,29)	16 (30,77)
Sondaje urinario permanente	2 (14,29)	15 (28,85)
Habitar en residencias de larga estancia	1 (7,14)	7 (13,46)
Nº de factores riesgo infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos		
0	2 (14,29)	8 (15,38)
1	6 (42,88)	8 (15,38)
2	1 (7,14)	8 (15,38)
3	1 (7,14)	16 (30,77)
4	4 (28,57)	9 (17,31)
5	-	2 (3,85)
6	-	1 (1,92)

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

ITU: Infección del tracto urinario

los pacientes con cultivos con enterobacterias BLEE y enfermos con resultado negativo o no BLEE, la escasa muestra y el bajo número de enfermos con cultivo BLEE, no nos ha permitido extraer ninguna conclusión al respecto, sólo destacar que casi la mitad de los pacientes con cultivo positivo para BLEE únicamente tenían un factor de riesgo presente.

Es interesante destacar, que la principal indicación para la que se prescribió ertapenem en nuestro estudio fue la ITU, a pesar de que este fármaco no tiene autorizada dicha indicación en ficha técnica. Sin embargo, la Guía de antibioterapia empírica de nuestro Hospital, basándose en las recomendaciones publicadas por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas¹⁵, recomienda la utilización de ertapenem en pacientes con sepsis urinaria, pielonefritis o sospecha de ITU en pacientes sondados y presencia de los factores de riesgo de BLEE ya comentados.

Un aspecto importante en la utilización correcta de antibióticos de amplio espectro de forma empírica es la toma de un cultivo previo a la administración de la primera dosis. En nuestro estudio, un 75% de los pacientes presentaban un cultivo microbiológico solicitado antes de la primera dosis del antibiótico, lo que facilitó la toma posterior de decisiones por parte del facultativo. Así, del total de enfermos con un resultado de cultivo que permitía realizar una desescalada, en el 65% de los casos se realizó la misma, lo que supone que en más de la mitad de los casos se optimizó el tratamiento. Además, la desescalada se realizó en el momento adecuado, ya que la

duración media del tratamiento con ertapenem en estos casos fue de 2-3 días. Es importante destacar que nuestro servicio de Farmacia realiza diariamente intervenciones farmacéuticas para promover la desescalada de antibióticos de amplio espectro una vez obtenidos los resultados microbiológicos, por lo que, podemos haber contribuido en parte a estos buenos resultados. Sin embargo, estas intervenciones no fueron recogidas ni contabilizadas. En el estudio realizado por Pérez Serrano et al., en el que miden las intervenciones farmacéuticas para desescalada de carbapenémicos, sólo el 54,9% de los pacientes tenían un cultivo microbiológico solicitado previo al tratamiento, lo que dificultó la desescalada (32%)¹⁶. Resultados de desescalada similares a los nuestros han sido descritos por Sadyrbaeva et al. en un estudio de adecuación de utilización de ertapenem. El elevado porcentaje de cultivos microbiológicos solicitados (86,5%), les permitió desescalar en el 64% de las prescripciones¹⁷.

La duración del tratamiento con ertapenem en nuestro estudio parece adecuada. Así, en los pacientes en los que el tratamiento continuó hasta la resolución de la infección, la media de duración fue de 8,57 días, lo que coincide con la recomendada para la mayoría de las indicaciones clínicas para las que se utilizó. Además, como se ha comentado anteriormente, en los casos en los que se realizó desescalada antibiótica, la duración del tratamiento con ertapenem fue el tiempo mínimo hasta la obtención del resultado microbiológico.

Las principales limitaciones del estudio radican en su ca-

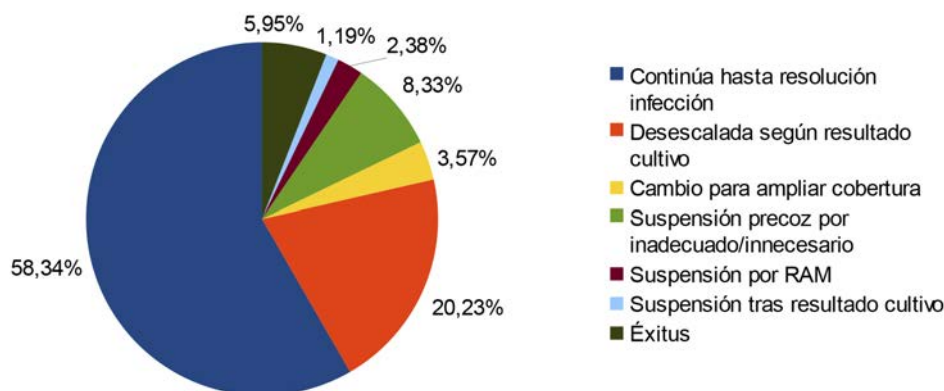


Figura 1 Evolución del tratamiento con ertapenem.

RAM=Reacción adversa del medicamento

rácter retrospectivo, lo que no nos ha permitido intervenir desde el servicio de Farmacia en los casos detectados de no adecuación. Muchos de ellos se podrían haber evitado si el servicio de Farmacia hubiera actuado prospectivamente realizando una recomendación de tratamiento alternativo para esos casos. Todos los antibióticos que tienen recomendaciones de utilización en nuestro hospital, entre los que se encuentra ertapenem, son validados diariamente por el servicio de Farmacia, sin embargo, dicha revisión no se realiza fuera del horario laboral (8 am – 15 pm), por lo que en ocasiones se prescribe el antibiótico de manera inadecuada o innecesaria y no lo detectamos a tiempo, aspecto que consideramos importante mejorar.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio muestran una elevada adecuación del uso de ertapenem en el hospital, sin embargo, consideramos necesario, con el fin de mejorar en el uso racional de antibióticos, extender la validación farmacéutica de los antibióticos de uso restringido a los periodos fuera del horario laboral, así como desarrollar un registro de las intervenciones que llevamos a cabo diariamente sobre este tipo de antibióticos para así poder medir la aportación con la que los farmacéuticos contribuimos a estos buenos resultados. Por otro lado, sería recomendable poner en conocimiento de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica de nuestro hospital estos resultados, ya que tiene competencia para tomar medidas oportunas para el control de prescripción de este antibiótico.

En futuras investigaciones, sería necesario realizar estudios que incluyeran un mayor número de pacientes, que midieran las diferentes intervenciones farmacéuticas y médicas y el impacto ecológico que tiene en el hospital el hecho que un equipo multidisciplinar revise los tratamientos antibióticos de amplio espectro.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración del servicio de Enfermedades Infecciosas.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Sánchez JE, García-Merino E, Martín-del-Rey A, García-Sánchez E. Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro?. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:100-21.
- OMS: Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Abril 2015 [Citado Agosto 2015]. Nota descriptivas: Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Dellit TH, Owens RC, McGoman JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenador E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012; 36:33. e1-30.
- Paterson D.L, Bonomo MA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-86.
- Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-95.

7. Paterson DL, Ko W, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-7.
8. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1226-32.
9. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Ceftipime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442-7.
10. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 337.e1-337.e21.
11. Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Med Mal Infect* 2012; 42:510-6.
12. Gil-Navarro MV, Muñoz-Corte R, Herrero Romero M, Santos Rubio MD, Cordero Matia E, Bautista Paloma J. Actuación de un equipo multidisciplinario en el control de la prescripción de ertapenem. *Farm Hosp* 2009; 33: 48-52.
13. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-902.
14. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-8.
15. Vidal Verdú E, Lama Herrera C, Barros Rubio C, Mohamed-Balghata MO, Alcantara Bellón JD. Actualización del documento consenso sobre infecciones del tracto urinario. *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas* 2012; 13(Suppl 1): 1-36.
16. Pérez Serrano R, Martín Siguero A, Franco Sereno MT, Encinas Barrios C. Intervenciones farmacéuticas para desescalada antibiótica de carbapenémicos. *O.F.I.L* 2014; 24;3:160-4.
17. Sadyrbaeva S, Aznarte Padial P, Valencia Soto C, Pérez Morales J, Orantes Casado de Amezúa FJ, Calleja Hernández MA. Análisis de prescripción de ertapenem en un hospital de tercer nivel. In: Abstract del X Congreso Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria, Jaén, 2013. Abstract 92, Sociedad Andaluza Farmacia Hospitalaria, Jaén. España.

Laura Morganti¹
Ezequiel Córdova¹
Elsa Cassini²
Nora Gómez²
Laura López Moral²
Marcela Badía²
Claudia Rodríguez¹

Sensibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos de infecciones intraabdominales de la comunidad en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina

¹Unidad de Infectología Hospital C. Argerich, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Bacteriología Hospital C. Argerich, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones intraabdominales complicadas (IIAC) adquiridas en la comunidad son una patología muy prevalente. Existen pocos datos disponibles en Argentina del nivel de resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos aislados de IIAs adquiridas en la comunidad.

Métodos. Estudio retrospectivo-prospectivo y observacional (marzo 2010 a febrero 2012). Se evaluó la sensibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos aislados de IIAC de pacientes provenientes de la comunidad.

Resultados. Se incluyeron 85 pacientes, de los cuales se aislaron 138 patógenos. Sexo masculino: 58%. Mediana de edad: 33. Se obtuvo aislamiento monomicrobiano en un 49% de los casos. Del total de aislamientos, se aislaron 90 (65%) bacilos gramnegativos y 48 (38%) cocos grampositivos. Las especies de bacilos gramnegativos más frecuentemente observadas fueron: *Escherichia coli* 76%, *Klebsiella pneumoniae* 8%, *Pseudomonas aeruginosa* 7% y *Enterobacter* spp. 6%. *E. coli* y *K. pneumoniae* mostraron un elevado porcentaje de cepas resistentes a ciprofloxacino, 37% y 29%, respectivamente. Del mismo modo, la resistencia a ampicilina/sulbactam fue de 16% para *E. coli*. La frecuencia de bacilos gramnegativos multirresistentes fue de 38%.

Conclusiones. Se observó un elevado nivel de resistencia a antimicrobianos en bacilos gramnegativos de IIAC de pacientes provenientes de la comunidad, principalmente a ciprofloxacino y ampicilina/sulbactam. Además se identificó una considerable proporción de bacilos gramnegativos multirresistentes.

Palabras clave: infecciones intraabdominales, sensibilidad antimicrobiana, bacilo gramnegativo, peritonitis, infecciones de la comunidad

Correspondencia:
Laura Morganti
Hospital General de Agudos Cosme Argerich. Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: +54 11 4121 0828
E-mail: Immorganti@yahoo.com.ar

Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli of community acquired intra-abdominal infections in a hospital at Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT

Introduction. Community acquired complicated intra-abdominal infections (cIAI) are a common condition. Few data are available about the level of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from community acquired cIAIs in Argentina.

Methods. Retrospective-prospective observational study (March 2010 to February 2012). Gram-negative bacteria antimicrobial susceptibility of isolates from community acquired cIAIs were evaluated.

Results. During this period, a total of 85 patients were included and 138 pathogens were collected. Male sex: 58%. Median age: 33. Monomicrobial cultures were obtained in 49% of the cases. Ninety (65%) corresponded to Gram-negative organisms, and 48 (38%) to Gram-positive cocci. Gram-negative organisms most frequently observed were: *Escherichia coli* 76%, *Klebsiella pneumoniae* 8%, *Pseudomonas aeruginosa* 7% and *Enterobacter* spp. 6%. *E. coli* and *K. pneumoniae* showed a high percentage of strains resistance to ciprofloxacin of 37% and 29%, respectively. Similarly, resistance to ampicillin/sulbactam was observed in a 16% of the *E. coli* isolates. The prevalence of multiresistant Gram-negative organisms was 38%.

Conclusions. A high level of resistance to antimicrobials was observed in community acquired cIAIs, mainly to ciprofloxacin and ampicillin/sulbactam two of the most used antimicrobial for empirically treatment of cIAIs in our country. In addition a significant proportion of multiresistant Gram-negative organisms were identified.

Keywords: intra-abdominal infections, susceptibility antimicrobial, Gram-negative bacilli, peritonitis, community-acquired infections.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones intraabdominales (IIA) son una patología frecuente y se producen en la mayoría de los casos por inflamación y/o perforación de la pared intestinal.

Se distinguen las IIA no complicadas, en las cuales el proceso infeccioso se limita al órgano de origen, y las complicadas (IIAC), cuando la infección se extiende al peritoneo produciendo peritonitis difusas o procesos localizados (abscesos).

Los principales patógenos aislados de las muestras intraabdominales son enterobacterias, entre las cuales *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las más frecuentemente aisladas. Le siguen en importancia los cocos positivos y los patógenos anaerobios, por lo que todo tratamiento empírico debe también incluirlos¹.

En general los estudios microbiológicos pueden ser considerados opcionales en IIA no complicadas como apendicitis. Sin embargo, son recomendados en función de determinar la etiología en IIAC o en IIA con riesgo de resistencia bacteriana o de patógenos inusuales. Además tienen un rol epidemiológico importante en la medición de los niveles de resistencia de los patógenos aislados en IIAC de la comunidad^{1,2}.

Los principales antimicrobianos recomendados para el tratamiento empírico de IIA de la comunidad incluyen a las fluoroquinolonas, aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de tercera generación, asociados a antimicrobianos antianaeróbicos³⁻⁵.

El incremento global continuo de la resistencia antimicrobiana de los patógenos productores de IIAC ha creado una problemática en la salud pública, planteando en algunas ocasiones dificultades terapéuticas^{6,7}.

A pesar de esto, existen pocos datos disponibles en Argentina del nivel de resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos aislados de IIA de los pacientes provenientes de la comunidad.

El objetivo de estudio fue determinar la epidemiología, prevalencia y el nivel de resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos aislados en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IIAC) adquiridas en la comunidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó un estudio retrospectivo-prospectivo y observacional de la sensibilidad antimicrobiana de BGN aislados de IIAC de pacientes provenientes de la comunidad (Marzo 2010 a Febrero 2012). Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años de edad con diagnóstico de IIAC admitidos a través del Departamento de Emergencias en el Hospital General de Agudos Dr C. Argerich, Buenos Aires, Argentina, hospital de 400 camas, 18 camas de UTI. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedente de internación reciente (hasta 90 días) o institucionalizados (centros de rehabilitación, geriátricos, etc.)

Se definió IIAC a un proceso infeccioso intraabdominal que se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros de

peritonitis difusas o localizadas, como los abscesos.

Estudios microbiológicos. Los aislamientos microbiológicos fueron obtenidos de muestras quirúrgicas (líquido peritoneal o tejido). Sólo se incluyó una muestra microbiológica por paciente.

Se determinó la sensibilidad a antimicrobianos mediante antibiograma por difusión y método automatizado (Vitek 2C-Biomerieux) de acuerdo a las normas del CLSI. Se definió a bacterias multirresistentes a la presencia de resistencia a 3 o más clases de antimicrobianos.

RESULTADOS

Se incluyeron 85 pacientes. La edad mediana fue de 33 años (rango 15-78) y el 58% (IC95 46-67) se correspondió al sexo masculino. Del total de los pacientes, se aislaron 138 patógenos, siendo un cultivo monomicrobiano en un 49% (IC95 39-60) de los casos. Del total de aislamientos, se aislaron 90 (65%; IC95 57-73) bacilos gran negativos (BGN), y 48 (38%; IC95 27-43) cocos grampositivos: *Enterococcus* spp: 25 (18%), *Streptococcus* spp: 23 (17%). Las especies de BGN más frecuentemente observadas fueron: *E. coli* 76% (IC95 66-83), *K. pneumoniae* 8% (IC95 4-15), *P. aeruginosa* 7% (IC95 3-14) y *Enterobacter* spp. 6% (IC95 2-13) (tabla 1). La sensibilidad antimicrobiana de los BGN aislados puede observarse en la figuras 1 y 2. *E. coli* y *K. pneumoniae* mostraron una elevada resistencia a ciprofloxacino siendo esta de un 37% y 29% respectivamente. Del mismo modo, la resistencia a ampicilina/sulbactam fue de 16% para *E. coli*. La frecuencia de BGN multirresistentes fue de 38% (IC95 28-48) incluyendo dos *E. coli* BLEE positivas. El uso reciente de antimicrobianos no se asoció significativamente con una mayor tasa de resistencia.

Tabla 1 Descripción de los aislamientos bacterianos de pacientes con infección intraabdominal complicada de la comunidad.

Microorganismos	n (%)
Bacilos gramnegativos	90 (100)
<i>E. coli</i>	68 (76)
<i>K. pneumoniae</i>	7 (8)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (7)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (6)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1)
Otros	1 (1)
Cocos grampositivos	48 (100)
<i>Enterococcus</i> spp.	25 (52)
<i>Streptococcus</i> spp.	23 (48)

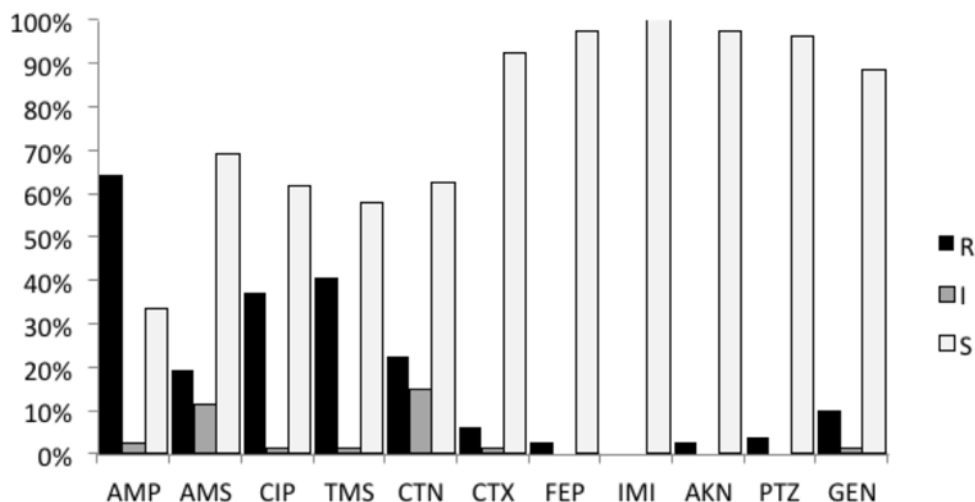


Figura 1 Sensibilidad antimicrobiana de los bacilos gramnegativos aislados en pacientes con infección intraabdominal complicada de la comunidad.

AKN: amikacina; AMP: ampicilina; AMS: ampicilina/sulbactam; CIP: ciprofloxacino; CTN: cefalotina; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; GEN: gentamicina; IMI: imipenem; PTZ: piperacilina/tazobactam; TMS: trimetoprim/sulfametoxazol.
R: resistente; I: intermedio S; sensible.

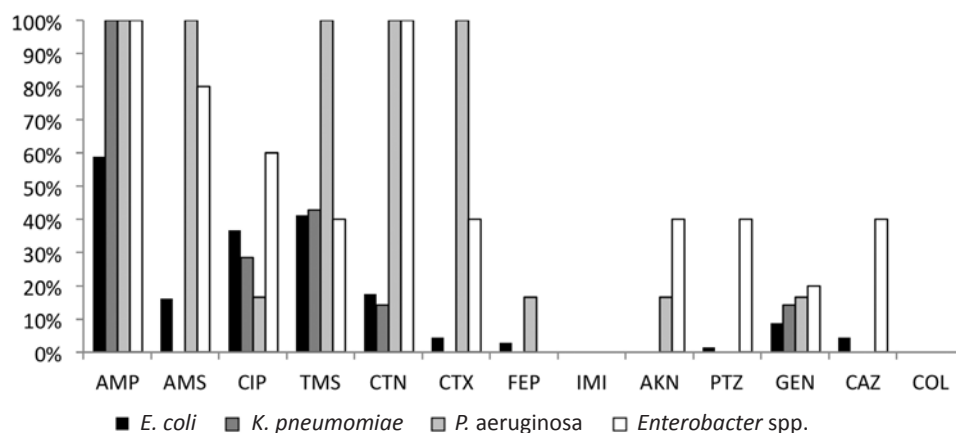


Figura 2 Resistencia antimicrobiana de los bacilos gramnegativos más frecuentemente aislados en pacientes con infección intraabdominal complicada de la comunidad.

AKN: amikacina; AMP: ampicilina; AMS: ampicilina/sulbactam; CIP: ciprofloxacino; CAZ: ceftazidima; COL: colistin; CTN: cefalotina; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; GEN: gentamicina; IMI: imipenem; PTZ: piperacilina/tazobactam; TMS: trimetoprim/sulfametoxazol.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó un elevado nivel de resistencia a antimicrobianos en BGN de IIAC de pacientes provenientes de la comunidad. Esta resistencia fue más elevada para quinolonas y ampicilina/sulbactam, dos de los antimicrobianos mayormente utilizados empíricamente para esta patología. Además se identificó una considerable proporción de BGN multiresistentes.

Existen pocos estudios que han evaluado la sensibilidad antimicrobiana de patógenos aislados de infecciones intraabdominales. Entre los más importantes se destacan el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), iniciado en el año 2002, el cual realiza vigilancia global de la sensibilidad de bacilos gramnegativos aeróbicos y anaerobios facultativos aislados en las infecciones intraabdominales^{8,9} y el estudio CIAOW (Complicated Intra-Abdominal Infection Observational Worldwide Study)¹⁰.

En estos estudios se observó un incremento de la resistencia en bacilos gramnegativos. En el estudio SMART la resistencia a ciprofloxacino y a ampicilina/sulbactam en *E. coli* fue de 25,5% y 56,7% respectivamente.

En Latinoamérica, cerca del 20% de las cepas de *E. coli* de la comunidad son resistentes a fluoroquinolonas¹¹.

Por otra parte, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es el mayor problema actual de resistencia entre las enterobacterias causantes de infecciones nosocomiales. Sin embargo, en los últimos años, se han reportado casos de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes no hospitalizados¹².

El estudio SMART ha demostrado que *E. coli* y *K. pneumoniae* son los dos microorganismos productores de BLEE más frecuentes que causaron infecciones intraabdominales durante el período 2008-2009^{8,9}.

Del mismo modo, el estudio CIAOW reportó que los microorganismos productores de BLEE fueron los microorganismos multiresistentes más comúnmente identificados en las infecciones intraabdominales¹⁰. Cabe destacar que a pesar de que la mayoría de las IIA incluidas en estos estudios eran de la comunidad, también se incluyeron IIA nosocomiales.

Aunque la emergencia de resistencia concierne de forma global, los datos epidemiológicos locales deben ser tomados en cuenta debido a que ellos pueden diferir del promedio a nivel nacional. Un ejemplo de ello lo demuestra la prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* en el Hospital General de Houston (TX, USA), que fue de 2 a 4 veces más elevado que el promedio nacional¹³.

Con respecto al tratamiento empírico, existen datos convincentes que el uso de un tratamiento empírico inadecuado en IIA de la comunidad aumenta las tasas de fracaso de tratamiento, reoperación, rehospitalización y mortalidad^{3,14}.

Por lo anteriormente mencionado, se sugiere realizar estudios epidemiológicos para evaluar el nivel de resistencia de los patógenos implicados en IIA y de este modo determinar un correcto tratamiento empírico para esta prevalente patología.

AGRADECIMIENTOS

Parte de este trabajo fue presentado en XII SADI Sociedad Argentina de Infectología 16,17,18 de mayo 2012. Córdoba, Argentina.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2010;5:9.
2. Huw OBD, Alkhamisi NA, Dawson PM. Peritoneal fluid culture in appendicitis: Review in changing times. *Int J Surg* 2010;8:426-9.
3. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):133-64.
4. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2013;8(1):3.
5. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for Selecting Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections *Drugs* 2012; 72(6):e17-32.
6. Arpin C, Noury P, Boraud D, Coulange L, Manetti A, André C, et al. Autochthonous case of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to colistin in a French community patient. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3432-4.
7. Lascols C, Hackel M, Marshall SH, Hujer AM, Bouchillon S, Badal R, et al. Increasing prevalence and dissemination of NDM-1 metallo-β-lactamase in India: data from the SMART study (2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1992-7.
8. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. Epidemiologic trends, occurrence of extended-spectrum beta-lactamase production, and performance of ertapenem and comparators in patients with intra-abdominal infections: analysis of global trend data from 2002-2007 from the SMART study. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:371-8.
9. Yang Q, Wang H, Chen M, Ni Y, Yu Y, Hu B, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in China: the 2002-2009 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:507-12.
10. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37.
11. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30(6):519-28.
12. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-9.
13. Boyd LB, Atmar RL, Randall GL, Hamill RJ, Steffen D, Zechiedrich L. Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17 000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 4.
14. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007, 39 (11-12):947-55.

Olaia Cores-Calvo¹
Enrique García-Sánchez²
Luis Félix Valero-Juan³
José Elías García-Sánchez^{1,2}
María Inmaculada García-García¹

Cambios en la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* durante 2005-2014 en Salamanca, España

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

²Área de Microbiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

³Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. Conocer los rasgos epidemiológicos más relevantes de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) ocurrida en la provincia de Salamanca (España) entre 2005-2014.

Métodos. Estudio descriptivo transversal realizado a partir del archivo informático del Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La detección se realizó según la metodología habitual.

Resultados. El 2,6% de las muestras de heces analizadas para detección de toxinas de *C. difficile* (9.103) fueron positivas. La prevalencia media global fue de 6,8 casos por 100.000 habitantes y año. La media de edad fue de $65 \pm 21,4$ años y la mediana 70 años. El 59% de los casos se produjo en mayores de 64 años, con una prevalencia media anual de 16,5 (4 veces superior a la del grupo de 15-64). La mayoría de casos (86.4%) se produjeron en pacientes hospitalizados, siendo el grupo de mayores de 64 años el de mayor porcentaje de ICD hospitalaria, con un 55%.

Conclusiones. Se observa un incremento significativo del número de peticiones y de la prevalencia de ICD a lo largo de la década estudiada y unas tasas de prevalencia bastante inferiores a las de otros estudios. El porcentaje de ICD aumentó de manera significativa tanto en pacientes hospitalizados como en los comunitarios. La edad y la hospitalización fueron factores de riesgo para desarrollar ICD. Tras la introducción de una técnica molecular de detección en 2014, la prevalencia aumentó, siendo 2.5 veces superior a la del 2013.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, epidemiología, prevalencia, diarrea, infección.

Changes in the epidemiology of *Clostridium difficile* infection during 2005-2014 in Salamanca, Spain

ABSTRACT

Background. To know the most relevant epidemiological features of *Clostridium difficile* infection (CDI) between 2005-2014 in the province of Salamanca (Spain).

Methods. Descriptive cross-sectional study carried out through review of the clinical microbiologic records at Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Detection was performed according to standard methodology.

Results. 2.6% of stool samples analyzed for detection of *C. difficile* toxins (9.103) were positive. The average prevalence was 6.8 cases per 100,000 people per year. The mean age was 65 ± 21.4 years and the median 70 years. 59% of cases occurred in patients over 64 years, with an average prevalence of 16.5 (4 times higher than the 15-64 group). Most cases (86.4%) occurred in hospitalized patients, and the group of over 64 had the highest percentage of hospital CDI, with 55%.

Conclusions. A significant increase in the number of requests and in the prevalence of CDI over the decade studied is observed, and prevalence rates were significantly lower than those of other studies. The percentage of CDI increased significantly in both inpatient and community. Age and hospitalization were risk factors for developing CDI. After the introduction of a molecular detection technique in 2014, the prevalence increased, being 2.5 times higher than 2013.

Keywords: *Clostridium difficile*, epidemiology, prevalence, diarrhoea, infection.

Correspondencia:
Olaia Cores Calvo
Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente, 58-182, 37007, Salamanca.
E-mail: olaiacores@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) se considera la causa infecciosa más habitual de diarrea asociada a antibióticos en el mundo desarrollado¹. La frecuencia ha aumentado drásticamente siendo, actualmente, la principal causa de diarrea infecciosa nosocomial en los países desarrollados, aunque también se han descrito episodios a nivel comunitario²⁻⁵.

C. difficile forma parte de la flora fecal normal en el 1-3% de los residentes en la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados⁶. El contagio se produce, a menudo, en el ambiente hospitalario, donde son más frecuentes los entornos contaminados por esporas. De esta manera, a mayor duración de la hospitalización, mayor es el riesgo de infección siendo, más frecuente, en pacientes hospitalizados de edad avanzada o inmunodeprimidos que han recibido tratamiento antibiótico.

Puede causar desde una diarrea leve hasta cuadros graves de colitis pseudomembranosa. La diarrea puede reaparecer en el 15-30% de los casos tras el primer episodio, pudiendo manifestarse un cuadro severo asociado a íleo o perforación intestinal hasta en el 11% de los casos⁶. Los pacientes con una primera recurrencia tienen altas posibilidades (33-60%) de padecer nuevas recurrencias^{7,8}. Generalmente las recaídas ocurren durante el primer mes tras el tratamiento, aunque pueden llegar a producirse hasta 4 meses después⁷.

En EEUU se ha duplicado el diagnóstico de infección por *C. difficile* (ICD) desde el año 2000 al 2009⁹. También ha aumentado drásticamente la tasa de mortalidad por ICD desde 3.000 muertes en el año 2000 a 14.000 muertes por año en el período 2006-2007².

En España no existe un sistema de vigilancia de ICD, por lo que los datos de prevalencia e incidencia proceden de diferentes estudios¹⁰. Según información del Conjunto mínimo básico de datos (CMBD), la incidencia media de ICD fue de 41,2 casos/100.000 altas para el período 1997-2005 con tendencia creciente, aunque seguramente esté subestimada la verdadera incidencia¹¹. Los estudios de prevalencia que se realizan anualmente en España (EPINE) muestran un incremento significativo en la prevalencia de ICD entre el período 1999-2007: de 3,9 a 12,2 casos/10.000 pacientes hospitalizados¹². La mortalidad por ICD en España, según los datos de registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, aumentó de 0,1 a 0,69 defunciones por millón (con un riesgo cinco veces superior en mayores de 65 años) aunque en este registro no se determina la mortalidad atribuible a la ICD, por lo que se desconoce su verdadero impacto¹³. Con el aumento de la incidencia y la severidad de la ICD, se espera que la morbilidad y la mortalidad puedan aumentar aún más¹⁴.

El objetivo principal de este estudio fue conocer los rasgos epidemiológicos descriptivos más relevantes de la ICD en el Área de Salud de Salamanca, tanto en el caso de pacientes hospitalizados como en el de los que son atendidos ambulatoriamente, con especial atención al estudio de los mayores de 64 años. Para ello, se estimó la prevalencia de ICD y su evolución en el tiempo y se identificó la población de mayor riesgo de ICD

atendiendo a la edad y al ámbito donde se produce la infección (pacientes ambulatorios u hospitalizados).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal. El estudio se llevó a cabo sobre los casos de ICD ocurridos en 10 años (desde el año 2005 al 2014) en el Área de Salud de la provincia de Salamanca, con una población media de 351.004 habitantes por año, según el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁵.

Durante este periodo se registraron las determinaciones de toxinas realizadas en el Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) mediante el programa informático utilizado en este Servicio (General Laboratory Information Management System (GLIMS), MIPS, Bélgica). Este laboratorio cubre toda la demanda de análisis del Área de Salud de la provincia de Salamanca.

Se tuvieron en cuenta las variables de la edad y si estaban hospitalizados o eran pacientes ambulatorios.

La definición de caso para la inclusión en el estudio fue la de paciente con una primera determinación de toxina positiva para *C. difficile*. Se excluyeron, por tanto, los resultados positivos debidos a recidivas.

Desde el año 2005 al año 2010, el método empleado para la detección de toxinas de *C. difficile* fue un enzimoimmunoanálisis (EIA) que detectaba las toxinas A y B directamente de muestras fecales. A partir del año 2011 se introdujo un EIA que detectaba el antígeno de *C. difficile* glutamato deshidrogenasa (GDH) y las toxinas A y B en muestras fecales (*C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE*®, Alere®). Además, a partir de ese año, se introdujo el cultivo de rutina de *C. difficile* en agar CDSA (*Clostridium difficile* Selective Agar, BD BBL™) de todas las muestras a las que se le solicitaba coprocultivo o que tenían un resultado positivo para GDH y negativo para toxinas por el EIA. Las placas se incubaron en estufa a 37°C en condiciones de anaerobiosis durante 48 horas. En el caso de que el coprocultivo fuese positivo para *C. difficile* y no se le hubiese solicitado estudio específico de detección de toxinas en heces por falta de sospecha clínica, se realizaba el EIA directamente a la muestra de heces. Cuando existía un resultado discrepante por el EIA realizado a partir de muestra directa de heces, se realizaba la detección de toxinas a partir del cultivo en placa mediante el EIA.

En el año 2014 se introdujo la detección molecular de *C. difficile* en las muestras en las que se habían obtenido resultados discrepantes mediante el EIA, es decir, GDH positiva y toxinas negativas o GDH negativa y toxinas positivas. La técnica molecular empleada fue la de GenomEra™ *C. difficile* (Abacus Diagnostica). La metodología empleada se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para el cálculo de la prevalencia de ICD en la provincia de Salamanca se utilizaron los datos de población publicados anualmente por el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁵. La prevalencia anual de ICD se ha calculado de manera global (excluyendo menores de 2 años), en el grupo de 15-64 años y en

mayores de 64. Se examinó la tendencia durante dicho periodo.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas (media, desviación típica y percentil 75) y cualitativas (valor absoluto y/o porcentaje). Para determinar si las diferencias fueron significativas se realizó la prueba de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher, considerándose resultados significativos cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

El análisis de la tendencia se ha realizado mediante regresión lineal simple, teniendo en cuenta las variables de edad y hospitalización.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, EEUU).

RESULTADOS

El número total de muestras de heces analizadas para detección de toxinas de *C. difficile* fue de 9.103. A lo largo del periodo de estudio se produjo un aumento del número de peticiones para detección de toxinas de *C. difficile* estadísticamente significativo (figura 1).

El número de toxinas positivas fue de 236 (2,6%). Se aprecia un incremento del porcentaje de toxinas positivas entre 2005-2014. Al analizar los datos por periodos, se observa que, desde el año 2005 hasta el 2008 se produjo un descenso del porcentaje de toxinas positivas. Sin embargo, a partir del año 2009 la tendencia cambió, produciéndose un aumento progresivo estadísticamente significativo (figura 2).

a) Distribución global de ICD por grupos de edad y evolución de los casos y tasas de prevalencia. La media de edad fue de $65 \pm 21,4$ años y la mediana 70 años; el percentil 75 se situó en los 80 años, y sólo el 14,5% tenía menos de 40 años.

La prevalencia media global fue de 6,8 casos por 100.000 habitantes y año.

El grupo de edad de mayores de 64 años fue el que tuvo el mayor porcentaje de ICD, con un 59% (140 casos) (figura 3). La prevalencia media en ese grupo fue de 16,5 casos por 100.000 habitantes y año. En el grupo de 15-64 años fue de 3,9.

Sólo en 1 caso (0,4%) no se pudo determinar la edad (Figura 3). No se registró ningún caso de ICD en la población comprendida entre 2 y 4 años.

A lo largo de la década estudiada, se aprecia un incremento en la prevalencia global de ICD estadísticamente significativo (figura 4).

En los grupos de edad de 15-64 años ($\beta= 1,262$; $SE= 0,301$; $p= 0,003$) y de mayores de 64 años ($\beta= 4,504$; $SE= 1,177$; $p= 0,005$) se observa la misma tendencia.

b) ICD en pacientes hospitalizados y ambulatorios. El 86,4% de los casos de ICD eran pacientes hospitalizados (203), siendo el grupo con mayor número de ICD hospitalaria el de mayores de 64 años, con 129 casos (55%). Además, el 92,1% de los pacientes pertenecientes a este grupo de edad desarrollaron ICD hospitalaria (figura 5).

A lo largo del periodo de estudio, se observa un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de ICD tanto en pacientes hospitalizados como en los ambulatorios (figura 6).

DISCUSIÓN

En el Área de Salud de Salamanca, la ICD ha aumentado tanto a nivel comunitario como nosocomial, en parte debido al uso de técnicas mejores para el diagnóstico y en parte por el aumento de la sospecha clínica. Existen varias técnicas y algoritmos para el diagnóstico de la ICD, lo que hace que sea difícil comparar con exactitud la epidemiología de la ICD en lugares y años diferentes. Además, en España, la ICD no es una enfermedad de declaración obligatoria por lo que no existen datos oficiales acerca de la incidencia de esta infección.

En el Servicio de Microbiología del CAUSA, a partir del año 2014 comenzó a aplicarse un algoritmo de diagnóstico rápido multipaso para la detección de *C. difficile* toxigénico, consistente en la detección, mediante un EIA, de GDH y toxinas A y B y, ante resultados discordantes (GDH+/toxina- o GDH-/toxina+), se confirman mediante técnicas moleculares.

A lo largo de la década estudiada, se aprecia un incremento en la prevalencia de ICD estadísticamente significativo. Al analizar los datos por periodos, se observa que, durante los años 2005-2010 no se produjeron grandes cambios en la prevalencia de ICD en el Área de Salud de Salamanca. Sin embargo, a partir del año 2011 comienza a aumentar progresivamente hasta el 2014. La prevalencia global de ICD pasó de ser de 0,8 casos/100.000 habitantes en 2005 a 9,9 en 2011. En el grupo de mayores de 64 años, pasó de 1,2 a 21,2. Este aumento observado en 2011 se puede explicar por la introducción de técnicas rápidas de detección de *C. difficile* toxigénico más sensibles, al incorporar la detección del antígeno de *C. difficile* glutamato deshidrogenasa (GDH) y por la introducción del cultivo de rutina de *C. difficile* en agar CDSA de todas las muestras a las que se le solicitaba coprocultivo o que tenían un resultado discordante por el EIA. En el año 2013 se observa una disminución de la prevalencia global con respecto al año anterior que podría explicarse por la utilización, en el 2012, de una técnica molecular de detección de *C. difficile* toxigénico durante 3 meses en pacientes hospitalizados con resultados discrepantes. En 2014, con la introducción de nuevo de la técnica molecular, se registraron más de un tercio de todos los casos ocurridos durante el periodo de estudio (82 casos de 235) y la prevalencia fue 2,5 veces superior a la del 2013 (23,9 frente a 9,3).

Al comparar los resultados obtenidos el primer año del estudio con los obtenidos en el último, se puede observar cómo en 2005 el número de peticiones para determinación de toxina fue de 235, con un 1,3% de resultados positivos y, en 2014, se incrementó hasta 1.404 peticiones, con un 5,8% de positivos.

En un estudio multicéntrico de prevalencia de punto llevado a cabo en nuestro país por Alcalá y et al.¹⁶, observaron que dos de cada tres episodios fueron mal diagnosticados o no diagnosticados por el uso de técnicas de diagnóstico poco sensibles (19,0%) o por la falta de sospecha clínica (47,6%, so-

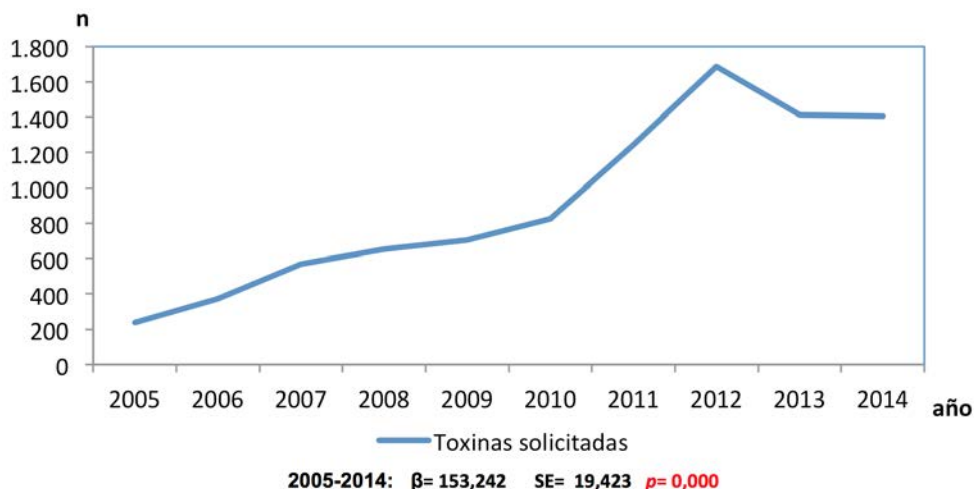


Figura 1 | Número de peticiones para detección de toxinas de *C. difficile* anuales.

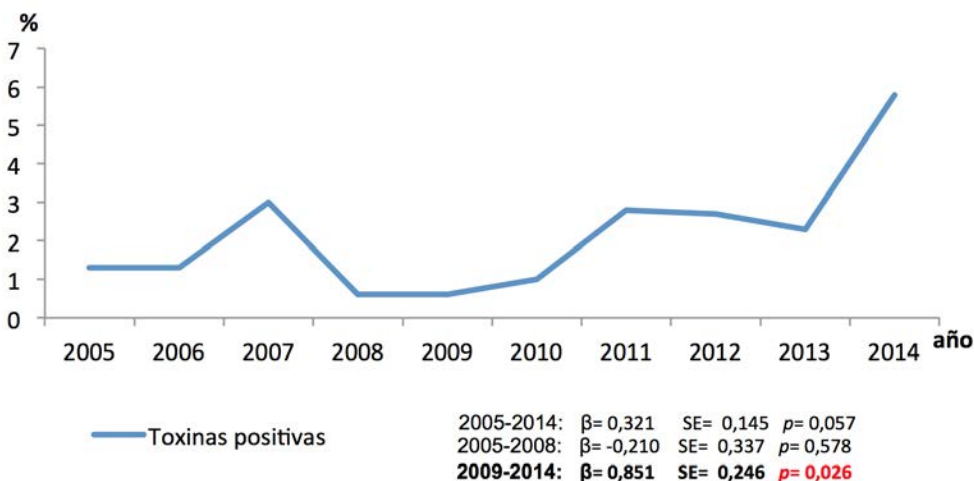


Figura 2 | Porcentaje de toxinas positivas con respecto al total de peticiones anuales.

bre todo en personas de edad <65 años o pacientes con diarrea adquirida en la comunidad).

En otro estudio posterior llevado a cabo en 482 hospitales europeos (estudio EUCLID) en pacientes hospitalizados durante los años 2012 y 2013⁴, se puso de manifiesto que la ausencia de sospecha clínica y la utilización de métodos de diagnóstico de laboratorio subóptimos se tradujo en una estimación de que 40.000 pacientes con ICD están potencialmente sin diagnosticar cada año en dichos hospitales.

El diagnóstico de la ICD tradicionalmente ha sido un problema debido a la mala sensibilidad de las técnicas más comúnmente utilizadas por los Servicios de Microbiología (EIA para toxinas A y B). Debido a ello, muchos laboratorios clínicos se

han pasado a técnicas más sensibles, incluyendo las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. La mayor sensibilidad de estas técnicas ha dado lugar a mayores tasas de ICD¹⁷⁻¹⁹, por lo que la vigilancia de la incidencia y prevalencia de *C. difficile* requiere un ajuste por las técnicas empleadas para su diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que las técnicas moleculares detectan únicamente el ADN de la cepa toxigénica y no la propia toxina, por lo que con este método resulta imposible saber si estamos ante una colonización o una verdadera infección. La detección de toxinas se debe realizar, únicamente, en muestras de heces diarreicas, a menos que el médico señale que el paciente tiene íleo^{8,20}.

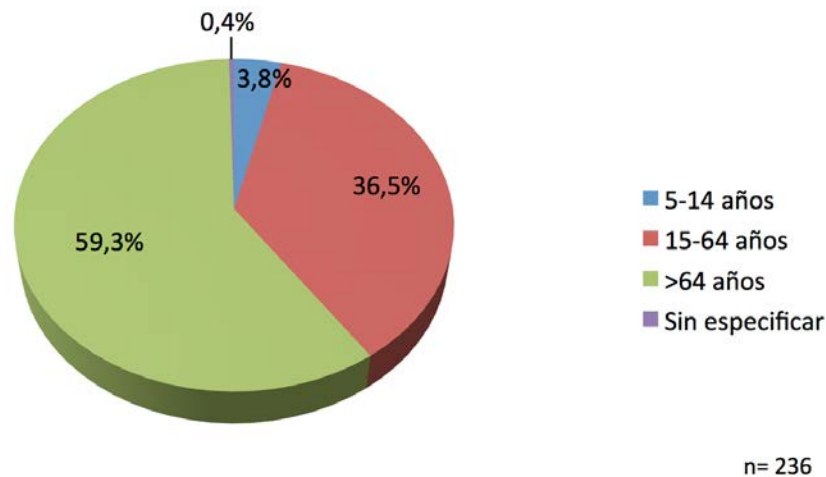


Figura 3 Distribución global de ICD por grupos de edad (2005-2014)

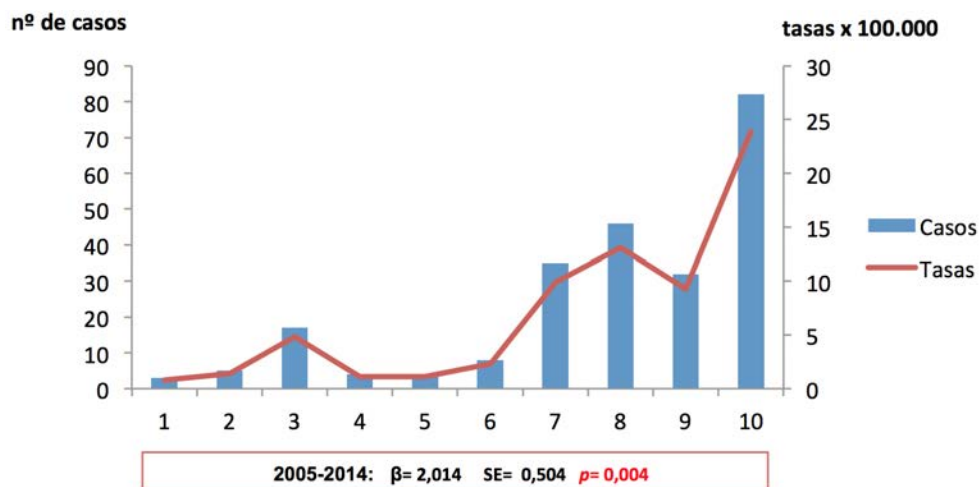


Figura 4 Evolución de casos y tasas globales de ICD

A pesar del aumento esperado en las tasas con las técnicas moleculares, algunos autores sugieren que las tasas podrían caer con el tiempo debido a los beneficios potenciales de estas técnicas para la prevención de la infección¹⁹. Su mayor sensibilidad podría dar lugar a un diagnóstico más preciso y a un inicio precoz de la adopción de medidas de control de la infección y del tratamiento, reduciendo el riesgo de transmisión, con beneficios clínicos potenciales, como disminuir la duración de la estancia, los días de tratamiento empírico, el aislamiento preventivo y los costes asociados²¹.

Se requieren futuros estudios en el Área de Salud de Salamanca para poder determinar si, realmente, se está produciendo un aumento en la incidencia y prevalencia de *C. difficile* o si, por el contrario, se detectan más casos de ICD como conse-

cuencia, únicamente, del aumento de la sospecha clínica, de la mejora en las técnicas diagnósticas y/o de la sobreestimación de los casos (mayor detección de casos de ICD menos graves o detección de portadores asintomáticos que tienen diarrea por otra causa, con el consiguiente riesgo para el paciente)²². Este aumento en la sensibilidad podría dar lugar a un aumento de tratamiento antimicrobiano innecesario²³.

La edad ha sido un factor de riesgo señalado consistentemente para desarrollar ICD²⁴.

El grupo con mayor número de casos de ICD hospitalaria en el Área de Salud de Salamanca fue el de mayores de 64 años, con 129 casos (55%). La prevalencia media anualizada fue 4 veces mayor en este grupo que en los de 15-64 (16,48 frente a 3,87), observándose que, a mayor edad, mayor es el

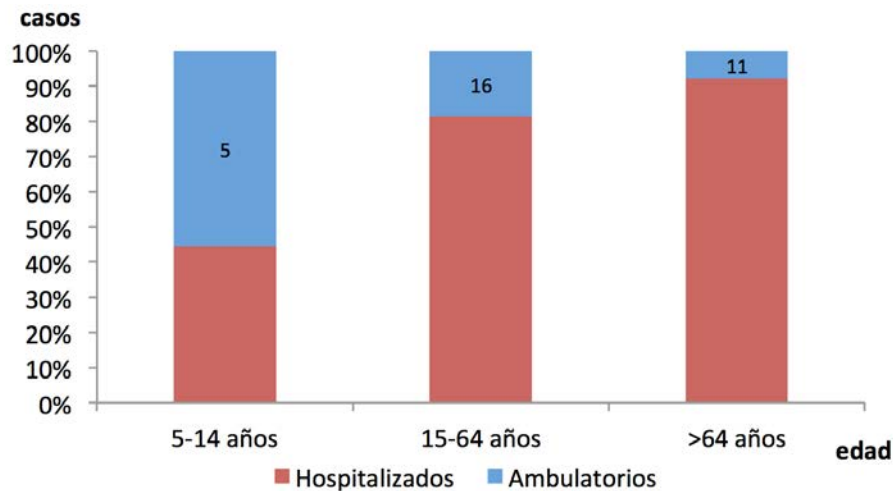


Figura 5 | Porcentaje y número de ICD por grupos de edad en hospitalizados y ambulatorios (2005-2014)

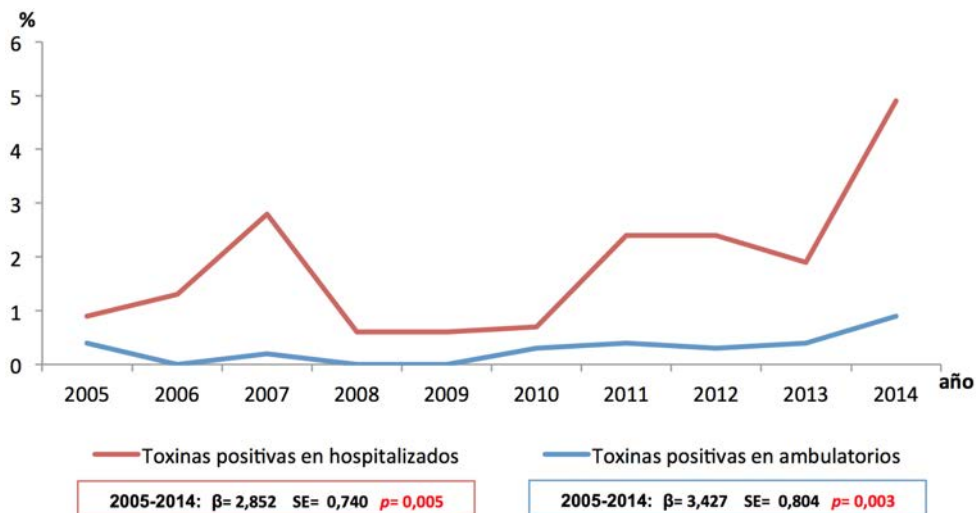


Figura 6 | Evolución del porcentaje de ICD en hospitalizados y ambulatorios

riesgo de desarrollar ICD, sobre todo a partir de 65 años^{25,26}. Esta asociación probablemente sea multifactorial, incluyendo mayor prevalencia de enfermedades crónicas subyacentes, mayor exposición a centros de asistencia sanitaria y a antimicrobianos y un descenso en las defensas del huésped relacionado con la edad¹⁰. Para desarrollar ICD es necesario estar expuesto previamente al microorganismo. Aunque esta exposición puede ocurrir en la comunidad, los centros sanitarios están asociados con mayor riesgo de adquirir infección por *C. difficile*²⁷.

En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en el año 2011 por Lessa et al.²⁸, para determinar la incidencia de la infección por *C. difficile* tanto a nivel comunitario como asociado a la asistencia sanitaria, obtuvieron una incidencia global esti-

mada de 147,2 casos/100.000 habitantes y, en el grupo de edad de mayores de 64 años, la incidencia estimada fue de 627,7 casos/100.000 habitantes. También observaron que el 65,8% de las ICD estaban asociadas con la asistencia sanitaria.

Si bien la metodología es diferente, en el presente estudio, la frecuencia global, en el año en que se produjeron las tasas más altas (2014), fue de 23,9 casos/100.000 habitantes y, en mayores de 64 años, de 54,8/100.000 habitantes. El 84% de las ICD ocurridas en ese año fueron de origen nosocomial.

Debido a que algunos estudios proporcionan la tasa de ICD de pacientes hospitalizados por 1.000 altas, otros por 10.000 días de estancia hospitalaria y otros por 100.000 habitantes, resulta todavía más difícil la comparación de los resultados ob-

tenidos en las diferentes publicaciones.

Cabe destacar que los resultados obtenidos en la epidemiología de la infección por *C. difficile* son similares a los encontrados en otros estudios llevados a cabo en muchos países industrializados^{5,25-28} a pesar de que las tasas obtenidas en este estudio son bastante inferiores.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2785-91.
- Oldfield-IV EC, Oldfield-III EC, Johnson DA. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5(1):1-26.
- Marco-Martínez J, Barba-Martín R, Plaza-Canteli S, Canora-Lebrato J, Méndez-Baillón M, de-Miguel-Yanes JM, et al. Infección por *Clostridium difficile* en el periodo 2005-2010 en los Servicios de Medicina Interna españoles: el peso de la enfermedad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(1):16-21.
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014;14(12):1208-19.
- Lessa FC, Mu Y, Winston LG, Dumyati GK, Farley MM, Beldavs ZG, et al. Determinants of *Clostridium difficile* Infection Incidence Across Diverse United States Geographic Locations. Population-Based *C. difficile* Incidence. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(2):ofu048.
- Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 2010;340:c1296.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van-Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15(12):1067-79.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB-Jr, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
- Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(3):604-30.
- Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(2):165-85.
- Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(9):887-9.
- Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* 2008;13(31):pii=18943.
- Asensio A, Monge D. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(6):333-7.
- Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S4-11.
- Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; c2015 [citado 10 Dic 2014]. Principales series de población desde 1998 [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p08/10/&file=03002.px&type=pcaxis&L=0>
- Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):E204-13.
- Gould CV, Edwards JR, Cohen J, Bamberg WM, Clark LA, Farley MM, et al. Effect of nucleic acid amplification testing on population-based incidence rates of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1304-7.
- Fong KS, Fatica C, Hall G, Procop G, Schindler S, Gordon SM, et al. Impact of PCR testing for *Clostridium difficile* on incident rates and potential on public reporting: is the playing field level? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(9):932-3.
- Longtin Y, Trottier S, Brochu G, Paquet-Bolduc B, Garenc C, Loungnarath V, et al. Impact of the type of diagnostic assay on *Clostridium difficile* infection and complication rates in a mandatory reporting program. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):67-73.
- Alcalá-Hernández L, Marín-Arriaza M, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53 [Internet]. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. SEIMC; 2015 [citado 15 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento-microbiologia53.pdf>
- Johnson SW, Kanatani M, Humphries RM, Uslan DZ. Clinical impact of switching conventional enzyme immunoassay with nucleic acid amplification test for suspected *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2013;41(4):373-5.
- Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13(11):936-45.

23. Su WY, Mercer J, van-Hal SJ, Maley M. *Clostridium difficile* testing: have we got it right? J Clin Microbiol 2013;51(1):377-8.
24. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11(6):283-90.
25. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8(1):17-26.
26. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46 Suppl 1:S12-8.
27. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. Int J Antimicrob Agents 2009;33 Suppl 1:S42-5.
28. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. N Engl J Med 2015;372(9):825-34.

Ana Lara-Oya¹
M^a del Carmen Liébana-Martos¹
Javier Rodríguez-Granger¹
Antonio Sampedro-Martínez¹
Luis Aliaga-Martínez²
José Gutiérrez-Fernández³
José M^a Navarro-Marí¹

Artritis tuberculosa sobre prótesis de rodilla: descripción de un caso y revisión de la literatura

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

³Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

RESUMEN

Introducción. La infección protésica tardía se presenta a partir del segundo mes tras la cirugía en el contexto de una diseminación hematogena desde otro foco. La infección protésica por micobacterias es una complicación rara cuyo manejo clínico no está estandarizado.

Caso. Paciente de 77 años sin antecedentes personales de interés salvo diabetes y un recambio protésico de rodilla derecha por gonartrosis tres años antes. Acude a urgencias del hospital por un cuadro de unos 6 meses de evolución de intenso dolor en rodilla derecha de tipo mecánico con signos inflamatorios pero sin fiebre asociada. A los 5 días de su reingreso y presentando empeoramiento clínico se informa del crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en la primera muestra de aspirado de rodilla y se instaura tratamiento antituberculoso durante 9 meses. Las imágenes de resonancia magnética nuclear confirmaron también el diagnóstico de espondilitis tuberculosa en el contexto clínico de la paciente. Tras la intervención quirúrgica se seguía aislando en el cultivo de las muestras intraoperatorias *M. tuberculosis* y por ello la paciente recibió de nuevo otra tanda de 9 meses con antituberculosos. La evolución al año de seguimiento fue aceptable, aunque unos meses después la paciente falleció por causas cardiovasculares. En la revisión bibliográfica se encontraron 15 publicaciones con un total de 17 casos clínicos en los últimos 25 años de infección protésica por *M. tuberculosis*.

Conclusión. La artritis protésica tuberculosa, aunque es una presentación infrecuente, debe tenerse presente, especialmente en aquellos pacientes con condiciones predisponentes y con antecedentes de infección tuberculosa.

Palabras clave: artritis protésica; *Mycobacterium tuberculosis*

Correspondencia:
Javier Rodríguez-Granger.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. Fuerzas Armadas s/n. 180014. Granada
E-mail: javierm.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

Tuberculous prosthetic knee joint infection: a case report and literature review

ABSTRACT

Introduction. Prosthetic late infection occurs in the second month after surgery in the context of haematogenous spread from another source. Prosthetic mycobacterial infection is a rare complication whose clinical management is not standardized.

Case. Patient of 77 years with no personal history except for diabetes and a prosthetic replacement of right knee with osteoarthritis three years ago. Patient goes to hospital emergency box for 6 months pain in the right knee with mechanical inflammatory signs but no fever associated. After their return within 5 days and clinical worsening is reporting growth of *Mycobacterium tuberculosis* in knee aspirate and antitubercular treatment is established for 9 months. Nuclear magnetic resonance imaging studies also confirmed the diagnosis of tuberculosis spondylitis in the clinical context of the patients. After surgery, *M. tuberculosis* was again isolated from intraoperative samples and therefore the patient received another batch of treatment for 9 months. After a year of monitoring, the development was acceptable but few months later, the patient died for cardiovascular causes. In the literature review, 15 publications with a total of 17 clinical cases of prosthetic infection by *M. tuberculosis* were found from 1980 to 2014.

Conclusion. Prosthetic tuberculous arthritis, although it is a rare presentation, it should be noted, especially in patients with predisposing conditions with a history of tuberculosis infection.

Key words: prosthetic joint infection; *Mycobacterium tuberculosis*

INTRODUCCIÓN

Una de las causas más importantes de complicaciones asociadas con la implantación de prótesis articulares es la infección, ya que puede dar lugar al fracaso de la cirugía e incluso, hacer peligrar el miembro intervenido y la vida del paciente. El riesgo de desarrollo de una infección se relaciona con la presencia del material protésico, la laboriosidad de la intervención quirúrgica y/o con factores de riesgo del huésped. La infección protésica tardía se presenta a partir del segundo mes tras la cirugía en el contexto de una diseminación hematógena desde otro foco¹ siendo los microorganismos responsables más frecuentes *Staphylococcus aureus*, estreptococos beta-hemolíticos y bacilos gramnegativos². La infección protésica por micobacterias es una complicación rara, cuyo manejo clínico no está estandarizado. *Mycobacterium tuberculosis* puede acceder a la prótesis mediante diseminación a través de la sangre o por la reactivación de una infección previa en la misma localización³. En cualquier caso, el diagnóstico precoz de la infección mejora la evolución del paciente. Para ello es necesario tener en cuenta a *M. tuberculosis* como posible agente etiológico en el diagnóstico diferencial de una infección de prótesis, a pesar de su baja frecuencia.

CASO

Mujer de 77 años sin antecedentes personales de interés salvo diabetes y un recambio protésico de rodilla derecha por gonartrosis tres años antes. Acude a urgencias del hospital por un cuadro de unos 6 meses de evolución de intenso dolor en la rodilla derecha de tipo mecánico con signos inflamatorios pero sin fiebre asociada. En la ecografía se evidenció una colección en la bursa prepatelar de unos 8 cm de eje mayor. Se realizó una punción en la que se obtuvo un líquido blanco/amarillento que se envió para estudio microbiológico, iniciándose a continuación tratamiento con amoxicilina/clavulánico sin necesitar ingreso hospitalario.

A los 5 días la paciente regresó a urgencias por persistencia de dolor asociado a febrícula de 37,5°C y dolor lumbar incapacitante. En la analítica de urgencias destacaba una leucocitosis de 9.500 leucocitos/ μ L (90,6% polimorfonucleares) y una PCR (proteína C reactiva) de 6 mg/dl con sedimento urinario y radiografía de tórax normal. Ante la sospecha de artritis infecciosa de rodilla derecha, se decidió su ingreso en el servicio de traumatología. Se llevó a cabo desbridamiento de la colección y un nuevo envío de muestras a microbiología, tras lo cual se inició tratamiento antibiótico empírico con meropenem y vancomicina. Para valorar comunicación de la colección con la prótesis, se realizó un TAC de la rodilla donde se evidenció una colección en vasto interno de 6 cm con un moderado derrame articular y osteolisis debajo del componente del platillo interno tibial de la prótesis, que podía corresponderse con artritis infecciosa. Los cultivos de bacterias habituales del líquido sinovial fueron negativos.

Durante su estancia en planta presentó empeoramiento clínico con taquipnea, somnolencia, hipoventilación e inestabilidad hemodinámica. Se le realizó radiografía de tórax, en la

que se visualizó un infiltrado bibasal bilateral. En este momento se trasladó a UCI con diagnóstico de sepsis grave de probable origen protésico. La analítica destacaba por un recuento leucocitario de 16.280 leucocitos/ μ L y una PCR de 24,9 mg/dl.

Tras estabilizarse clínicamente, ingresó de nuevo en planta donde se informó del crecimiento de *M. tuberculosis* en la primera muestra de aspirado de rodilla. Se realizaron técnicas de amplificación de ácidos nucleicos a las muestras obtenidas durante el desbridamiento de la colección obteniéndose un resultado positivo frente a *M. tuberculosis* complex. Se realizó un TAC toraco-abdominal y una RMN de columna lumbar (ya que el dolor lumbar con el que ingresó no cedía y había empeorado) para descartar diseminación hematógena tuberculosa. En el TAC se informó de una dilatación aneurismática de la arteria iliaca común izquierda de 25 mm de espesor que fue valorada por cirugía vascular ante la sospecha de aneurisma micótico pero no se evidenciaban otras alteraciones a nivel de parénquima pulmonar. En la RMN de columna se informó de un acúñamiento del cuerpo de L2 con marcada alteración de la intensidad (hipointenso en T1 e hiperintenso en secuencias T2 y Stir) con componente epidural que ocluía los forámenes de conjunción de L2 con extensión craneocaudal a T12-L3 sugiriendo estos hallazgos espondilitis tuberculosa en el contexto clínico de la paciente. El resultado de las nuevas muestras biopsiadas confirmó el diagnóstico de *M. tuberculosis* tanto por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos de la muestra directa como por cultivo.

La paciente inició tratamiento con rifampicina + isoniazida + pirazinamida (120/50/300 mg) 5 comprimidos cada 24 horas durante dos meses y moxifloxacino 400 mg cada 24 horas hasta tener disponibles los resultados de sensibilidad antimicrobiana de la cepa. Se confirmó mediante antibiograma que no existían resistencias para *M. tuberculosis* frente a estreptomina, isoniazida, etambutol y pirazinamida. Posteriormente se le mantuvo el tratamiento antituberculoso con rifampicina + isoniazida (300/150 mg) vía oral hasta completar otros 9 meses de tratamiento. Además, debido al aflojamiento de la prótesis, se programó un recambio en dos tiempos con colocación de un espaciador de cemento en la rodilla. El primer tiempo del recambio se realizó después de finalizar el tratamiento antituberculoso pautado y tras ocho meses se completó el procedimiento quirúrgico con el segundo tiempo del recambio. Las intervenciones se llevaron a cabo sin incidencias, con estabilidad hemodinámica y pulmonar de la paciente. Tras el lavado abundante y desbridamiento de la zona, se colocó una prótesis rotacional de LINK cementada ambos componentes con vástago de 120 mm y centradores de 12mm.

Las muestras de biopsias periprotésicas tomadas durante el primer tiempo del recambio de la prótesis se enviaron para su análisis al servicio de Microbiología y se informó la persistencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra directa y la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes con cultivo positivo a *M. tuberculosis*, por ello se decidió prescribir otra tanda de tratamiento antituberculoso con rifampicina + isoniazida + pirazinamida (120/50/300 mg) durante 2 meses seguidos de rifampicina + isoniazida (300/150 mg) hasta completar otros 9 meses de trata-

Tabla 1 Descripción de los casos de artritis tuberculosa encontrados en la revisión bibliográfica (1980-2014)										
Autor y año de publicación	Edad/Sexo	Rodilla afectada	Tiempo hasta el diagnóstico	Antituberculosos-Duración (meses)	Tratamiento	Seguimiento	Evolución	Comorbilidad	Radiografía de tórax/Mantoux	Otros tipos de tuberculosis
Bryan et al. 1982 ⁴	72/F	Derecha	8 años	I,E,R-24	Artrodesis	3 años	Buena	Artritis reumatoide	Normal/NE	No
Zeiger et al. 1984 ⁵	40/F	Izquierda	4 años	NE	Retirada de la prótesis	NE	NE	NE	NE/NE	No
Wolfgang 1985 ⁶	62/M	Izquierda	1 año	I,R-24	Retirada, desbridamiento, irrigación y reinserción	12 meses	Buena	Silicosis	Silicosis crónica no activa/Positivo	No
Tokumoto et al. 1995 ⁷	71/F	Izquierda	1.7 años	I,E-18	Desbridamiento	8 años	Buena	no	Normal/NE	No
Lusk et al. 1995 ⁸	75/M	Derecha	15 años	I,E,P-6	Retirada de la prótesis	6 meses	Muerte	DM	Normal/NE	No
Spinner et al. 1996 ⁹	70/F	Derecha	6 años	I,E,P-9	Desbridamiento	2.5 años	Buena	Artritis reumatoide	Normal/NE	No
Al-Shaikh et al. 2003 ¹⁰	73/F	Derecha	8 meses	I,R,P-12; E-9	Artrodesis	1 año	Buena	no	Normal/NE	No
Marmor et al. 2004 ¹¹	77/F	Izquierda	4 meses	I,E,P-8	Desbridamiento	18 meses	Buena	no	Normal/NE	No
Marmor et al. 2004 ¹¹	66/M	Derecha	2 meses	I,E,P-6	Revisión de la prótesis	5 años	Buena	no	Normal/Negativo	No
Marmor et al. 2004 ¹¹	65/F	Izquierda	3 meses	I,E,P-6	Revisión de la prótesis	7 años	Buena	no	Normal/NE	TB urinaria
Khater et al. 2007 ¹²	75/F	Derecha	3 meses	I,E-18	Retirada de la prótesis	NE	NE	no	Normal/Negativo	No
Lee et al. 2009 ¹³	79/F	Derecha	2 meses	I,R,E-12	Desbridamiento e irrigación	13 meses	Buena	no	Normal/NE	No
Neogi et al. 2009 ¹⁴	73/F	Derecha	14 años	I,R-12; E,P-4	Solo farmacológico	3 años	Buena	no	Normal/Positivo	No
Klein et al. 2012 ¹⁵	36/F	Derecha	1 año	I,R,E,P-7	Retirada de la prótesis y desbridamiento	3 años	Buena	no	Normal/Positivo	TB genital
Tekin Koruk et al. 2013 ¹⁶	55/F	Izquierda	3 años	I,R-12; E,P-2	Solo farmacológico	1.5 años	Buena	no	Normal/Positivo	No
Harwin et al. 2013 ¹⁷	60/F	Derecha	2 años	I,R,E,P-12 I,R-9	Retirada de la prótesis y desbridamiento	2 años	Buena	no	Normal/Negativo	No
Carrega et al. 2013 ¹⁸	72/F	Derecha	7 años	I,R,E-2; I,R-10	Recambio, desbridamiento y artrodesis	1 año	Buena	no	Normal/NE	No
Caso actual 2015	76/F	Derecha	3 años	I,R,P-9	Recambio de prótesis	1 año	Buena	DM	Infiltrados/NE	Espondilodisctitis

F: femenino; M: masculino; I: isoniazida; R: rifampicina; E: etambutol; P: pirazinamida; NE: no específica

miento. Tras un año de seguimiento la evolución de la paciente fue aceptable, mostrando niveles de proteína C reactiva en sangre de 0,3 mg/dL (valor normal 0,1-1 mg/dL) aunque con dificultades para la movilización. Se le realizó una RMN de columna de control donde no había colecciones ni componente flemonoso. Poco tiempo después la paciente falleció por causas ajenas a la infección tuberculosa (ictus cerebeloso).

DISCUSIÓN

Existen en la literatura muy pocos casos descritos de artritis protésica por *M. tuberculosis*. En la revisión bibliográfica se encontraron 15 publicaciones con un total de 17 casos clínicos desde el año 1980 hasta 2014 de artritis tuberculosa protésica⁴⁻¹⁸. Las principales características de los casos se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue 66 años (40-79). El 83% (14) eran mujeres y el 17% (3) hombres. El tiempo transcurrido desde la implantación de la prótesis hasta el diagnóstico de la infección tuberculosa varía desde 2 meses hasta 15 años, siendo la media en los casos revisados de 45 meses. Sólo en un caso (0,05%) la evolución del enfermo no fue favorable, causando la muerte. Para el resto de los pacientes de los que se dispone de dicha información, la evolución después del tratamiento quirúrgico y/o farmacológico fue favorable. Los factores de riesgo descritos para presentar infección protésica por *M. tuberculosis* son la edad avanzada (>70 años), infección previa por *M. tuberculosis* y condiciones inmunosupresoras¹⁹. En la revisión de los casos descritos en la literatura se observa que 5 (29,4%) pacientes presentaban algún factor de riesgo conocido: 2 (11,8%) artritis reumatoide, 2 (11,8%) diabetes mellitus y 1 (5,9%) silicosis. Además el 58,8% (10) de los pacientes tenían una edad superior a 70 años.

Es habitual que una vez conocida la etiología de la infección se realice una búsqueda activa de algún otro posible foco de infección tuberculosa. Para ello, a la mayoría de los pacientes se le realizó una radiografía de tórax que en ningún caso mostró evidencias de enfermedad tuberculosa. También en algunos casos se enviaron muestras de esputo al laboratorio de Microbiología para descartar tuberculosis pulmonar. En siete pacientes se dispone del dato de la prueba de Mantoux, resultando positiva en 4 (57%) de ellos. En tres casos se constató la presencia de enfermedad tuberculosa (previa o en el mismo momento de la artritis) en otras localizaciones: urinaria, genital y vertebral, posible origen a partir del cual se diseminó la bacteria hasta llegar a la prótesis.

El diagnóstico de una infección por *M. tuberculosis* en el contexto de una artritis protésica es difícil, ya que por lo general los agentes causales de este tipo de patología son microorganismos de crecimiento rápido y los cultivos habituales suelen descartarse a las 48-72 horas de incubación; además la presencia de micobacterias tanto en la tinción como en el cultivo de líquido sinovial suele ser escasa²⁰. A esta dificultad se asocia la posibilidad de coinfección con otros patógenos, entre los que destaca *S. aureus*; pudiendo dejar enmascarada, y por lo tanto no tratada, la infección tuberculosa. Debido a esto, la persistencia de la clínica infecciosa a pesar de haber

erradicado el supuesto microorganismo responsable puede hacernos sospechar esta implicación²¹. La infección protésica por *M. tuberculosis*, aunque es una presentación infrecuente, debe tenerse en cuenta, especialmente en aquellos pacientes con condiciones predisponentes o con antecedentes de infección tuberculosa. En general, la afectación extrapulmonar de la tuberculosis, con o sin afectación pulmonar, ocurre en alrededor del 20% de las infecciones por *M. tuberculosis* siendo el 1-5% de los casos de localización osteoarticular²². En este tipo de presentación, la reactivación y diseminación hematógena desde un foco tuberculoso desconocido es el mecanismo más probable de infección aunque la reactivación de una antigua artritis tuberculosa debe ser considerada²³.

La infección protésica articular por *M. tuberculosis* es clínicamente indistinguible de aquellas causadas por la mayoría de las bacterias patógenas y con frecuencia el diagnóstico puede retrasarse²⁴, además en menos del 50% de los pacientes existen evidencias radiográficas de afectación pulmonar²¹. En nuestra revisión bibliográfica la mayoría de los pacientes presentaban una radiografía de tórax normal.

Las técnicas de biología molecular y el examen histológico directo pueden ser de utilidad para iniciar de manera precoz el tratamiento en espera del resultado del antibiograma, ya que el cultivo de micobacterias puede tardar hasta un mes en dar el resultado, con las consecuencias que sobre el hueso y la funcionalidad de la articulación puede tener este retraso¹⁸. Las pruebas de biología molecular pueden aportar celeridad al diagnóstico pero hay que tener en cuenta que un resultado negativo de éstas no descarta la infección. En algunas ocasiones, la falta de evidencia de enfermedad tuberculosa diseminada hace que, bajo un erróneo diagnóstico de osteoartritis degenerativa se implanten prótesis articulares. Esto implica la posterior reactivación de la enfermedad sobre la prótesis simulando una infección protésica precoz, siendo el riesgo mayor para la prótesis de rodilla que para la de cadera²². No existe consenso sobre el tratamiento de este tipo de infecciones^{12,23}. Algunos autores recomiendan, en el caso de pacientes con artritis séptica tuberculosa que vayan a recibir un implante protésico, que se considere la profilaxis tuberculosa pre o perioperatoria para disminuir el riesgo de reactivación de la infección sobre la prótesis²⁵. En el caso de infección protésica tuberculosa ya diagnosticada en el paciente, se han descrito distintas actuaciones (antibióticos y retirada de la prótesis, antibióticos con desbridamiento agresivo y retención o tratamiento antibiótico únicamente). Si bien la mayoría de los estudios recomiendan por lo general un tratamiento antibiótico y quirúrgico^{7,12,15,19,26}, la elección del tipo cirugía en la infección por *M. tuberculosis* es controvertida¹⁴ por los pocos casos descritos y el hecho de que no exista ningún estudio prospectivo hasta la fecha que evidencie la superioridad de un tratamiento frente a otro²¹. Se ha visto que en los casos en los que la infección protésica por tuberculosis ha ocurrido años o meses después del implante de la misma, ha sido necesario para la curación el recambio protésico asociado al tratamiento médico¹². Otros autores postulan que un diagnóstico temprano de la infección con

inicio rápido del tratamiento antituberculoso podría permitir la retención de la prótesis. Tampoco existe consenso sobre la duración del tratamiento antituberculoso, siendo suficiente en la mayoría de los casos de tuberculosis osteoarticular 9-12 meses de duración en caso de micobacterias no resistentes (2 meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de 4-7 meses de isoniazida y rifampicina) aunque la pauta puede variar según las características y la evolución del paciente entre 6- 24 meses^{15,21,27}. En nuestro caso se instauró un tratamiento de 9 meses de duración que se repitió tras una recidiva. Algunos estudios realizados en nuestro medio cifran las resistencias de *M. tuberculosis* frente a isoniazida en alrededor del 7%, o 4% frente a rifampicina o estreptomycin, mientras que las resistencias frente a pirazinamida y etambutol rondan el 2%²⁸.

En general se detecta resistencia a alguno de los antituberculosos de primera línea en alrededor de un 22% de los casos y hasta un 2% de cepas multirresistentes, pudiendo ser estas tasas más elevadas en pacientes previamente tratados^{28,29}. Las cifras de multirresistencia son similares en los países de nuestro entorno, elevándose incluso al 6% en países de Europa del Este³⁰.

La formación de biopelículas se ha relacionado con una menor efectividad en el tratamiento antimicrobiano de infecciones musculoesqueléticas asociadas a implantes internos y a una mayor frecuencia de recaída de la infección, sin embargo en *M. tuberculosis* se ha demostrado una baja capacidad de formar biopelículas en materiales metálicos, en comparación con otros microorganismos como *Staphylococcus epidermidis*³¹ o incluso otras micobacterias no tuberculosas³².

Aunque la infección protésica por *M. tuberculosis* es una entidad rara y descrita de manera excepcional, en pacientes como el nuestro, es necesario tener en cuenta el antecedente de tuberculosis y el procesar muestras atendiendo a esta posibilidad, para así poder establecer un diagnóstico correcto.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. Clin Orthop Relat Res 1988; 229:131-42.
- Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. Clin Microbiol Infect 2010; 16:1789-95. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
- Luckhaupt H, Ahrens A. Anaerobic infections in the head and neck area. Current status of knowledge. HNO 1993;41:222-9.
- Bryan WJ, Doherty JH, Sculco TP. Tuberculosis in a rheumatoid patient. A case report. Clin Orthop Relat Res 1982; 171:206-8.
- Zeiger LS, Watters W, Sherk H. Scintigraphic detection of prosthetic joint and soft tissue sepsis secondary to tuberculosis. Clin Nucl Med 1984; 9:638-9. doi:10.1097/00003072-198411000-00008.
- Wolfgang GL. Tuberculosis joint infection following total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1985; 201:162-6.
- Tokumoto JI, Follansbee SE, Jacobs RA. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: report of three cases. Clin Infect Dis 1995;21:134-6.
- Lusk RH, Wienke EC, Milligan TW, Albus TE. Tuberculous and foreign-body granulomatous reactions involving a total knee prosthesis. Arthritis Rheum 1995; 38:1325-7. doi:10.1002/art.1780380921.
- Spinner RJ, Sexton DJ, Goldner RD, Levin LS. Periprosthetic infections due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with no prior history of tuberculosis. J Arthroplasty 1996; 11:217-22. doi:10.1016/S0883-5403(05)80023-3.
- Al-Shaikh R, Goodman SB. Delayed-onset *Mycobacterium tuberculosis* infection with staphylococcal superinfection after total knee replacement. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2003; 6:302-5.
- Marmor M, Parnes N, Dekel S. Tuberculosis infection complicating total knee arthroplasty: report of 3 cases and review of the literature. J Arthroplasty. 2004; 19:397-400.
- Khater FJ, Samnani IQ, Mehta JB, Moorman JP, Myers JW. Prosthetic joint infection by *Mycobacterium tuberculosis*: an unusual case report with literature review. South Med J 2007; 100:66-9.
- Lee C-L, Wei Y-S, Ho Y-J, Lee C-H. Postoperative *Mycobacterium tuberculosis* infection after total knee arthroplasty. Knee 2009; 16:87-9. doi: 10.1016/j.knee.2008.09.006.
- Neogi DS, Kumar A, Yadav CS, Singh S. Delayed periprosthetic tuberculosis after total knee replacement: Is conservative treatment possible? Acta Orthop Belg 2009; 75:136-40.
- Klein GR, Jacqueline GM. Prosthetic knee infection in the young immigrant patient--do not forget tuberculosis! J Arthroplasty 2012;27:1414.e1. doi:10.1016/j.arth.2011.09.020.
- Tekin Koruk S, Sipahioglu S, Calisir C. Periprosthetic tuberculosis of the knee joint treated with antituberculosis drugs: a case report. Acta Orthop Traumatol Turc 2013;47:440-3.
- Harwin SF, Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Pivec R, Khanuja HS, et al. Tubercular prosthetic knee joint infection. Orthopedics 2013;36:e1464-9. doi:10.3928/01477447-20131021-35.
- Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Finocchio GC, Ronca A, Riccio G. Prosthetic joint infections due to *Mycobacterium tuberculosis*: A report of 5 cases. Int J Surg Case Rep 2013;4:178-81. doi:10.1016/j.ijscr.2012.11.011.
- Kim SJ, Kim JH. Late onset *Mycobacterium tuberculosis* infection after total knee arthroplasty: a systematic review and pooled analysis. Scand J Infect Dis 2013;45:907-14. doi:10.3109/003655

48.2013.830192.

20. Neuberger A, Sprecher H, Oren I. Septic arthritis caused by *Mycobacterium kansasii* in a prosthetic knee joint. *J Clin Microbiol* 2006;44:2648–9. doi:10.1128/JCM.00087-06.
21. Wang P-H, Shih K-S, Tsai C-C, Wang H-C. Pulmonary tuberculosis with delayed tuberculosis infection of total knee arthroplasty. *J Formos Med Assoc* 2007;106:82–5. doi:10.1016/S0929-6646(09)60221-7.
22. Shanbhag V, Kotwal R, Gaitonde A, Singhal K. Total hip replacement infected with *Mycobacterium tuberculosis*. A case report with review of literature. *Acta Orthop Belg* 2007;73:268–74.
23. Bruns J, Luessenhop S, Behrens P. Haematogenous tuberculous infection following revision of a loosened total hip replacement. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:265–8.
24. Brown A, Grubbs P, Mongey A-B. Infection of total hip prosthesis by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium chelonae* in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:543–5. doi:10.1007/s10067-007-0788-6.
25. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: a case series and review of the literature. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998;27:219–27.
26. Akgün U, Erol B, Cimşit C, Karahan M. Tuberculosis of the knee joint: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc* 42:214–8.
27. Egües Dubuc C, Uriarte Ecenarro M, Errazquin Aguirre N, Belzungegui Otano J. Prosthesis infection by *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with rheumatoid arthritis: A case report and literature review. *Reumatol Clin* 10:347–9. doi:10.1016/j.reuma.2014.02.003.
28. Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz P, Casal M. Antimicrobial resistance in tuberculosis. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:332–6.
29. Alcaide F, Santín M. [Multidrug-resistant tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 (Suppl 1):54–60.
30. Chakraborty A. Drug-resistant tuberculosis: an insurmountable epidemic? *Inflammopharmacology* 2010;19:131–7. doi:10.1007/s10787-010-0072-2.
31. Ha K-Y, Chung Y-G, Ryoo S-J. Adherence and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* and *Mycobacterium tuberculosis* on various spinal implants. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30:38–43. doi:00007632-200501010-00008.
32. Wang S-X, Yang C-J, Chen Y-C, Lay C-J, Tsai C-C. Septic arthritis caused by *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus* in a prosthetic knee joint: case report and review of literature. *Intern Med* 2011;50:2227–32.

Original breve

Alberto Tenorio-Abreu¹
Juan Carlos Sánchez-España²
Ligia Esperanza Naranjo-
González²
María Carmen González-
Gallego³
Carlos Hidalgo-Grass⁴
Carlos Ruiz-Frutos⁵

Desarrollo de una PCR para la detección y cuantificación de la parasitación por *Demodex folliculorum* en biopsias de neoplasias cutáneas del área periocular

¹UGC Microbiología Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

²UGC Oftalmología Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

³UGC Anatomía Patológica Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

⁴HGC Biomedical Research Diagnostic S.L. Huelva.

⁵Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública Universidad de Huelva.

RESUMEN

Objetivo. Estandarizar la cuantificación relativa por masa de tejido de la parasitación por *Demodex folliculorum* procedente de biopsias neoplásicas cutáneas de la zona periocular mediante técnicas de amplificación molecular con el objetivo de poder estudiar la posible relación de la aparición de carcinoma basocelular palpebral con la presencia y densidad del ácaro en trabajos posteriores.

Material y métodos. Se desarrolló una PCR cuantitativa a tiempo real con sondas TaqMan. La PCR se probó en una serie piloto de 46 muestras reales de biopsias de carcinoma basocelular de tipo nodular.

Resultados. La sensibilidad se situó con un límite de detección de entre 1 y 10 copias/ μ l. El 50% (23/46) de las biopsias fueron positivas a *D. folliculorum*. La especificidad fue del 100% confirmado mediante secuenciación.

Conclusión. La técnica muestra buenos resultados de sensibilidad y especificidad que la pueden hacer útil como herramienta para estudios causa-efecto de *D. folliculorum* y basalioma.

Palabras clave: *Demodex folliculorum*, PCR cuantitativa, carcinoma basocelular.

Development of a PCR for the detection and quantification of parasitism by *Demodex folliculorum* infestation in biopsies of skin neoplasms periocular area

ABSTRACT

Objective. To standardize the relative quantification by mass of tissue parasitism by *Demodex folliculorum* infestation from neoplastic skin biopsies periocular using molecular amplification to study the possible relationship of the appearance of eyelid basal cell carcinoma with the presence and density of the mite in later works.

Methods. A quantitative PCR was developed real-time probes TaqMan. PCR was tested in a pilot 46 actual biopsy samples nodular basal cell carcinoma series.

Results. The sensitivity was placed with a detection limit of between 1 and 10 copies / μ l. 50% (23/46) of the biopsies were positive for *D. folliculorum*. The specificity was 100% confirmed by sequencing.

Conclusion. The technique shows good results for sensitivity and specificity that can make it useful as a tool for studies of cause and effect *D. folliculorum* and basal cell carcinoma.

Keywords: *Demodex folliculorum*, quantitative PCR, basal cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Demodex folliculorum es un ácaro comensal que vive en los folículos pilosos humanos, alimentándose de restos celulares muertos. Tienen forma alargada y durante su ciclo de vida van parasitando folículos de la cara, sobre todo de la zona de la nariz y párpados. En número reducido no suelen presentar sintomatología clínica, aunque el aumento de la infestación está relacionado con ciertas patologías como la blefaritis crónica o la rosácea reportado por diversos estu-

Correspondencia:
Dr. Alberto Tenorio Abreu.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Exterior Norte s/n 21005 Huelva
Tfno: 657929483
E-mail: albeteno@hotmail.com

dios^{1,2}. También se ha relacionado su infestación en pacientes inmunocomprometidos³.

El diagnóstico habitual se realiza mediante visualización directa del ácaro con el microscopio óptico a partir de muestras cutáneas o pestañas afectadas^{4,5}, informando los resultados mediante un índice de parasitación (número de parásitos/pestaña). Actualmente se están desarrollando técnicas moleculares de PCR para la detección y cuantificación de *D. folliculorum* con el fin de estandarizar con mayor precisión el diagnóstico y el índice de parasitación en lesiones cutáneas como la rosácea^{6,7}. Por otra parte, existe la sospecha de que *D. folliculorum* pudiera intervenir en la aparición de carcinoma basocelular (CB) palpebral⁸. Por ello, para poder establecer la posible relación y que sirva de herramienta para estudios posteriores, el objetivo del presente trabajo ha sido estandarizar la cuantificación relativa por masa de tejido de la parasitación por *D. folliculorum* procedente de biopsias neoplásicas cutáneas de la zona periocular mediante técnicas de amplificación molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló una PCR cuantitativa a tiempo real para la detección del parásito *D. folliculorum*. Para la puesta a punto de la técnica, se utilizaron 3 controles positivos del parásito, obtenidos e identificados mediante visualización directa en microscopio óptico a partir de muestras de pestañas procedentes de pacientes con blefaritis crónica. Cada control positivo constó de tres ejemplares completos y adultos (figura 1). También se utilizaron tres controles negativos de biopsias procedentes de tejidos profundos. Los controles positivos y negativos fueron almacenados a -20°C hasta su procesamiento. Se utilizó un sistema manual de extracción de ácidos nucleicos en columnas

de sílica (ISOLATE Genomic DNA Spin Column- Bionline), apto también para para la extracción a partir de tejidos sólidos. Para el desarrollo de la técnica, se utilizaron cebadores diseñados y dirigidos a detectar la secuencia diana específica 18S ARNr (KF745889.1). El sistema de detección utilizado fue mediante una sonda TaqMan con un fluoróforo FAM unido al extremo 5' y un extintor de señal (*Quencher*) al extremo 3'. El diseño de cebadores y sonda se realizó con la aplicación informática Primer Express 3.0 (Applied Biosystem). La especificidad del amplificación fue validado mediante BLAST frente a la base de datos de nucleótidos NCBI. La validez de los oligos (cebadores y sonda) fueron confirmados mediante el software *on line* Oligo Calculator versión 3.26. Como control de extracción y amplificación se utilizaron cebadores y sonda TaqMan para la detección del gen humano de la ARNasa P. Las secuencias de oligonucleótidos y sonda para la detección de *D. folliculorum* fueron: sense: CGAGGATCTATTGGAGGGCAAGT; antisense: GAACTGAGATCAACTACGAGCT; sonda: [6FAM]AGCCGCGGTAATTCCA[BQH1a]. Las secuencias de oligonucleótidos para la detección del gen de la ARNasa P fueron: sense: AGATTGGACCTGCGA-GCG; antisense: GAGCGGCTGTCTCCCAAGT; sonda: [6FAM]TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG[BQH1a]. La plataforma utilizada para el análisis por PCR fue el termociclador a tiempo real 7500 Fast (Applied Biosystems), con el siguiente programa de temperaturas: 10 minutos a 95°C y 40 ciclos de 95°C 15 segundos, 55°C 25 segundos y 72°C 30 segundos. El DNA de los tres controles positivos se extrajo mediante el sistema en columna anteriormente mencionado, obteniéndose 100 µl de eluido. El volumen total de cada reacción fue de 25 µl, compuesto de 12,5 µl de Master Mix 2X (Promega), 1 µl de mezcla de cebadores a concentración 10 mM, 1 µl de solución ROX, 0,5 µl de sonda TaqMan específica (Sigma-Aldrich), 5 µl de agua libre de ARNasa y 5µl de eluido de extracción. El amplicón obtenido

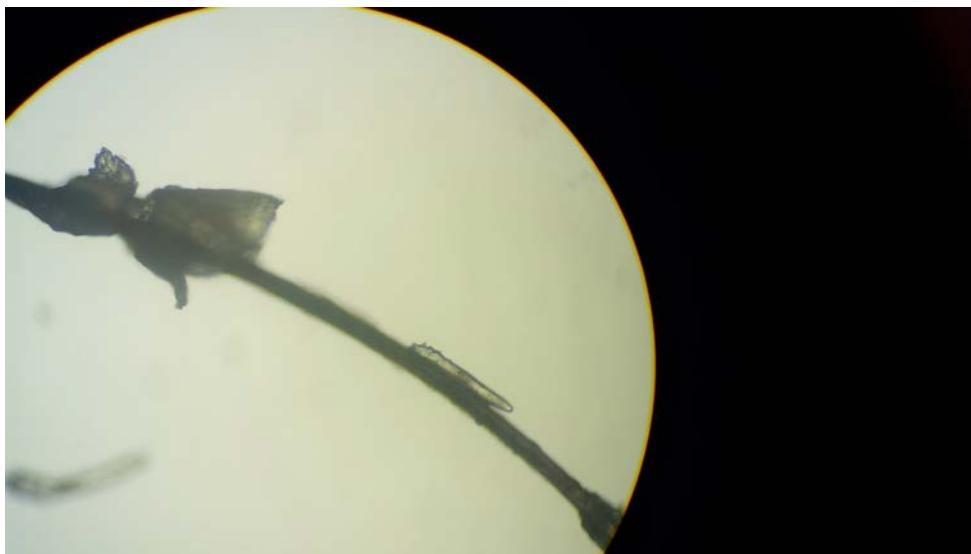


Figura 1 Ejemplar adulto de *Demodex folliculorum* sobre pestaña de paciente con blefaritis crónica tomado como control positivo (40x).

por los controles mediante la PCR, fue secuenciado por el secuenciador automático 3500 Series Genetic Analyzers (Applied Biosystems) y comparado con la base de datos del GenBank del NCBI para confirmar la especificidad de la reacción. El amplicón de los controles positivos fue cuantificado mediante espectroscopia (Qubit 3.0 fluorometer, life technologies), realizando una curva patrón con 5 puntos de concentraciones: 10 copias/ μ l, 100 copias/ μ l, 1.000 copias/ μ l, 10.000 copias/ μ l y 100.000 copias/ μ l. La sensibilidad se estableció con el número mínimo de copias capaz de detectar la PCR, mediante diluciones seriadas de concentraciones conocidas analizadas por triplicado. Las concentraciones que se utilizaron para determinar la sensibilidad fueron 1, 5, 10, 100 y 1000 copias/ μ l. Finalmente, la técnica se testó con una serie piloto de 46 muestras de biopsias cutáneas parafinadas aportadas por anatomía patológica procedentes de pacientes con lesiones de carcinoma basocelular de áreas perioculares de presentación clínica nodular. Las muestras consistieron en 15 cortes de 15 μ m de grosor de una superficie de 1 cm² equivalente a 22,5 mg de tejido aproximadamente, que se desparafinaron mediante disolución con xilol durante 30 minutos y centrifugación 1 minuto a 11.000 g. El producto desparafinado se incubó a 56°C durante 24 horas en tubo cerrado con 200 μ l de solución de lisis para optimizar el rendimiento en la extracción de biopsias de tejidos sólidos. La densidad parasitaria se expresó en número de amplicones por cada 1,125 mg de muestra sólida (22,5 mg/20= 1,125 mg, debido a que en cada reacción se utilizó 5 μ l de eluido de los 100 μ l obtenidos). Los resultados cuantitativos se obtuvieron mediante la variable CT (*cycle threshold*= ciclo umbral) en comparación a la curva patrón, calculados por el software de la plataforma 7500 Fast. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado en la misma reacción, una para la determinación de *D. folliculorum* y otra para detección de la ARNasa P como control de extracción y amplificación en la reacción. Las muestras presuntamente positivas fueron secuenciadas y cotejadas con la base de datos del NCBI.

RESULTADOS

Los tres controles positivos identificados mediante microscopía óptica, fueron también amplificados e identificados mediante la PCR desarrollada. La secuenciación de los amplicones mostró una homología del 100% con el alineamiento de la secuencia KF745889.1 de la base de datos del GenBank correspondiente a *D. folliculorum*. Los tres controles negativos, lo fueron también mediante PCR. La curva patrón utilizada para la cuantificación mostró valores de CT (*cycle threshold*= ciclo umbral) de 17,13; 21,51; 25,05; 27,58 y 30,61 para las concentraciones de 100.000, 10.000, 1.000, 100 y 10 copias/ μ l respectivamente. Las concentraciones de 10, 100 y 1000 copias/ μ l para determinar la sensibilidad fueron detectadas en los tres análisis por triplicado. Las concentraciones de 1 y 5 copias/ μ l se detectaron por la PCR en uno de los análisis realizados por triplicado, no detectándose en dos de las tres reproducciones. Por tanto, el límite de detección se situó entre 1 y 10 copias/ μ l.

Veintiséis de las 46 muestras de biopsias analizadas

(56,52%) correspondieron a hombres. La media de edad fue de 66,38 años (DE= 13,1) con una mediana de 67,4 y un rango de entre 35,8 y 89,7 años. La presencia del parásito *D. folliculorum* se detectó en el 50% (23/46) de las muestras. El 57% de los casos de hombres fueron positivos (15/26) y el 40% de los casos de mujeres fueron positivos (8/20). La densidad media de los tres controles positivos fue de 1213 amplicones por cada tres ejemplares adultos. La densidad media entre las muestras positivas fue de 308,65 amplicones por cada 1,125 mg de tejido (DE= 560,71) con una mediana de 87,35 y un rango de entre 10,82 y 2560,74 amplicones por cada 1,125 mg de tejido sólido de la lesión. Las 23 muestras positivas fueron confirmadas mediante secuenciación, por lo que la especificidad de la técnica se consideró del 100% en la serie analizada. Las 46 muestras amplificaron para el gen de la ARNasa P en los pocillos correspondientes a control de extracción y amplificación.

DISCUSIÓN

La implicación de *D. folliculorum* en algunas enfermedades de piel como la rosácea o blefaritis crónica está suficientemente demostrada por numerosos estudios^{1,2,4-6}. Sin embargo, a pesar de ciertos indicios y sospechas de su relación con el desarrollo de enfermedades malignas como en cáncer basocelular, actualmente no está claramente demostrado. El parásito vive de forma saprofita en número controlado en los folículos pilosos de un importante porcentaje de individuos sanos⁹ y cuya infestación y densidad se relaciona directamente proporcional con la edad¹⁰. Posiblemente su hiperparasitación descontrolada es lo que por un lado se relaciona con algunas enfermedades⁶ y por otro se sospecha su implicación en el desarrollo de ciertos tipos de CB⁸. La clave esencial para poder establecer una relación directa de la presencia y densidad del parásito con ciertas enfermedades, sería disponiendo de una herramienta diagnóstica precisa y exacta que permitiera reproducir resultados y obtener datos estadísticos que de forma objetiva pueda relacionar el parásito con enfermedad de forma significativa e inequívoca. Los resultados obtenidos en el presente estudio, demuestran que la técnica desarrollada permite detectar y cuantificar la presencia de *D. folliculorum* con una alta sensibilidad y especificidad, siendo capaz de detectar cantidades muy pequeñas de amplicones del parásito, además de mostrar resultados excelentes de especificidad confirmados mediante secuenciación.

En la serie piloto analizada de 46 casos para la puesta a punto de la técnica, se demuestra la presencia del parásito en la mitad de los casos de CB estudiados, y con una densidad variable y en algunos casos considerable respecto a los controles positivos que estaban compuestos de tres ejemplares completos con su ADN extraído de forma limpia sin otro tejido acompañante como en los casos de biopsias. Con ello se demuestra presencia del ácaro en la lesión en la serie estudiada, aunque no su relación, que debiera demostrarse en estudios de casos y controles. En cuanto a datos demográficos, en la presente serie se ha hallado más porcentaje de positivos entre los casos de hombres que mujeres y las edades de mayor frecuencia de

casos son las más avanzadas coincidiendo con la mayoría de los estudios^{10,11}. La técnica del conteo directo presenta limitaciones de reproducibilidad, dependiendo por una parte de la experiencia del observador al microscopio, y por otra de la cantidad de parásitos que se adhieren a la pestaña en el proceso de extracción (los que se detectan por microscopia óptica) y los que se quedan en el folículo piloso (los que no se detectan y producen un sesgo de cuantificación). No obstante, aunque la técnica de PCR de biopsias elimina las limitaciones del conteo directo, ésta no está exenta de otras limitaciones. En este sentido, la estandarización de la cantidad de tejido biopsiado para establecer la densidad relativa al peso es un proceso complejo que requiere entrenamiento y personal cualificado. En primer lugar, se debe elegir con la mayor exactitud la zona de la lesión más representativa y homogénea posible para realizar el corte de la muestra. Además, en los cortes realizados por el microtomo, aunque se seleccione lo mejor posible la zona del tejido parafinado a tomar, siempre contendrá impurezas con restos de parafina que aunque en pequeña proporción influirán en el peso total de la muestra a estudio produciendo pequeñas variaciones en el peso estandarizado, por lo que los datos obtenidos se presumen siempre aproximados. Como se ha mencionado, en la serie piloto estudiada, la presencia de *D. folliculorum* está patente en la mitad de los casos de CB, y a partir de estos datos en estudios posteriores comparativos de casos y controles utilizando la técnica desarrollada, se podría esclarecer la relación causa-enfermedad. Aunque en un estudio reciente no se halló dicha relación¹², no obstante, este estudio no utilizó técnicas de amplificación molecular. A pesar de las limitaciones mencionadas, con los datos obtenidos de la puesta a punto de la técnica, se puede concluir que la técnica de PCR cuantitativa desarrollada presenta una sensibilidad, especificidad y reproducibilidad excelente, por lo que estaría a punto y disponible para utilizarla como herramienta para el estudio de la hipotética relación de la parasitación y su densidad con ciertas enfermedades neoplásicas cutáneas como es el caso del cáncer basocelular de la zona periocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(4):295-300.
2. Laspina F, Samudio M, Arrúa M, Sanabria R, Fariña N, Carpinelli L, et al. *Demodex* spp in chronic blepharitis patients. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32(1):37-42.
3. Kosik-Bogacka DI, Łanocha N, Łanocha A, Czepita D, Grobelny A, Zdziarska B, et al. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(3):159-63.
4. Sattler EC, Hoffmann VS, Ruzicka T, Braunmühl TV, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of *Demodex* mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol* 2015; 173(1):69-75.
5. Rivera N, Molina P, Torres A. Measurement of the index of infection by *Demodex* spp in patients with chronic blepharitis and in patients without other ocular diseases. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(5):494-501.
6. Casas C1, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol* 2012; 21(12):906-10.
7. Ravera I, Altet L, Francino O, Bardagi M, Sánchez A, Ferrer L. Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitol Res* 2011; 108(2):305-8.
8. Erbagci Z, Erbagci I, Erkiliç S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2003; 42(7):567-71.
9. Wesolowska M, Knysz B, Reich A, Blazejewska D, Czarnecki M, Gladysz A, et al. Prevalence of *Demodex* spp. in eyelash follicles in different populations. *Arch Med Sci* 2014; 10(2):319-24.
10. Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. *Demodex*. *Optom Vis Sci* 2013; 90(7):e198-205.
11. Rodríguez AE, Ferrer C, Alió JL. Chronic blepharitis and *Demodex*. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2005; 80:635-42.
12. Talghini S, Fouladi DF, Babaeinejad S, Shenasi R, Samani SM. *Demodex* Mite, Rosacea and Skin Melanoma; Coincidence or Association?. *Turkiye Parazit Derg* 2015; 39(1):41-6.

Carta al Director

Juan Carlos García-Calvo¹,
Raúl López-Izquierdo¹,
Jesús Álvarez-Manzanares¹,
Marta Domínguez-Gil²,
José Manuel Oñate-Cuchet³

Sepsis fulminante por *Ralstonia pickettii*

¹Servicio de Urgencias Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

²Servicio de Microbiología Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

³Servicio de Anatomía patológica Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Sr. Editor: la sepsis constituye un auténtico problema de salud pública cuya incidencia va en aumento¹. La sepsis fulminante se asocia en la mayoría de los casos a factores que condicionan inmunodepresión, como enfermedades oncológicas o esplenectomía^{2,3}. Produce un rápido deterioro multiorgánico y muchas veces una evolución fatal.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 54 años con antecedentes de intolerancia a hidratos de carbono, obesidad e hipertensión arterial, sin tratamiento farmacológico en el momento de la atención. La paciente fue derivada al servicio de urgencia hospitalaria desde atención primaria por dolor torácico inespecífico, malestar general y deposiciones diarreas sin fiebre.

A su llegada la paciente fue ubicada directamente en un box de exploración por el progresivo dolor torácico. No cumplía criterios de sepsis en triaje, donde se objetivó una tensión arterial de 180/100, una temperatura de 35°C y una puntuación de 15 en la escala de coma de Glasgow. Antes de poder ser explorada sufrió una parada cardiorespiratoria que no pudo ser revertida a pesar de 45 minutos de resucitación cardiopulmonar avanzada. Se certificó la muerte de la paciente, y ante la falta de datos de la causa de su muerte se solicitó la realización de una autopsia clínica.

El hallazgo más significativo de la misma fue la presencia de gran cantidad de bacilos gramnegativos (BGN) intravasculares localizados en órganos como los pulmones, hígado, bazo, corazón y ganglios linfáticos mediastínicos (figura 1). El diagnóstico microbiológico se realizó por desparafinación de las muestras de tejido, que se enviaron al Centro Nacional de Microbiología, donde se realizaron pruebas de secuenciación de ADN demostrándose *Ralstonia pickettii*. El diagnóstico anatómopatológico fue: edema pulmonar asociado a septicemia por *R. pickettii*, no hallándose otros datos de interés en la misma.

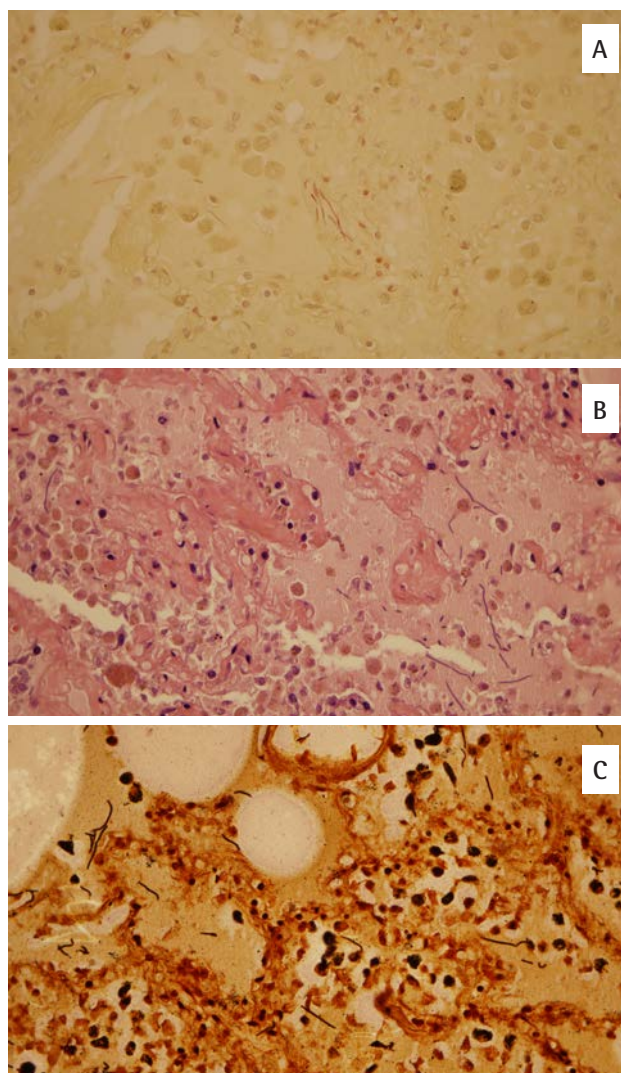


Figura 1 | Tejidos de la paciente en las que se observan bacilos de *R. pickettii*. A: Tinciones de gram; B: Hematoxilina-eosina; C: Warthin-Starry.

Correspondencia:
Raúl López Izquierdo.
Hospital Universitario Río Hortega, Servicio de Urgencias.
C/ Dulzaina nº 2, 47012 Valladolid, Spain
E-mail: rulo636@yahoo.es

R. pickettii es un BGN no fermentador considerado como patógeno oportunista de escasa virulencia⁴. Esta bacteria puede contaminar diferentes soluciones utilizadas a nivel hospitalario o en la comunidad: fluidos salinos, desinfectantes líquidos, disolventes de medicación intravenosa, etc. Se han descrito pequeños brotes epidémicos a nivel nosocomial⁵. A nivel mundial existen menos de 100 brotes comunicados⁶, tres de ellos en España^{3,7,8}. La mayoría se relacionan con sepsis, bacteriemias e infecciones respiratorias, aunque también se han reportado casos aislados de meningitis, osteomielitis, artritis, peritonitis, endocarditis y prostatitis^{4-6,8}. A pesar de su escasa virulencia, se han descrito casos de evolución fatal relacionados con la infección por este microorganismo. En los hallazgos anatomopatológicos del caso que presentamos no hay indicios que sugieran el mecanismo de infección. Los hallazgos anatomopatológicos no permiten aproximar un mecanismo o factor de riesgo para la infección. La paciente no tenía descrito ningún tipo de inmunodepresión que pueda sugerir que una bacteriemia por este patógeno pudiese producir una siembra a nivel de todos los órganos con una respuesta inflamatoria explosiva que llevase a fallo multiorgánico en tan escaso margen de tiempo.

La excepcionalidad del caso radica en la evolución fulminante a fallo multiorgánico y parada cardiorrespiratoria en una paciente que no presentaba criterios de sepsis a su llegada a Urgencias ni aparentes factores de inmunodepresión. El único parámetro que entraba dentro de los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica era el de temperatura, por lo que pensamos que la actual definición de sepsis no engloba a todos los pacientes que puedan presentarla, como han propuesto Kaukkonen et al. en un estudio reciente⁹, lo que conlleva a pensar en plantear una vigilancia más estrecha a todos los pacientes para descartar este tipo de evolución fulminante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637.
2. Gómez Herruz P, Gil-Fernandez JJ, Guillen H, Arizcorreta A. Sepsis Fulminante y rabdomiolisis por *Bacillus cereus* en paciente por enfermedad de Hodgkin. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (3): 232-3.
3. Gudiol F. Prevención de la sepsis fulminante en los pacientes esplenectomizados: seguimos olvidando la educación sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:776-7.
4. Sancho-Chust JN, Andreu AL, Chiner E. *Ralstonia pickettii* y exacerbación de EPOC. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(1): 47-8.
5. Ryan MP, Pembroke JT, Adley CC. *Ralstonia pickettii*: a persistent Gram negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect* 2006; 62: 278-84.
6. Ryan MP, Adley CC. *Ralstonia* spp.: emerging global opportunistic pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 291-304
7. Miñambres E, Cano ME, Zabalo M, García C. Neumonía por *Ralstonia pickettii* en un paciente adulto inmunocompetente. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 558
8. Devora Ruano O, De Diego García A, Hernando Real S. Prostatitis aguda por *Ralstonia pickettii*: consideraciones clínicas y epidemiológicas de una infección excepcional. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(7): 277-78.
9. Kaukkonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015 23;372(17):1629-38.

Carta al Director

M^a Eulalia Valencia¹
M^a Inmaculada Quiles²

Infección urinaria por *Mycobacterium fortuitum* en paciente con infección por el VIH

¹Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH. Hospital La Paz. Madrid.

²Servicio de Microbiología. Hospital La Paz. Madrid.

Sr. Editor: la infección por *Mycobacterium fortuitum* en pacientes con infección por VIH es poco frecuente, su tratamiento difícil y su localización urinaria excepcional. Presentamos a continuación el caso de una mujer con buena situación inmunoviológica que desarrolló una infección urinaria por *M. fortuitum*.

Caso clínico: Paciente de 51 años diagnosticada de infección por VIH en 1996 en tratamiento antirretroviral (TAR) con emtricitabina y lopinavir/ritonavir (LPV/r) desde 2008. Entre sus antecedentes personales destaca haber tenido un linfoma no hodgkiniano tipo Burkitt en 2008, actualmente en remisión completa, y haber sido intervenida de un nódulo tiroideo hiperfuncionante. En abril de 2009 presentó toxicidad renal con hiperfosfatemia grave tras la administración de tenofovir y en julio de 2010 toxicodermia secundaria a la administración de cotrimoxazol.

La paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista de la infección por VIH no habiendo presentado ninguna enfermedad oportunista desde 2008. La carga viral se mantiene indetectable desde el año 2007 y la cifra actual de linfocitos CD4+ es de 609 por mm³, habiendo tenido un nadir de 91 por mm³. Desde diciembre de 2013 la paciente presenta infecciones urinarias no complicadas de repetición con aislamiento de *Escherichia coli* en los casos filiados. En septiembre de 2014 acudió a consulta refiriendo que continuaba con sintomatología urinaria de forma casi continua observándose en el sedimento urinario leucocituria sin bacteriuria y sin crecimiento de ningún microorganismo. Por este motivo, y ante la sospecha de una infección subyacente por micobacterias, se solicitó en diciembre cultivo de orina en medio de Lowenstein creciendo en tres muestras distintas *M. fortuitum*. Se realizó radiografía de

tórax, revisión ginecológica, ecografía abdominal y renal y urografía intravenosa descartándose afectación micobacteriana a otro nivel y/o alteraciones morfológicas de la vía urinaria. *M. fortuitum* es intrínsecamente resistente a los tuberculostáticos habituales por lo que tras su aislamiento se pautó tratamiento, según la sensibilidad teórica del microorganismo, con levofloxacino, azitromicina y doxiciclina por vía oral. Transcurridas 2 semanas acudió a consulta porque tras iniciar el tratamiento presentó malestar general, disfagia e hinchazón de labios. Tras suspender todos los fármacos el cuadro remitió y para evitar las posibles interacciones que se pudieran producir con LPV/r al reintroducir el tratamiento frente a *M. fortuitum*, se cambió el TAR por abacavir + lamivudina + dolutegravir coformulado como Triumeq®. Posteriormente se introdujeron de forma progresiva en el transcurso de 2 semanas los 3 antibióticos comenzando por levofloxacino añadiéndose después doxiciclina y por último azitromicina, al considerarse que pudiera ser el agente más implicado en el proceso. El tratamiento se completó con levofloxacino en monoterapia durante 12 semanas y se retiró tras 3 cultivos de orina en medio de Lowenstein negativos. En el momento actual la paciente se encuentra clínicamente estable y no ha vuelto a presentar sintomatología compatible con infección del tracto urinario.

M. fortuitum es una micobacteria ubicua de rápido crecimiento que puede causar infecciones cutáneas y de tejidos blandos fundamentalmente tras un traumatismo, cirugía o asociadas a catéter^{1,2}. La infección diseminada o en otros lugares distintos de la piel en el huésped inmunocompetente es extremadamente rara mientras que en pacientes inmunodeprimidos puede dar lugar a infecciones graves con riesgo para la vida del enfermo^{3,4}. El tiempo y pauta de tratamiento no están claramente establecidos y dependen de la localización y gravedad de la infección. En nuestro caso se optó por un tratamiento de inducción-mantenimiento de 12 semanas similar a otros casos descritos en la literatura^{1,4}. En la población con infección por VIH a pesar de su inmunodepresión y la elevada frecuencia con la que se han aislado otras micobacterias es excepcional^{5,6}.

Correspondencia:
M^a Eulalia Valencia Ortega
Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH. Hospital La Paz. Madrid
E-mail: eulalia.valencia@salud.madrid.org

Smith MB et al.⁷ publicaron en 2001 una serie de 11 pacientes con SIDA y *M. fortuitum* siendo en 9 casos la localización ganglionar y en 2 diseminada. Su aislamiento en orina es poco frecuente, de tal forma que en una serie de 28 pacientes VIH negativos con aislamiento positivo para micobacterias de crecimiento rápido se registraron 10 casos de *M. fortuitum* y sólo en un paciente la localización fue urinaria⁸. Ersoz et al.⁹ comunicaron en 2000 el primer caso de infección urinaria en un paciente VIH positivo que se trató durante 4 semanas con cefoxitina con buena respuesta y Huang CT et al.¹⁰ publicaron una serie de 15 aislamientos de micobacterias no tuberculosas en orina de las que únicamente 2 correspondieron a *M. fortuitum*.

Aunque rara, la infección del tracto urinario por micobacterias no tuberculosas debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las infecciones urinarias generalmente cuando, como en el presente caso, son de repetición y/o no hay respuesta a los tratamientos antibióticos habituales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo-Quintero D, Bolaños-River M, Hernández-Cabrera M, Cañas-Hernández F. Aislamiento de micobacterias de crecimiento rápido a partir de muestras de piel y tejidos blandos. Una etiología a tener en cuenta. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 692-3.
2. Guerrero I, García-Agudo L, Galán F, García-Martos P. Diferenciación de especies del complejo *Mycobacterium fortuitum* mediante espectrometría de masas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 67.
3. Natsag J, Min Z, Hamad Y, Alkhalil B, Rahman A, Williams R. A mysterious gram-positive rods. *Case Rep Infect Dis* 2012; 2012: 841834. doi 10.1155/2012/841834.
4. Agheli A, Tehranirad M, Cofsky R. An unusual presentation of *Mycobacterium fortuitum*: massive isolated empyema in a patient with HIV. *Med Gen Med* 2006; 8: 90-7.
5. Leibowitz MR, Currier JS. Overview of nontuberculous mycobacteria (excluding MAC) in HIV-infected patients. En www.uptodate.com 2015 UpToDate. Bartlett JG Editor. Last updated Jul 24, 2014.
6. Shafer RW, Sierra MF. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kasasii* and other nontuberculous mycobacteria in an area of endemicity for AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 1: 161-2.
7. Smith MB, Schnadig VJ, Boyards MC and Woods GL. Clinical and pathologic features of *Mycobacterium fortuitum* infections. An emerging pathogen in patients with AIDS. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 225-32.
8. Esteban J, Gutiérrez F, Fariña MC, Martín Moreno L, Requena L, Jiménez-Arriero M et al. Significado clínico de los aislamientos de micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 260-3.
9. Ersoz G, Kaya A, Cayan S, Kandemir O, Ergin A, Cetinkaya Y et al. Urinary *Mycobacterium fortuitum* infection in an HIV-infected patient. *AIDS* 2000; 14: 2802-3.
10. Huang CT, Chen CY, Chen HY, Chou CH, Ruan SY, Lai CC et al. Genourinary infections caused by nontuberculous mycobacteria at a university hospital in Taiwan, 1996-2008. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1585-90.

Carta al Director

Ana Madueño¹
Beatriz Castro¹
Bernardo González²
María Lecuona¹

Mieloradiculitis por reactivación del virus Epstein-Barr en paciente con Linfoma de Hodking

¹Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

²Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Sr. Editor: el virus Epstein-Barr (VEB) infecta a >90% de la población mundial y es el agente causante de la mononucleosis infecciosa. La reactivación del VEB latente es clínicamente significativa en pacientes inmunocomprometidos. La enfermedad linfoproliferativa y la enfermedad de Hodking se han relacionado con la reactivación de VEB¹. Por otra parte, las complicaciones en el sistema nervioso central incluyen encefalitis, meningitis, cerebelitis, poli radiomielitis, mielitis transversal, neuropatías y anomalías psiquiátricas^{2,3}. Además, existen múltiples evidencias que relacionan la infección por VEB, con el origen y desarrollo del síndrome linfoproliferativo postrasplante (SPLT). Aunque más del 90% de los SLPT se consideran asociados al VEB, el papel patogénico no está completamente aclarado⁴.

Exponemos el caso clínico de una mujer de 29 años, diagnosticada hace 6 años de Linfoma de Hodking tipo Esclerosis Nodular estadio IV-B (afectación pleural y masa Bulky mediastínica). Recibió varias líneas de tratamiento, incluido, hace 3 años y medio, trasplante alogénico de donante emparentado que posteriormente presentó una enfermedad del injerto contra el huésped crónico (EICH) cutáneo extenso, tratado con rapamicina. Acudió a urgencias por cuadro de tos, disnea y dolor torácico izquierdo de características pleuríticas. Además, refería dolor en nalga derecha con sensación de adormecimiento en cara posterior de muslo derecho ya antes de recibir radioterapia vertebral por una posible recaída (sin confirmación histológica desde hace 4 meses). Tras la radioterapia esta sintomatología fue progresando, presentando en el momento del ingreso un déficit sensitivo motor de predominio en cara posterior y distal, pero esta vez de predominio en miembro inferior izquierdo. La RM mostró fracturas agudas del platillo

vertebral inferior de L4 y superior de L5 pérdida de altura significativa, alteración difusa de la señal del cuerpo de D11, de todo el sacro y de ambas palas ilíacas. Además, no se observaron datos de compresión pero sí alteraciones radiológicas en D11, palas ilíacas y sacro sospechosas de linfoma. La biopsia a nivel de cresta iliaca descartó el linfoma y mostró necrosis medular compatible con la imagen de infarto óseo. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó perfil patológico sin células atípicas (ligeramente amarillo y transparente, proteínas:>300 mg/dL, glucosa:<20 mg/dl, leucocitos:50/mm³ de predominio linfocítico). La PCR para VEB fue positiva tanto en plasma (11.100 copias/ml) como en LCR (794.000 copias/ml). Se diagnosticó de mielorradiculitis (síndrome de cono medular y cola de caballo) por reactivación del VEB. Se trató inicialmente con aciclovir y metilprednisolona. En la punción lumbar de control se observó un aumento de copias de VEB (1.888.000 copias/mL) por lo que se sustituyó por ganciclovir y posteriormente foscarnet, por persistencia de copias en LCR (765.000 copias/ml) y mala evolución clínica. El seguimiento de la carga viral (CV) (copias/ml) de VEB en plasma fue: 8.860 y no se detectó a los 15 días después. Mientras que la CV en LCR fue: 765.000 y 17.120 (15 días después). Paralelamente las proteínas del LCR fueron en descenso mientras que la glucosa se mantuvo en niveles bajos. La evolución clínica fue tórpida, desarrollando una hidrocefalia obstructiva del cuarto ventrículo, requiriendo derivación ventricular externa. Además, en el TACAR de tórax del ingreso se observó patrón nodular bilateral compatible con infección fúngica invasora, con galactomanano sérico persistentemente negativo. Tras la realización del lavado broncoalveolar (LBA), presentó empeoramiento del cuadro respiratorio por lo que ingresa en la UCI. La determinación del galactomanano en LBA fue positivo. A pesar del tratamiento antifúngico combinado, la evolución pulmonar fue mala. Ante la falta de respuesta a los cuidados intensivos y el mal pronóstico a corto plazo, la paciente se traslada a planta falleciendo a los 2 días.

Presentamos un caso con varias peculiaridades a tener en

Correspondencia:
Ana Madueño Alonso
Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
Ofra s/n, La Laguna, CP 38320, Santa Cruz de Tenerife.
Tfno.: 922 679063 - Fax: 922 679078.
E-mail: ana_madueno@hotmail.com

cuenta. Nuestra paciente presentaba datos de meningitis linfocitaria unido a una mala evolución neurológica lo que plantea la posibilidad de recidiva tumoral en LCR y/o el desarrollo de meningoencefalitis por VEB. Por un lado, se trata de una mieloradiculitis por reactivación del VEB en una paciente afecta de un Linfoma de Hodking tipo Esclerosis Nodular, estadio IV-B con EICH crónico, con una marcada inmunosupresión. Las complicaciones neurológicas de la infección por VEB son infrecuentes, sólo se observan en el 0,4-7,5% de los casos⁵, principalmente en pacientes VIH donde comúnmente se detecta ADN viral en LCR. Esta cifra se eleva al 25% si consideramos las alteraciones asociadas en el LCR⁶. Por otro lado, recordar que al ser un paciente con Linfoma de Hodking es posible detectar ADN-VEB en plasma si el virus está presente en las células Reed-Sternberg^{7,8}. En nuestro caso no se pudo demostrar que el VEB estuviera presente en las células neoplásicas, pero se descartó la infiltración tumoral en LCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343(7):481-92.
2. Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Ann Neurol* 2002; 52(5):543-8.
3. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(12):1561-9.
4. Segura Huerta A, Gómez Codina J. Management of lymphoproliferative disorders associated to organ transplantation. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(20):780-5.
5. Barón J, Herrero-Velázquez S, Ruiz- Piñero M, Pedraza MI, Rojo-Rello S, Guerrero-Peral AL. Encefalitis por el virus de Epstein-Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2013; 57:451-4.
6. Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011;11:281.
7. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsieh WS, Hong F, Tan KL, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood* 2013;121(18):3547-53.
8. Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(9):2885-92.

Consensus document

Josep A. Capdevila^{1,a,b}
María Guembe²
José Barberán^{3,b,c}
Aristides de Alarcón^{4,a}
Emilio Bouza^{2,a}
M. Carmen Fariñas^{5,a}
Juan Gálvez^{6,a}
Miguel Ángel Goenaga^{8,a}
Francisco Gutiérrez^{8,a}
Martha Kestler^{2,a}
Pedro Llinares^{9,a}
José M. Miró^{10,a}
Miguel Montejo^{11,a}
Patricia Muñoz^{2,a}
Marta Rodríguez-Creixems^{2,a}
Dolores Sousa^{9,a}
José Cuenca^{12,d}
Carlos-A. Mestres^{10,13,a,d}
on behalf of the SEICAV, SEMI,
SEQ and SECTCV Societies

2016 Expert consensus document on prevention, diagnosis and treatment of short-term peripheral venous catheter-related infections in adult

¹Servicio de Medicina Interna. Consorcio Sanitario de Mataró, Mataró, Barcelona.

²Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario MontePrincipe, Madrid

⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander.

⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁷Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donosti. San Sebastián.

⁸Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.

¹⁰Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Clínico-IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.

¹¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao. Universidad del País Vasco

¹²Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

¹³Cardiothoracic and Vascular Surgery. Heart & Vascular Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, United Arab Emirates

Representing the a) Spanish Society of Cardiovascular Infections (SEICAV), b) Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), c) Spanish Society of Chemotherapy (SEQ) and d) Spanish Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (SECTCV)

ABSTRACT

The use of endovascular catheters is a routine practice in secondary and tertiary care level hospitals. Short peripheral catheters have been found to be associated with the risk of nosocomial bacteremia resulting in morbidity and mortality. *Staphylococcus aureus* is mostly associated with peripheral catheter insertion. This Consensus Document has been elaborated by a panel of experts of the Spanish Society of Cardiovascular Infections in cooperation with experts from the Spanish Society of Internal Medicine, Spanish Society of Chemotherapy and Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery and aims at define and establish the norm for management of short duration peripheral vascular catheters. The document addresses the indications for insertion, catheter maintenance and registry, diagnosis and treatment of infection, indications for removal and stresses on continuous education as a driver for quality. Implementation of this norm will allow uniformity in usage thus minimizing the risk of infection and its complications.

Key words: catheter infection, peripheral venous catheter, bacteremia, prevention of catheter infection, diagnosis of catheter infection, treatment of catheter infection, nosocomial infection

Documento de Consenso sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones por catéter venoso periférico en adultos

RESUMEN

El uso de catéteres vasculares es una práctica muy utilizada en los hospitales. El uso de catéteres venosos periféricos de corta duración se ha asociado con un elevado riesgo de bacteriemia nosocomial, lo que comporta una no despreciable morbilidad y mortalidad. La etiología de estas infecciones suele ser frecuentemente por *Staphylococcus aureus*, lo que explica su gravedad. En este documento de consenso, elaborado por un panel de expertos de La Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares con la colaboración de expertos de la Sociedad Española de Medicina Interna, La Sociedad Española de Quimioterapia y la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular, pretende establecer unas normas para un mejor uso de los catéteres venosos periféricos de corta duración. El Documento revisa las indicaciones para su inserción, mantenimiento, registro, diagnóstico y tratamiento de las infecciones derivadas y las indicaciones para su retirada; haciendo énfasis en la formación continuada del personal sanitario para lograr una mayor calidad asistencial. Seguir las recomendaciones del consenso permitirá utilizar de una manera más homogénea los catéteres venosos periféricos minimizando el riesgo de infección y sus complicaciones.

Palabras Clave: Infección de catéter; catéter venoso periférico; bacteriemia, prevención de la infección de catéter; diagnóstico de la infección de catéter; tratamiento de la infección de catéter, infección nosocomial

Correspondence:
Josep A. Capdevila
Internal Medicine
Consorcio Hospitalario de Mataró
Mataró (Barcelona)
E-mail: jcapdevila@csdm.cat

*Este Documento también se ha publicado en:
Cirugía Cardiovascular:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2016.06.001>

BACKGROUND

The use of endovascular catheters is generalized practice in the hospital setting¹. A recent prevalence study showed that 81.9% of patients admitted to Internal Medicine services are inserted with one or more catheters, out of which 95.4% are short duration peripheral lines². It has also recently been documented the increasing influence of peripheral catheters as a driver for nosocomial bacteremia with high associated morbidity and mortality³⁻⁵. Several studies have shown that the risk of bacteremia related to a peripheral venous catheter (PVC) is similar to that of central venous lines⁶ with an estimate of 0 to 5 bacteremia episodes per 1000 catheter-days in admitted adult patients^{4,6}. Furthermore, the vast majority of cases of PVC-related bacteremia are *S. aureus* bacteremia; this is different from central venous lines, being *S. epidermidis* the most frequent isolated pathogen in the latter setting^{3,4}. This yields a higher complication rate including nosocomial endocarditis thus making treatment difficult. There are several guidelines and consensus documents on prevention, diagnosis and treatment of central venous catheter-related infections⁷⁻¹⁰ that have greatly contributed to reduce the infection rate and facilitate its management, especially in Intensive Care Units (ICU). However, there is scanty literature focusing on short duration peripheral catheters which are those mostly used out of the ICU setting^{1,11}. Several observational studies have shown that there is lack of knowledge on how to use PVC by the attending staff¹² and on the opportunities to improve its handling^{1,12-14}.

OBJECTIVE

The objective of this Consensus Document is to review evidence and make recommendations for management of short duration PVC in adults. This will allow uniformity in usage thus minimizing the risk of infection and its complications.

PARTICIPATING ORGANIZATIONS

This Consensus Document has been elaborated by a panel of experts of the Spanish Society of Cardiovascular Infections (SEICAV) in cooperation with experts from the following scientific societies: Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), Spanish Society of Chemotherapy (SEQ) and Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery (SECTCV).

METHODS

The recommendations for insertion, handling and removal of PVCs and also what to do when suspecting infection (diagnosis) and its treatment are issued based on the best scientific available evidence or, when not available, on expert opinion. Therefore, PubMed (www.PubMed.org) literature search between 1986 and 2015 has been performed. This is a well-known free access resource established and maintained by the National Center for Biotechnology Information (NCBI) of the National Library of Medicine (NLM) of the USA, which provides free access to MEDLINE, the database of citations and abstracts of the NLM. It currently stores over 24 million citations from over 5,600 biomedical journals.

In our PubMed search using the Medical Subject Headings (MeSH) terms "management of peripheral venous catheter" (N=363) and "peripheral catheter-related bacteremia" (N=260), studies related to newborns or pediatric patients and studies on peripherally inserted central catheters (PICC) were discarded. MeSH terms is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed (www.pubmed.org). Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of catheter infection were reviewed⁷⁻¹⁰.

The levels of evidence and strength of recommendations according to the below definitions will be shown in bold within brackets when a recommendation is made in the text.

Table 1

Infectious Disease Society of America–United States Public Health Service Grading System for ranking recommendations in clinical guidelines¹⁵.

Category, Grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from >1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from >1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

DEFINITIONS

Table 1 describes the levels of evidence and the strength of recommendations according to the criteria of the Infectious Disease Society of America (ISDA)¹⁵.

PVC is a catheter shorter than 7.62 cm (3 inches).

Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome secondary to an infection¹⁶. The term phlebitis is used if one of the following criteria was fulfilled: swelling and erythema > 4 mm, tenderness, palpable venous cord, pain or fever with local symptoms. Isolated swelling is not defined as phlebitis.

INSERTION

1. When?

PVC will be inserted when the duration of a given endovenous therapy is expected to be shorter than 6 days and the PVC will not be used for major procedures as hemodialysis, plasmapheresis, chemotherapy, parenteral nutrition, monitoring or administration of fluid large volumes. When any of these circumstances is to be expected, it is preferable to insert a single-, double- or triple-lumen central venous line (peripherally inserted or not) as the risk of chemical phlebitis, the need for high-speed volume infusion or frequent manipulations do not support a short catheter **(I-A)**^{17,18}. An isolated transfusion does not need a central venous line insertion. Before placing any venous line, even peripheral, it is mandatory the evaluation of the actual need. Venous lines are often placed as routine; this meant to be an act reflecting the provision of care. It is also frequently shown that to treat the patient a "prophylactic" line was not mandatory. A study showed that up to 35% of peripheral venous lines place in the emergency department are unnecessary¹⁹.

2. Where?

A PVC can be inserted in every accessible vein. However, upper extremity veins are preferable for patient comfort and lesser risk of contamination. Some studies reported a higher risk of phlebitis after lines were placed at the cubital crease, thus becoming preferable avoiding this site in benefit of arm, forearm or dorsal aspect of the hand/wrist^{20,21} **(II-A)**.

Furthermore, other patient-related factors like accessibility to the venous system or comfort after insertion have to be taken into account. It does not make much sense to insert a PVC onto a central vein **(III-A)**.

3. How?

The insertion of PVC must be performed under maximal aseptic techniques. It is not necessary to prep a surgical field as it is the when inserting a central venous line. The skin must be disinfected with 2% alcoholic chlorhexidine solution or, if not available, with a 70% iodine or alcohol solution^{9,22,23} **(I-A)**.

The insertion site should not be touched after disinfection. The catheter must be handled from its proximal end when inserted. The caregiver inserting the PVC must previously perform hand hygiene with water and soap and/or wash hands with alcohol solution. Single-use clean gloves must be used. An en-

hanced asepsis is not required if the endovenous segment of the PVC is not manipulated⁹ **(III-B)**. As it is the case when inserting central venous lines, the use of additional protection measures like facemask is not recommended. However, this is a topic for consideration and analysis if in a given institution higher than expected rates of PVC-related bacteremia are observed.

Sterile gauze dressing or semi permeable transparent sterile dressing to cover the insertion site will be used^{23,24} **(II-A)**. Sterile gauze dressing will be inspected and replaced every other day and transparent dressing should not stay in place over 7 days⁹. If there is humidity, sweating or blood it is more appropriate to use non-occlusive gauze dressing^{24,25} **(III-B)**. Revision or replacement of dressing must be performed with single-use clean gloves⁹.

PVCs placed on urgent basis or without considering minimal hygiene rules must be removed and replaced before 48 hours to avoid the risk of infection^{17,26,27} **(II-A)**.

The use of techniques facilitating identification of veins as laser or ultrasound^{28,29} in patients with poor venous flow are also recommended for insertion. However, these techniques do not reduce the risk of infection. A meta-analysis on this topic showed that its routine use is not justified³⁰ **(I-A)**.

4. Checklist

The adherence to recommendations in the form of checklist is associated to better results in prevention of post-insertion complications after insertion of central venous lines and PVCs^{10,31} **(I-A)**. This is reflected in table 2.

Table 2	Checklist for an appropriate manipulation of peripheral catheters. If these are not fulfilled, the prompt removal of the catheter is advised (Evidence A)
	<p>-Insertion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Correct hand hygiene -Field disinfection -Use single-use clean gloves -Do not touch the insertion site -Do not touch the endovenous segment of the catheter -Sterile dressing (gauze or transparent) <p>-Manipulation</p> <ul style="list-style-type: none"> -Daily assessment of the need for the PVC -Daily inspection of the insertion site -Daily assessment of the function of the catheter -Adequate replacement of infusion sets <p>-Catheter and events registry</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fluid extravasation -Presence of blood -Inflammatory signs -Dressing status

MAINTENANCE

The catheter and the need for usage have to be assessed daily. It is advisable to remove the PVC if it is not necessary as the risk of infection or phlebitis gradually increases as PVC days go by^{18,32,33} **(II-A)**. It is advisable to insert new PVC, if required, than keeping in place an inactive line that might be useful at later stage.

The status of the insertion site must also be assessed daily, seeking for eventual discomfort/symptoms at the endovascular segment suggesting early stages of phlebitis and checking its functional status. Phlebitis should be suspected if any of the following signs develop: warmth, tenderness, erythema or palpable cord. In an abnormality at the insertion site is detected, dressing must be removed and the site inspected^{34,35} **(III-A)**. The catheter must then be removed and its tip sent for Microbiology according to the criterion of the attending physician¹⁷ **(III-A)**.

No antiseptic cream shall be used at the insertion point³⁶ **(III-C)**.

Every manipulation of the catheter must be performed with single-use clean gloves. There is no consensus on the type of connectors to be used. It is preferable a three-way stopcock than caps requiring connection-disconnection after every use. Closed connectors for catheter access can be used as long as they are disinfected with alcohol-impregnated wipes at every attempt to access the catheter³⁷ **(II-A)**.

A meta-analysis revealed that there are no advantages of replacing the infusion system earlier than 96 hours^{38,39} **(I-A)** other when they are used for blood transfusion or infusion of lipid emulsions (should this be the case, they have to be replaced every time). There is no evidence that neither antibiotic prophylaxis at insertion nor the antibiotic-lock are cost-efficient to keep PVC free from infection.

REGISTRY

It is mandatory to keep daily record of characteristics and conditions of the catheter. In this registry the type of catheter, insertion date, anatomic location, daily inspection of dressing, removal date and cause of removal (malfunction, infection, not required,...) must be recorded **(III-A)**. The lack of a registry is synonymous of lack of knowledge on how to use catheters, their complications and the inability to establish corrective measurements should an event occur⁴⁰. These registries should ideally be electronically supported to facilitated data collection and analysis.

REMOVAL

1. When?

As there is a causal relationship between the duration of PVC and the risk of phlebitis, the need for systematic replacement of PVC at a given time interval to avoid local and systemic complications has been proposed^{18,41,42}. However,

this strategy may render expensive the provision of care by increasing in over 25% the cost and number of catheters to use and make the catheter resite more difficult^{42,43}. This, on the other side, has not avoided the complications of the use of the new catheter regardless of the inconveniences of replacing a line for the patient and caregiver.

More recently, prospective and randomized studies comparing systematic replacement at 72 hours versus clinically indicated replacement of PVC did not found statistically significant differences in the incidence of phlebitis/local infection/bacteremia and the number of malfunctioning catheters both in hospitalized patients and in patients on home therapy^{18,41-51}. These observations support the replacement of PVC only when indicated **(I-A)**.

Systematic removal of PVC after 3-4 days is not supported, although it is not advised to keep PVC in place beyond 5 days **(III-B)**.

Although keeping in place an unused catheter increases the risk of phlebitis⁵¹, it is not clear if they must be rinsed with normal saline or heparin. It seems that the risk of phlebitis is reduced with heparin but it continues to be at 45%⁵², thus being removal advisable if unused. Therefore, unused catheters should not be kept in place as the risk of inflammation and infection increases^{10,53-55} **(I-A)**.

PVC must be removed if the following circumstances apply: end of therapy, signs of chemical phlebitis, malfunction, suspicion of infection or suspicion of inappropriate insertion or manipulation as in cases of vital emergency^{56,57} **(II-A)**.

2. How?

Simple removal will be performed with single-use clean gloves and gauze dressing applied thereafter. Removal for suspected infection implies sending the tip of the catheter (2-3 mm of distal end) in a sterile container for Microbiology. In the latter case, single-use sterile gloves and sterile instrument to cut the tip of the PVC must be used. Only catheters with suspected infection must be sent for Microbiology **(III-A)**. There will be suspected infection if fever or signs of sepsis without evident focus and/or suppurated phlebitis appeared. Chemical phlebitis alone is not enough to submit the catheter for Microbiology. It has to be reminded that catheter-related bacteremia may develop without any suspicion that the catheter may be the cause^{8,58}.

DIAGNOSIS

PVC infection shall be suspected when a patient with one or more PVC develops fever and/or signs of sepsis without additional clinical focus. Under this circumstance, past history of inappropriate manipulation and prolonged duration support a PVC-suspected origin of infection. Septic phlebitis or suppuration at the insertion site support this hypothesis^{58,59}; however simple chemical phlebitis may cause low-grade fever.

If infection is suspected, 2-3 samples for blood culture must be collected. Sampling from PVC must be performed un-

der aseptic conditions. A cotton swab should be used to take samples from purulent exudate if present. As PVCs should be of short duration and of easy replacement it is not justified to keep a catheter *in situ* while awaiting results from Microbiology if infection is suspected (III-B). We then believe that conservative diagnostic techniques for diagnosis of infection are not applicable^{60,61} (III-A). Gram stain of a PVC segment may quickly draw the attention on the possibility of infection⁶².

TREATMENT

In the treatment of PVC infection, the first step is removal of the PVC as it has been mentioned above. Once the PVC is removed and blood samples taken for culture, the need for empirical antibiotic treatment will be related to the clinical condition of the patient (including fever and elevation of biomarkers). Treatment should be directed to PVC bacteremia. Isolated positive tips cultures don't need antibiotic treatment.

If empirical antibiotic treatment is initiated, Gram-positive cocci (including methicillin-resistant *S. aureus*) and Gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*) must be addressed ac-

ording to individual patient risk factors and the institutional flora. Other possible etiologies, albeit infrequent, have to be considered in special subsets of patients as those previously treated with antibiotics, with multiple comorbidities, immune depressed or hospitalized for long periods of time⁶³. *S. aureus* has become an increasingly impactful etiologic pathogen for bacteremia as it has been shown in several studies^{3,4,64-66}. For bacteremia related to central venous catheters, the etiology is well diversified.

A reasonable empirical regimen is a combination of daptomycin and a β -lactam active against *P. aeruginosa*. In patients with β -lactam allergies, aztreonam, an aminoglycoside or a quinolone could be an alternative. In any case, treatment should follow sensitivity patterns at 24-72 hours after cultures are taken^{67,68} (I-A).

The duration of antibiotic treatment will be related to the isolated pathogen. *S. epidermidis* can be treated with removal of PVC if no other inert material that can be colonized and/or infected exists; duration of treatment should not be longer than 7 days. If no antibiotic treatment is given, the patient must be symptom-free and cultures must be negative upon removal of PVC.

Table 3

Summary of recommendations and degree of evidence (see table 1).

Always assess the need of inserting a catheter. If necessary, a central venous line should be preferred over a PVC if duration of intravenous treatment longer than 6 days or blood transfusion, parenteral nutrition or chemotherapy	I-A ^{17,18}
If possible, PVC should not be placed in the lower extremities or at the elbow crease due to higher risk of phlebitis	II-A ^{20,21}
Insertion of PVC must be performed with the maximum hygiene with no need for a surgical field.	
There are no preferences as to which disinfectant solution to use	I-A ^{9,22,23}
An sterile dressing must be used to cover the insertion site (gauze dressing or transparent semi permeate)	II-A ^{24,25}
Adherence to pre-insertion checklist improves prevention of complication outcomes	I-A ^{10,31}
The need for PVC should be assessed on daily basis. If it is not necessary, it is advisable to remove the PVC	II-A ^{18,32,33}
The insertion site must be inspected daily. If abnormalities, malfunction or discomfort at the subcutaneous site, PVC should be removed	III-A ^{17,34-35}
No antiseptic cream/gel should be used at the insertion site	III-C ³⁶
Closed connectors to access the PVC can be used; its external surface must always be decontaminated	II-A ³⁷
Infusion sets can be utilized up to 96 hours, exception made of blood transfusion or lipid emulsions	I-A ^{38,39}
It is mandatory that the nursing files a daily record of the PVC	III-A ⁴⁰
It is not advisable to remove PVC on a routine basis. PVC should be replaced when clinically indicated	I-A ^{18,41-51}
It is advisable not to keep a PVC in place for over 5 days	III-B
Unused catheters must be removed	II-A ^{10,53,55}
When there is suspicion of PVC inserted under suboptimal conditions, it must be removed	III-A ^{56,57}
If there is suspicion of infection, it is not indicated to use diagnostic technique leaving the PVC in place	III-A
If there is a suspicion of catheter-related infection, the tip of the PVC must be submitted for Microbiology.	
Removed PVC non suspected to be infected not need Microbiology	III-A
Empiric antibiotic treatment of PVC-related bacteremia has to be deescalated according to microbiology results	I-A ^{67,68}
Continuous education in insertion and maintenance guidelines is an appropriate way to reduce complications	I-A ⁷⁴⁻⁸⁷

A different situation is *S. aureus* or *C. albicans* infection as those require a minimum of 14 days of treatment⁶⁹ and follow-up cultures at 72 hours. Secondary infectious foci like endocarditis and/or osteomyelitis must be ruled out⁷⁰. This is even more important if bacteremia persists after removal of the PVC thus indicating a more prolonged presence of bacteria in the blood stream⁷⁰⁻⁷³. This Consensus Document does not pretend reviewing the treatment of *S. aureus* or other bacteremias and the reader is referred to specific guidelines^{70,71}. Gram-negative bacilli infections usually need 7 to 14 days of treatment after removal of PVC and after the first negative blood culture is confirmed⁷.

CONTINUOUS EDUCATION

Continuous education of healthcare caregivers on the indications for PVC insertion and the convenience of having PVC inserted is necessary. It is necessary to periodically remind the nursing staff inserting PVC the guidelines for insertion and maintenance⁷⁴⁻⁸¹ (I-A). Table 3 summarizes the recommendations and degree of evidence and references as produced in this document. The lack of a continuous education programme leads to relaxation of the norm, abandonment of good clinical practices and increase in infection and complication rates. On the contrary, specific educational programmes help in reducing infection rates⁸²⁻⁸⁷. There are different ways to provide education. Education among peers has shown the best benefits in guideline follow-up as the staff is engaged in education.

It is advisable that the infection and complication rates are periodically disclosed to the staff in charge of inserting PVCs. This is positive reinforcement on guideline/protocol follow-up and a warning if deviations occur. Furthermore, the adherence to the checklist can be monitored (table 2).

CONFLICT OF INTEREST

None declared

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

SEICAV = Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares
 SEMI = Sociedad Española de Medicina Interna
 SEQ = Sociedad Española de Quimioterapia
 SECTCV = Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular
 PVC = Peripheral venous catheter
 ICU = Intensive Care Unit
 NCBI = National Center for Biotechnology Information
 NLM = National Library of Medicine
 PICC = Peripherally-inserted central catheters
 ISDA = Infectious Disease Society of America

REFERENCES

- Pérez-Granda MJ, Guembe MR, Rincón C, Muñoz P, Bouza E. A prevalence survey of intravascular catheter use in a general hospital. *J Vasc Access* 2014; 25:524-8.
- Guembe M, Pérez-Granda MJ, Capdevila JA, Barberan J, Pinilla B, Martín-Rabadán, Bouza E. on behalf of the NUVE Study. Nationwide study of the use of intravascular catheters in internal medicine departments. *J Hosp Infect* 2015; 90(2):135-41.
- Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Ciscal M et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 2007; 67:22-9.
- Delgado M, Gabillo A, Elias L, Yebenes JC, Sauca G, Capdevila JA. Características de la bacteriemia relacionada con catéter venoso periférico en un hospital general. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:129-33.
- Almirante B, Limón E, Freixas N, Gudiol F. Vigilancia de bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres venosos en los hospitales de Catalunya. Resultados del Programa VINCAT (2007-2010). *Enf Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (supl 3):13-9.
- Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S. Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med* 2012; 125:733-41
- León C, Ariza X. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC". *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:99-101.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. 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; 49:1-45.
- O'Grady N, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guideline for the prevention of intravascular Catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:162-93.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725-32.
- Capdevila JA. El catéter periférico: el gran olvidado de la infección nosocomial. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:1-5.
- Cicolini G, Simonetti V, Comparcini D, Labeau S, Blot S, Pelusi G, et al. Nurse's knowledge of evidence-based guidelines on the prevention of peripheral venous catheter-related infections: a multicentre survey. *J Clin Nurs* 2014; 17-18:2578-88.
- Ahlqvist M, Beerglund B, Wiren M, Klang B, Johansson E. Accuracy in documentation-a study of peripheral venous catheters. *J Clin Nurs* 2009; 13:1945-52.
- Véliz E, Vergara T, Fica A. Evaluación de las condiciones de manejo de catéteres vasculares periféricos en pacientes adultos. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 666-9.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4

16. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74
17. Maki D, Ringer M. Risk Factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:845-54.
18. Mestre G, Berbel C, Tortajada P, Gallemí G, Aguilar M, Caylà J, et al. Assessing the influence of risk factors on rates and dynamics of peripheral vein phlebitis: an observational cohort study. *Med Clin* 2011; 139:185-91.
19. Göransson KE, Johansson E. Indication and usage of peripheral venous catheters inserted in adult patients during emergency care. *J Vasc Access* 2011; 3:193-9.
20. Dunda S, Demir E, Mefful O, Grieb G, Bozkurt A, Pallua N. Management, clinical outcomes, and complications of acute cannula-related peripheral vein phlebitis of the upper extremity: A retrospective study. *Phlebology* 2014; 30:381-8.
21. Uslusoy E, Mete S. Predisposing factors to phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: a descriptive study. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20: 172-80.
22. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; 338:339-43.
23. Canadian Agency for drugs and technology in health. Use of chlorhexidine gluconate with alcohol for the prevention of peripheral intravenous device infections: A review of clinical and cost effectiveness and Guidelines. 2014, April 3.
24. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, Mermel LA. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med* 1994; 22:1729-37.
25. Bijma R, Girbes AR, Kleijer DJ, Zwaveling JH. Preventing central venous catheter-related infection in a surgical intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:618-20.
26. Göransson KE, Johansson E. Prehospital peripheral venous catheters: a prospective study of patients complications. *J Vasc Access* 2012; 13:16-21.
27. Forni C, Loro L, Tremosini M, Trofa C, D'Alessandro F, Sabattini T, et al. Cohort study of peripheral catheter-related complications and identification of predictive factors in a population of orthopedic patients. *Assist Inferm Ric* 2010; 29:166-77.
28. Aulagnier J, Hoc C, Mathieu E, Dreyfus JF, Fischler M, Le Guen M. Efficacy of accuvein to facilitate peripheral intravenous placement in adults presenting to an emergency department: a randomized clinical trial. *Acad Emerg Med* 2014; 21:858-63.
29. Au AK, Rotte MJ, Grzybowski RJ, Ku BS, Fields JM. Decrease in central venous catheter placement due to use of ultrasound guidance for peripheral intravenous catheters. *Am J Emerg Med* 2012; 30:1950-4.
30. Liu YT, Alsaawi A, Björnsson HM. Ultrasound (US) guidance for the placement of peripheral venous access: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2014; 21:18-23
31. Chiu PC, Lee YH, Hsu HT, Feng YT, Lu IC, Chiu SL, Cheng KI. Establish a perioperative check forum for peripheral intravenous access to prevent the occurrence of phlebitis. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31:215-21.
32. Targer IB, Ginsberg MB, Ellis SE, Walsh NE, Dupont I, Simchen EA et al. An Epidemiological study of the risks associated with peripherals intravenous catheters. *Am J Epidemiol* 1983; 118:839-51.
33. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2002; 23:759-69.
34. White MC. Infections and infection risks in home care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:535-9.
35. White MC, Ragland KE. Surveillance of intravenous catheter-related infections among home care clients. *Am J Infect Control* 1994; 22:231-5.
36. Zakrzewska-Bode A, Muyltjens HL, Liem KD, Hoogkamp-Korstanje JA. Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. *J Hosp Infect* 1995; 31:189-93.
37. Yébenes JC, Delgado M, Sauca G, Serra-Prat M, Solsona M, Almirall J, Capdevila JA, Balanzó X. Efficacy of three different valve systems of needle-free closed connectors in avoiding access of microorganisms to endovascular catheters after incorrect handling. *Crit Care Med* 2008; 36:2558-61.
38. Ullman AJ, Cooke ML, Gillies ED, Marsh NM, Daud A, McGrail MR, et al. Optimal timing for intravascular administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD003588.
39. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and IV tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control* 1998; 26:66-70.
40. Ahlqvist M, Berglund B, Wirén M, Klang B, Johansson E. Accuracy in documentation-a study of peripheral venous catheters. *J Clin Nurs* 2009; 18:1945-52.
41. Bregenzer T, Conen D, Sackmann P, Widmer A. Is routine replacement of peripheral intravenous catheters necessary?. *Arch Intern Med* 1998; 158: 151-6.
42. Van Donk P, Rickard CM, McGrail MR, Doolan G. Routine replacement versus clinical monitoring of peripheral intravenous catheters in a regional hospital in the home program: A randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:915-7.
43. Webster J, Clarke S, Paterson D, Hutton A, van Dyk S, Gale C, Hopkins T. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement; randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 337:a339.
44. Webster J, Osborne S, Rickard C, Hall J. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3):CD007798.
45. Mestre G, Berbel C, Tortajada P, Alarcia M, Coca R, Fernández M et al. Successful multifaceted intervention aimed to reduce short peripheral venous catheter-related adverse events; A quasi experimental cohort study. *Am J Infect Control* 2013; 41(6):520-6.

46. Grüne F, Schrappe M, Basten J, Wenchel HM, Tual E, Stützer H. Phlebitis rate and time kinetics of short peripheral intravenous catheters. *Infection* 2004; 32:30-2.
47. Lee WL, Chen HL, Tsai TY, Lai IC, Chang WC, Huang CH, et al. Risk factors for peripheral intravenous catheter infection in hospitalized patients: A prospective study of 3165 patients. *Am J Infect Control* 2009; 37:683-6.
48. Giménez Pérez M. Systematic withdrawal of peripheral vein catheters: does it salvage lives or increase costs?. *Med Clin* 2012; 139:203-5.
49. Hasselberg D, Ivarsson B, Andersson R, Tingstedt B. The handling of peripheral venous catheters--from non-compliance to evidence-based needs. *J Clin Nurs* 2010; 19:3358-563.
50. Juvé ME, Carbonell MD, Soldevila RM, Campa I, Juárez M. Mantenimiento de catéteres venosos periféricos durante más de 4 días. En busca de la mejor evidencia. *Enf Clin* 2003; 13:208-16.
51. Do Rego Furtado LC. Maintenance of peripheral venous access and its impact on the development of phlebitis: a survey of 186 catheters in a general surgery department in Portugal. *J Infus Nurs* 2011; 34:382-90.
52. Bertolino G, Pitassi A, Tinelli C, Staniscia A, Guglielmana B, Scudeller L, et al. Intermittent flushing with heparin versus saline for maintenance of peripheral intravenous catheters in a medical department: a pragmatic cluster-randomized controlled study. *Worldviews Evid Based Nurs* 2012; 9:221-6.
53. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32:2014-2020
54. Lederle FA, Parenti CM, Berskow LC, Ellingson KJ. The idle intravenous catheter. *Ann Intern Med* 1992; 116:737-8.
55. Parenti CM, Lederle FA, Impola CL, Peterson LR. Reduction of unnecessary intravenous catheter use. Internal medicine house staff participate in a successful quality improvement project. *Arch Intern Med* 1994; 154:1829-32.
56. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:231-8.
57. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:S3-40.
58. Yébenes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin* 2003; 121:238.
59. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microb Infect* 2002; 8:265-74.
60. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Pahissa A, Crespo E, Almirante B, Martínez Vázquez JM. Value of differential quantitative blood cultures in diagnosis of catheter related sepsis. *Eur J Clin Microbiol* 1992; 11:403-7.
61. Blot F, Schmidt E, Nitemberg G, Tancredo C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of Central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-9.
62. Aygun G, Yasar H, Yilmaz M, Karasahin K, Dikmen Y, Polat E, et al. The value of gram staining of catheter segments for rapid detection of peripheral venous catheter infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54:165-7.
63. Reigades E, Rodríguez-Crèixems M, Sánchez-Carrillo C, Martín-Rabadán P, Bouza E. Uncommon aetiological agents of catheter-related bloodstream infections. *Epidemiol Infect* 2015; 143:741-4.
64. Stuart RL, Cameron DR, Scout C, Kotsanas D, Grayson ML, Korman TM, et al. Peripheral intravenous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia: more than 5 years of prospective data from two tertiary health services. *Med J Aus* 2013; 198:551-3.
65. Trinh TT, Chan PA, Edwards O, Hollenbeck B, Huang B, Burdick N, et al. Peripheral venous catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:579-83.
66. Almirante B, Limón E, Freixas N, Gudiol F, Vincat Program. Laboratory-based surveillance of hospital-acquired catheter-related bloodstream infections in Catalonia. Results of the Vincat Program (2007-2010). *Enf Infecc Microbiol Clin* 2012; Suppl 3:13-9.
67. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing and institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
68. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:22.e1-22.e23.
69. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:304-11.
70. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza B, Cercenado E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(9):625.e1-625.e23.
71. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletie M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:111-30.
72. Fowler VC, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for haematogenous complications of intravascular catheters-associated *S. aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:95-103.
73. Sanchez KT, Obeid KM, Szpunar S, Fakh MG, Khatib R. Delayed peripheral venous catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: onset \geq 24 hours after catheter removal. *Scand J Infect Dis* 2012; 44:551-4.
74. Yoo S, Ha M, Choi D, Pai H. Effectiveness of surveillance of central catheter-related bloodstream infection in an ICU in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:433-6.

75. Warren DK, Zack JE, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a non-teaching community medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1959–63.
76. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1612–8.
77. Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:662–9.
78. Higuera F, Rosenthal VD, Duarte P, Ruiz J, Franco G, Safdar N. The effect of process control on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infections and mortality in intensive care units in Mexico. *Crit Care Med* 2005; 33:2022–7.
79. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:59–64.
80. Coopersmith CM, Zack JE, Ward MR, et al. The impact of bedside behavior on catheter-related bacteremia in the intensive care unit. *Arch Surg* 2004; 139:131–6.
81. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132:641–8.
82. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355:1864–68.
83. Lolom I, Deblangy C, Capelle A, Guerinot W, Bouvet E, Barry B, et al. Effect of a long-term quality improvement program on the risk of infection related peripheral venous catheters. *Presse Med* 2009; 38:34–42.
84. Boy S, Aggarwal I, Davey P, Logan M, Nathwani D. Peripheral intravenous catheters: the road to quality improvement and safer patient care. *J Hosp. Infect* 2011; 77:37–41.
85. Frigerio S, Di Giulio P, Gregori D, Gavetti D, Ballali S, Bagnato S, et al. Managing peripheral venous catheters: an investigation on the efficacy of a strategy for the implementation of evidence-based guidelines. *J Eval Clin Pract* 2012; 18:414–9.
86. Soifer NE, Borzak S, Edin BR, Weinstein RA. Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1998; 158:473–7.
87. Vidal E, Capdevila JA, Sauca G, Force L, Floriach N, Usas M, et al. Reducción de la tasa de bacteriemia asociada a catéter venoso periférico después de aplicar un programa de prevención. Abstract presentado en el XV Congreso SEIMC. Bilbao 2012



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

