

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

Número 5

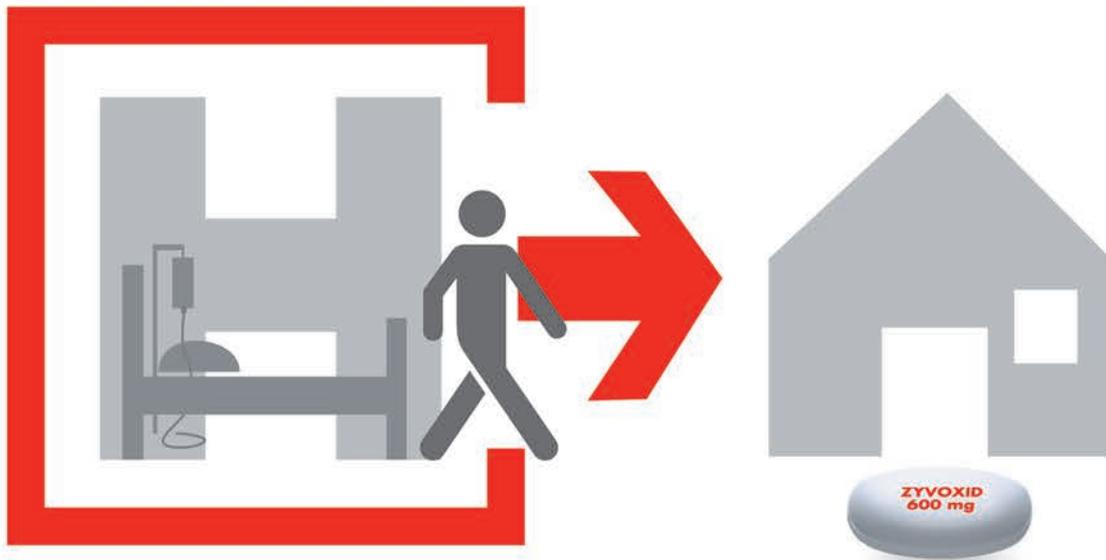
Octubre 2016

Páginas: 239-287



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 reconstituida (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, antidepressivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₂, de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dóbutamina), petidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituida 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 carnuba (E903), Tinta roja, Óxido de hierro rojo (E172). *Granulado para suspensión oral:* Sacarosa, Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Carboximetilcelulosa sódica (E551), Aspartamo (E951), Silice coloidal anhidra (E551), Citrato de sodio (E331), Goma de xantán (E415), Benzoato de sodio (E211), Ácido cítrico anhidrido (E330), Cloruro de sodio, Edulcorantes (fructosa, maltodextrina, glicirrizinato monomacónico, sorbitol), Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetato, alfa tocoferoles acetilado, aldehído anisico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalcatona, 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 una cuchara de medición de 2.5 / 5 ml. *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: * 5 ó 10. *Solución para perfusión:* Bolsas de perfusión intravenosa de uso único, listas para usar, sin látex, multicapa (capa interna: copolímero de etileno propileno y copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa media: copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa externa: copoliéster) selladas, con una cubierta externa de aluminio laminado. La bolsa contiene 300 ml de solución y se presenta en una caja. Cada caja contiene 1*, 2**, 5, 10, 20 ó 25 bolsas de perfusión intravenosa. *Nota:* Las cajas anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: * 5, 10 ó 20 y * 3, 6 ó 10. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Instrucciones de uso y manipulación:** *Comprimidos recubiertos con película:* Ninguna especial. *Granulado para suspensión oral:* Despegar el granulado y reconstituir utilizando 123 ml de agua en dos alícuotas aproximadamente iguales para obtener 150 ml de suspensión oral. La suspensión debe agitarse vigorosamente entre cada adición de agua. Antes de usar, invertir suavemente el frasco varias veces. No agitar. *Solución para perfusión:* Sólo para un único uso. Retirar el envoltorio externo solamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 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

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 5
Octubre 2016

Revisión	El microbiólogo clínico ante los cambios taxonómicos en el género <i>Clostridium</i> 239 José Elías García-Sánchez, Enrique García-Sánchez, María García-Moro
Originales	Sobre los métodos microbiológicos para la detección de la resistencia a oxacilina en <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos 244 Miguel Fajardo, Rocío Hidalgo, Jorge Gaitán, Rosa Sánchez-Silos, Paloma Martín-Cordero
	Características demográficas, quimioprofilaxis antimalárica e inmunoprofilaxis en 6.783 viajeros internacionales atendidos en una unidad monográfica 249 Nieves Jaén-Sánchez, Laura Suárez-Hormiga, Cristina Carranza-Rodríguez, Michele Hernández-Cabrera, Elena Pisos-Álamo, Lourdes García-Reina, José Luis Pérez-Arellano
	Actividad comparativa <i>in vitro</i> entre linezolid y tedizolid frente a aislados clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina y aislados resistentes también a linezolid 255 Marina Peñuelas, Francisco Javier Candel, Clara Lejarraga, Laura López-González, Jose Manuel Viñuela-Prieto, Diego López de Mendoza
	Uso de ertapenem en la neumonía adquirida en la comunidad en la práctica clínica diaria: estudio de cohortes pareadas 259 Dolores Sousa, José María Bravo-Ferrer, Teresa Seoane-Pillado, Patricia Vázquez-Rodríguez, Lucía Ramos-Merino, José María Gutiérrez-Urbón, Salvador Pita, Pedro Llinares
Original breve	Correlación entre el sistema de MALDI-TOF Vitek-MS™ y los métodos convencionales de identificación de bacterias causantes de infección gastrointestinal 265 Carlos Ruiz de Alegria-Puig, Amaia Aguirre-Quiñonero, Jesús Agüero-Balbín, M ^a Pia Roiz-Mesones, Luis Martínez-Martínez
	Prevalencia y distribución del genotipo D del virus de la hepatitis B en Galicia (noroeste de España): influencia de la edad, el sexo y la procedencia 269 José Javier Costa, Javier Rodríguez, Javier Alba, Isidro Rivadulla, María Luisa Pérez-del-Molino, Antonio Aguilera
	Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva 273 José M ^a Barbero, Eduardo Montero, Alfonso Vallés, Miguel Ángel Plasencia, Juan Romanyk, Joaquín López
Cartas al Director	Sellado rotatorio del catéter vascular e instilaciones vesicales con anfotericina B liposomal para erradicar <i>Candida parapsilosis</i> 278 Estela Val-Jordán, Luis Manuel Claraco-Vega, Antonio Rezusta-López, Rafael Huarte-Lacunza

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volumen 29
Número 5
Octubre 2016

-
- Epigastralgia y vómitos en paciente con espondilitis anquilosante** 280
José Luis Serrano-Martínez, María Redondo-Orts, Natalia Zambudio-Carroll, Juan Pasquau-Liaño
- Absceso transdiafragmático por *Citrobacter freundii* como complicación tardía de colecistectomía laparoscópica** 283
Sandra Scarleth Mendoza Lizardo, Juan Emilio Losa García, Leonor Moreno Nuñez
- Parotiditis bacteriana aguda por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en una paciente nonagenaria institucionalizada** 286
Inés Poveda-Montoyo, Carlos Martorell-Llobregat, Javier Coy-Coy, José M. Ramos-Rincón
-

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 29
Number 5
October 2016

Review	The clinical microbiologist before the taxonomic changes in the genus <i>Clostridium</i> 239 José Elías García-Sánchez, Enrique García-Sánchez, María García-Moro
Originals	About microbiological methods for detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci 244 Miguel Fajardo, Rocío Hidalgo, Jorge Gaitán, Rosa Sánchez-Silos, Paloma Martín-Cordero
	Demographic characteristics, malaria chemoprophylaxis and vaccination in 6,783 international travelers attended in a specialized unit 249 Nieves Jaén-Sánchez, Laura Suárez-Hormiga, Cristina Carranza-Rodríguez, Michele Hernández-Cabrera, Elena Pisos-Álamo, Lourdes García-Reina, José Luis Pérez-Arellano
	Activity of linezolid and tedizolid against clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin and linezolid resistant <i>Staphylococcus aureus</i>: an <i>in vitro</i> comparison 255 Marina Peñuelas, Francisco Javier Candel, Clara Lejarraga, Laura López-González, Jose Manuel Viñuela-Prieto, Diego López de Mendoza
	The use of ertapenem for the treatment of community-acquired pneumonia in routine hospital practice: a matched cohort study 259 Dolores Sousa, José María Bravo-Ferrer, Teresa Seoane-Pillado, Patricia Vázquez-Rodríguez, Lucía Ramos-Merino, José María Gutiérrez-Urbón, Salvador Pita, Pedro Llinares
Brief Reports	Correlation between MALDI-TOF Vitek-MS™ system and conventional identification methods of gastrointestinal infection causing bacteria 265 Carlos Ruiz de Alegría-Puig, Amaia Aguirre-Quiñonero, Jesús Agüero-Balbín, M ^a Pia Roiz-Mesones, Luis Martínez-Martínez
	Prevalence and distribution of hepatitis B virus genotype D in Galicia (northwest of Spain): influence of age, sex and origin 269 José Javier Costa, Javier Rodríguez, Javier Alba, Isidro Rivadulla, María Luisa Pérez-del-Molino, Antonio Aguilera
	Prosthetic joint infection in patients with hip fracture. Differences from infection of elective prosthesis 273 José M ^a Barbero, Eduardo Montero, Alfonso Vallés, Miguel Ángel Plasencia, Juan Romanyk, Joaquín López
Letters to the editor	Catheter lock therapy and bladder instillations with liposomal amphotericin B to eradicate <i>Candida parapsilosis</i> 278 Estela Val-Jordán, Luis Manuel Claraco-Vega, Antonio Rezusta-López, Rafael Huarte-Lacunza

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 29
Number 5
October 2016

-
- Epigastric pain and vomiting in a patient with ankylosing spondylitis** 280
José Luis Serrano-Martínez, María Redondo-Orts, Natalia Zambudio-Carroll, Juan Pasquau-Liaño
- Transdiaphragmatic abscess by *Citrobacter freundii* as a late complication of a laparoscopic cholecystectomy** 283
Sandra Scarleth Mendoza Lizardo, Juan Emilio Losa García, Leonor Moreno Nuñez
- Acute bacterial parotitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an institutionalized nonagenarian patient** 286
Inés Poveda-Montoyo, Carlos Martorell-Llobregat, Javier Coy-Coy, José M. Ramos-Rincón
-

DIFICLIR[™]
fidaxomicina

Trate la infección por *C. difficile*...



... y libere a su paciente de un mayor riesgo
de recurrencias*¹

* Análisis conjunto de los estudios de Fase III, 003 y 004, por ITTm. La tasa de recurrencia para DIFICLIR[™] fue significativamente menor comparada con vancomicina (14,14% vs. 26,02% respectivamente; $p < 0,001$).

1. DIFICLIR[™] EMA Public Assessment Report 2011.

 **astellas**
Leading Light for Life

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Comprimidos con forma de cápsula de 14mm, de color blanco a blanquecino, con "FDX" grabado en un lado y "200" en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (una vez cada 12 horas) durante 10 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fidaxomicina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

DIFICLIR es para administración por vía oral. DIFICLIR puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con DIFICLIR tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas. Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad notificaron antecedentes de alergia a macrólidos. Fidaxomicina se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a macrólidos. Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital. No existen datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido al riesgo de una mayor absorción y al riesgo potencial de reacciones adversas sistémicas. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de fidaxomicina en voluntarios sanos provocó un aumento de la C_{max} y el AUC de fidaxomicina de 4 veces y 2 veces respectivamente, y un aumento de la C_{max} y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces respectivamente. Como no está clara la relevancia clínica de este aumento de la exposición, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver sección 4.4).

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. Fidaxomicina (200 mg dos veces al día) tuvo un efecto reducido pero no clínicamente relevante sobre la exposición a la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán.

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el AUC_{inf} de rosuvastatina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de fidaxomicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de DIFICLIR durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fidaxomicina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Aunque no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a fidaxomicina es baja, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con DIFICLIR tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Fidaxomicina no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIFICLIR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son vómitos, náuseas y estreñimiento.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas a la administración de fidaxomicina dos veces al día en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, notificadas en al menos dos pacientes, presentadas según el sistema de clasificación por órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		erupción, prurito	reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, estreñimiento	distensión abdominal, flatulencias, sequedad de boca	
Trastornos hepatobiliares		aumento de la alanina aminotransferasa	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante la poscomercialización se han notificado reacciones agudas de hipersensibilidad, tales como angioedema y disnea (ver sección 4.3 y 4.4).

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.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas debido a sobredosis aguda durante los estudios clínicos o en los datos poscomercialización. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de reacciones adversas, y se recomiendan medidas generales de soporte.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (de maíz), hidroxipropil celulosa, butil hidroxitolueno, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco, polietilenglicol, lecitina (de soja).

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Período de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters alu/alu unidosos precortados de 100x1 comprimido recubierto con película.

Blisters alu/alu unidosos precortados de 20x1 comprimido recubierto con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

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/1/11/733/003-004

8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011

Fecha de la última renovación: 22/agosto/2016

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2016

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Dificlir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blísters unidosos precortados). PVL: 1.500 €. PVP: 1.555,91 €. PVP. IVA: 1.618,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. 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/>.

Revisión

José Elías García-Sánchez^{1,2,3,4}
Enrique García-Sánchez^{2,3,4}
María García-Moro⁵

El microbiólogo clínico ante los cambios taxonómicos en el género *Clostridium*

¹Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

²Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Universidad de Salamanca, España.

³Instituto de investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), España.

⁴Instituto Universitario de Ciencias de la Educación (IUCE). Universidad de Salamanca España.

⁵Facultad Farmacia. Universidad de Salamanca, España.

RESUMEN

Las especies incluidas en el género *Clostridium* son muy heterogéneas, tanto que desde un punto de vista fenotípico como filogenético. Los avances en la taxonomía polifásica y en particular en la filogenia están permitiendo resolver esta disfunción reclasificando a numerosas especies en otros géneros, aunque aún resta trabajo por hacer. Los cambios en las denominaciones genéricas son algo normal en taxonomía pero puede convertirse en un problema cuando afectan a especies con gran impacto clínico conocidas desde hace muchos años como es el caso de algunas especies tradicionales del género *Clostridium*. Tras conocerlos los microbiólogos clínicos, en cuyo quehacer la taxonomía es fundamental, deben valorar que está antes, la comunicación con los profesionales de la salud o la filogenia y valorar que quizás haya posibilidades de combinar ambos hechos. Este artículo revisa alguno de los cambios taxonómicos acaecidos en especies conocidas del género *Clostridium*, que genéticamente no pertenecen a este género, que pueden tener interés en clínica y evalúa, en lo posible, su trascendencia en la comunicación científica y sanitaria.

Palabras clave: Filogenia; nuevos géneros; Microbiología Clínica; *Clostridium*, *Peptoclostridium difficile*, *Clostridioides difficile*.

The clinical microbiologist before the taxonomic changes in the genus *Clostridium*

ABSTRACT

The various species included in the genus *Clostridium* are very heterogeneous, both from a phenotypic and a phylogenetic

point of view. The advances in polyphasic taxonomy, particularly in phylogeny, are allowing to resolve this dysfunction reclassifying several species in other genres, although there is still work to be done. Changes in generic denominations are quite normal in taxonomy, but can turn into a problem when they affect species with strong clinical impact and that have been recognised for a long time, as in the case of some traditional *Clostridium* species. After knowing these changes clinical microbiologists, in whose work taxonomy is an essential tool, should evaluate what matters most, if the communication with other health professionals or the phylogeny, and think about the possibility of combining both things. This paper reviews some of the taxonomic changes that have took place in well-known *Clostridium* species that can be clinically interesting and evaluates, as far as possible, their significance in the scientific and medical communication.

Keywords: Phylogeny, new genres; Clinical Microbiology; *Clostridium*, *Peptoclostridium difficile*, *Clostridioides difficile*.

INTRODUCCIÓN

Los miembros del género *Clostridium* son bacilos grampositivos esporulados y anaerobios. Estas características no ocultan que, desde hace años, se sepa que desde un punto de vista genético muchas de sus numerosas especies son lo suficientemente heterogéneas como para tener que ser situadas en otros géneros, que además mantienen relaciones filogenéticas con otras especies fenotípicamente alejadas¹⁻³.

Los avances en la metodología y en las tecnologías empleadas para los estudios taxonómicos han permitido la propuesta de nuevos géneros⁴ y la inclusión en ellos de nuevas y de conocidas especies.

Este hecho no tendría mayor importancia si afectara tan solo a especies de interés exclusivamente microbiológico pero la cuestión cambia cuando se tocan especies que tienen un gran interés clínico.

Correspondencia:
José Elías García-Sánchez
Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España
E-mail: joegas1@gmail.com

En el momento actual los profesionales de la salud, microbiólogos, infectólogos, otros clínicos, etc. hablamos de *Stenotrophomonas maltophilia*, nadie emplea los términos de *Xanthomonas maltophilia* y mucho menos el de *Pseudomonas maltophilia* que se han utilizado en el pasado.

No ha tenido tanta aceptación el género *Chlamydophila*⁵ y las especies en él incluidas. Desde su descripción y aprobación han convivido, en la literatura científica, *Chlamydophila pneumoniae* con *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydophila psittaci* con *Chlamydia psittaci*. Esta resistencia al cambio se ha confirmado que tiene una base genética⁶ y el Subcommittee on the taxonomy of the *Chlamydiae* recomienda el uso de un solo género, *Chlamydia*^{7,8}.

Un poco distinto ha sido el camino de las cuatro especies del género *Shigella* que están íntimamente relacionadas, desde un punto de vista genético, con *Escherichia coli* y que nunca nadie pensó en llamarlas *E. coli*. Estudios genéticos recientes sugieren que esta decisión fue acertada pues aunque pertenecen al género *Escherichia* no son clones de *E. coli*⁹.

Estos ejemplos, entre otros posibles, pueden ayudar a utilizar los avances taxonómicos que se han producido y se van a producir en un futuro y a su aplicación en la comunicación clínica dentro del *tótom revolúto* que existe en las especies incluidas en el género *Clostridium* y que en los últimos años han sido transferidas a otros géneros.

NUEVOS GÉNEROS PARA *CLOSTRIDIUM* SPP. DE INTERÉS CLÍNICO, UN POCO DE HISTORIA

Ya en 1994 Collins et al., por la secuenciación del ARNr 16S y por el análisis de las propiedades fenotípicas, vieron la incoherencia filogenética del género *Clostridium*. Definieron 19 "clusters" (grupo o racimo genético en un dendograma) y crearon 5 nuevos géneros: *Caloramator*, *Filifactor*, *Moorella*, *Oxobacter* y *Oxalophagus*. Estos resultados se publicaron en el International Journal of Systematic Bacteriology por lo que estos géneros automáticamente fueron aceptados. Su reconocimiento no supuso ningún problema para los microbiólogos clínicos pues no incluían especies de interés médico. La aportación de estos autores fue ingente y dejaba abierta la puerta para asignar géneros a esos 19 "clusters". Tan solo en el "cluster" I estarían los clostridios verdaderos, en los cuales, además, no sólo estarían incluidas especies del género *Clostridium*. La mayor parte de las especies patógenas se encontrarían en los "clusters" I, XI y XIVa1.

El uso de marcadores proteicos por parte de Gupta y Gao en 2009 confirmó lo que los análisis filogenéticos marcaban, que el género *Clostridium* debería restringirse al "cluster" I de Collins et al.¹⁰.

Carrier et al., en 2010, definieron, dentro del "cluster" IV, el género *Flavonifractor* en el que están, hasta el momento, especies de escasa importancia clínica¹¹.

En base al ARNr 16S y las secuencias de la proteína ribosomales, Yutin y Galperin, en 2013, propusieron como una

solución provisional asignar 78 especies a seis nuevos géneros: *Erysipelatoclostridium*, *Lachnoclostridium*, *Peptoclostridium*, *Ruminiclostridium*, *Gottschalkia* y *Tyzzera*¹². En los tres primeros hay especies de interés clínico. Como sus aportaciones no fueron publicadas en el International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology no fueron inmediatamente validadas y aún están pendientes de este trámite, su inclusión en las Approved Lists of Bacterial Names publicadas en el International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.

En 2014, Gerritsen et al. crearon cuatro géneros para situar cinco especies conocidas de *Clostridium*¹³, uno de ellos *Terrisporobacter* incluye algunas que tienen interés en clínica. Este mismo año fue definido el género *Hungatella*¹⁴.

El año 2015, tras la publicación de Lawson y Raine, marcó la aceptación taxonómica de que el género *Clostridium* (*Clostridium sensu stricto*) solo debe englobar a las especies del "cluster" I de Collins et al. Además, Lawson y Raine recomendaron crear el género *Hathewayia* para las especies proteolíticas del grupo II¹⁵.

En 2016, Sasi Jyothsna et al. han propuesto la creación de los géneros *Paraclostridium* y *Paeniclostridium* en los cuales encuentran acomodo algunas especies que se han aislado de infecciones humanas¹⁶.

En 2016, Lawson et al. han creado el género *Clostridioides* y propuesto transferir a él a *Clostridium difficile*¹⁷ que anteriormente se había situado en el género *Peptoclostridium*¹⁴.

SEPARANDO Y REPARTIENDO ESPECIES DE INTERÉS CLÍNICO EN EL VIEJO GÉNERO *CLOSTRIDIUM* Y EN LOS NUEVOS GÉNEROS (TABLA 1)

El género *Clostridium* quedaría restringido al grupo I de Collins et al.¹⁵. Dentro de él siguen estando la especie tipo, *Clostridium butyricum*, muchas de las especies que tradicionalmente han tenido importancia clínica, como los grupos I, II y III de *Clostridium botulinum* y sus tipos, *Clostridium novyi*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum* y *Clostridium tetani*, y otras de menor interés médico o incluso puntual como *Clostridium argentinense*, *Clostridium baratti*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium chauvoei*, *Clostridium disporicum*, *Clostridium fallax*, *Clostridium neonatale*, *Clostridium paraputrificum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Clostridium ventriculi* [basónimo: *Sarcina ventriculi*]^{1,15,18}.

El género *Clostridioides*, aún no está oficialmente admitido, está incluido en el Cluster XI de Collins et al. y pertenece a la familia *Peptostreptococcaceae*, englobada en el orden de los *Clostridiales*. Su nombre significa similar a *Clostridium*, el griego eidos (εἶδος) significa forma, aspecto. La especie tipo es *Clostridioides difficile* (basónimo: *Clostridium difficile*)¹⁷. Los autores sugieren este nombre en lugar de *Peptoclostridium difficile*¹⁴ propuesto anteriormente para evitar problemas de aceptación y comunicación que tendrían consecuencias comerciales, clínicas y microbiológicas¹⁷.

El género *Erysipelatoclostridium*¹², que aún no está oficialmente admitido, se corresponde con el "Cluster" XVIII de Collins et al., investigadores que ya habían señalado que debería constituir un género aparte¹. Debe su nombre a que pertenecen al orden *Erysipelotrichales* y a familia *Erysipelotrichaceae*, no al *Clostridiales* y *Clostridiaceae*¹². La especie tipo es "*Erysipelatoclostridium ramosum*" (basónimo: *Clostridium ramosum*)¹² que tiene interés clínico^{19,20}. En este género debería, probablemente, incluirse *Clostridium innocuum*¹² del que al menos hay 17 infecciones comunicadas en humanos²¹.

El género *Flavonifractor* pertenece al "cluster" IV y debe su nombre a la capacidad de romper las flavonas. Pertenecen al orden de los *Clostridiales*. Comprende una sola especie *Flavonifractor plautii* que engloba tanto a *Eubacterium plautii* como a *Clostridium orbiscindens* y que produce infecciones humanas raramente¹¹.

El género *Hathewayia* toma su nombre del microbiólogo americano Charles L. Hatheway por sus contribuciones al conocimiento de los clostridios patógenos. Pertenecen al "cluster" II, al orden de los *Clostridiales* y a la familia *Clostridiaceae*. Incluye a *Hathewayia histolytica* (basónimo: *Clostridium histolyticum*^{22,23}), la especie tipo, y *Hathewayia limosa* (basónimo: *Clostridium limosum*)¹⁵. La primera tiene una cierta importancia clínica¹⁶ mientras que de la segunda solo hay comunicaciones puntuales¹⁸.

El género *Hungatella* honra al anaerobista R. E. Hungate y pertenece al "cluster" XIVa. Pertenecen a la familia *Clostridiaceae* y al orden *Clostridiales*. La especie tipo es *Hungatella hathewayi* (basónimo: *Clostridium hathewayi*)¹⁴ que se ha aislado casualmente, especialmente de bacteriemias²⁴.

El género *Lachnoclostridium*, que aún no está oficialmente admitido, se corresponde con el "Cluster" XIVa de Collins et al. Debe su nombre a que son clostridios que pertenecen a la familia *Lachnospiraceae*, no a la *Clostridiaceae*, pero sí al orden *Clostridiales*. La especie tipo es *Lachnoclostridium phytofermentans* (basónimo: *Clostridium phytofermentans*)¹². El NCBI - Taxonomy²⁵ incluye una serie de especies de clostridios que se aíslan poco frecuentemente de infecciones o muestras humanas: *Clostridium aldenense*, *Clostridium amygdalinum*²⁶, *Clostridium boltea*²⁷, *Clostridium celerecrescens*²⁸, *Clostridium citroniae*²⁶, *Clostridium clostridioforme*²⁹ y *Clostridium symbiosum*³⁰.

El género *Paeniclostridium*, nombre muy descriptivo pues el prefijo latino *paene-* significa "casi". Incluye a *Paeniclostridium sordellii* (basónimo: *Clostridium sordellii*)¹⁶ que es una especie de claro interés clínico humano³¹. Está incluido en el "cluster" XI de Collins et al. como las especies de los géneros *Paraclostridium* y *Peptoclostridium* con los que muestra una relación genéticamente íntima¹, aunque lo suficientemente divergente como para constituir otro género¹⁶.

Al género *Paraclostridium* se le ha asignado un nombre esclarecedor pues viene de griego "*para*", que significa "*al lado de*". Incluye a *Paraclostridium bifermentans* (basónimo: *Clostridium bifermentans*) su especie tipo¹⁶, una especie conocida hace más de un siglo y que con relativa frecuencia se ha relacionado con infecciones humanas³².

Tabla 1 Cambios taxonómicos recientes en clostridios de interés en infecciones humanas.

Nombre actual	Nombre anterior
" <i>Clostridioides difficile</i> " ^{a,b}	<i>Clostridium difficile</i>
" <i>Erysipelatoclostridium ramosum</i> "	<i>Clostridium ramosum</i>
<i>Flavonifractor plautii</i>	<i>Clostridium orbiscindens</i>
<i>Hathewayia histolytica</i>	<i>Clostridium histolyticum</i>
<i>Hathewayia limosa</i>	<i>Clostridium limosum</i>
<i>Hungatella hathewayi</i>	<i>Clostridium hathewayi</i>
<i>Paeniclostridium sordellii</i>	<i>Clostridium sordellii</i>
<i>Paraclostridium bifermentans</i>	<i>Clostridium bifermentans</i>
" <i>Peptoclostridium difficile</i> " ^b	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Terrisporobacter glycolicus</i>	<i>Clostridium glycolicum</i>

^aLas especies y géneros no publicadas en el International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology no están validadas y se consideran "candidatus" y se escriben entre comillas

^bEn este momento hay dos propuestas para *Clostridium difficile*

El género *Peptoclostridium*, que aún no está oficialmente admitido, está incluido en el "Cluster" XI de Collins et al. Debe su nombre a que son clostridios que pertenecen a la familia *Peptostreptococcaceae*, que está englobada en el orden de los *Clostridiales*. La especie tipo es *Peptoclostridium difficile* (basónimo: *Clostridium difficile*)¹².

El género *Terrisporobacter* (bacteria esporulada que se encuentra en la tierra). Pertenecen a la familia *Peptostreptococcaceae*, que está incluida en el orden de los *Clostridiales*. Tiene como especie tipo a *Terrisporobacter glycolicus* (basónimo: *Clostridium glycolicum*)¹³ de la que existen comunicaciones puntuales de diferente tipo de infecciones en humanos³³. Otra especie de este género, aún no validada, *Terrisporobacter othiniensis* se ha aislado de un hemocultivo³⁴.

COMENTARIOS

Aunque los cambios taxonómicos que afectan a especies del género *Clostridium* en razón a la filogenia han sido numerosos seguramente no tendrán mayor trascendencia a la hora de la comunicación sanitaria porque afectan a especies con una implicación clínica reducida y en gran parte desconocida con la excepción de *Clostridium difficile*. De esta especie se publican un sinfín de artículos al año y no será fácil que algo definido por la genética se asuma en la comunicación. De momento *Peptoclostridium difficile* y *Clostridioides difficile* son denominaciones no validadas, "Candidatus", pero es presumible que una de ellas, tarde o temprano, lo será, dado que desde 1994 se sabía que las bacterias que conforman estas especies no pertenecía al "cluster" I. Si se acepta el nombre *Clostridioides difficile* su uso será complicado pero posible, su escritura y fonética se aproximan a *Clostridium difficile* y sus formas con-

traídas *C. difficile* o *Clost. difficile* son idénticas. Si se oficializa de *Peptoclostridium difficile*, denominación anterior, será difícil su generalización, un punto que puede ayudar a la utilización de esta nueva denominación es la inclusión en el nombre genérico del sufijo *-clostridium*, en caso contrario siempre se podrá recurrir a *Peptoclostridium (Clostridium) difficile*.

El *Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* aclarará dudas y el tiempo dirá si lo que proponga acaba o no utilizándose.

BIBLIOGRAFÍA

- Collins MD, Lawson PA, Willems A, Cordoba JJ, Fernandez-Garayzabal J, Garcia P, et al. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *Int J Syst Bacteriol.* 1994; 44:812–826.
- Stackebrandt E, Kramer I, Swiderski J, Hippe H. Phylogenetic basis for a taxonomic dissection of the genus *Clostridium*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;24:253–8.
- Finegold SM, Song Y, Liu, C. Taxonomy-General comments and update on taxonomy of clostridia and anaerobic cocci. *Anaerobe* 2002; 8:283–285.
- Stackebrandt E. The Family *Clostridiaceae*, Other Genera. In: Rosenberg, E DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editors. *The Prokaryotes Firmicutes and Tenericutes*. 4th ed. Berlin; Springer-Verlag; 2014. p. 67–73.
- Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol.* 1999;49:415–40.
- Sachse K, Bavoil PM, Kaltenboeck B, Stephens RS, Kuo CC, Rosselló-Móra R, et al. Emendation of the family *Chlamydiaceae*: proposal of a single genus, *Chlamydia*, to include all currently recognized species. *Syst Appl Microbiol.* 2015;38:99–103.
- Greub G. International Committee on Systematics of Prokaryotes Subcommittee on the taxonomy of the Chlamydiae. Minutes of the inaugural closed meeting, 21 March 2009, Little Rock, AR, USA. *Int J Syst Bacteriol.* 2010; 60:2691–3.
- Greub G. International Committee on Systematics of Prokaryotes Subcommittee on the taxonomy of the Chlamydiae. Minutes of the closed meeting, 21 June 2010, Hof bei Salzburg, Austria. *Int J Syst Bacteriol.* 2010; 60:2694.
- Zuo G, Xu Z, Hao B. *Shigella* strains are not clones of *Escherichia coli* but sister species in the genus *Escherichia*. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2013;11:61–5.
- Gupta RS, Gao B. Phylogenomic analyses of clostridia and identification of novel protein signatures that are specific to the genus *Clostridium sensu stricto* (cluster I). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009;59:285–94.
- Carlier JP, Bedora-Faure M, K'ouas G, Alauzet C, Mory F. Proposal to unify *Clostridium orbiscindens* Winter et al. 1991 and *Eubacterium plautii* (Séguin 1928) Hofstad and Aasjord 1982, with description of *Flavonifractor plautii* gen. nov., comb. nov., and reassignment of *Bacteroides capillosus* to *Pseudoflavonifractor capillosus* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60:1013–6.
- Yutin N, Galperin MY. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol.* 2013;15:2631–41.
- Gerritsen J, Fuentes S, Grievink W, van Niftrik L, Tindall BJ, Timmerman HM, et al. Characterization of *Romboutsia ilealis* gen. nov., sp. nov., isolated from the gastro-intestinal tract of a rat, and proposal for the reclassification of five closely related members of the genus *Clostridium* into the genera *Romboutsia* gen. nov., *Intestinibacter* gen. nov., *Terrisporobacter* gen. nov. and *Asaccharospora* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64:1600–16.
- Kaur S, Yawar M, Kumar PA, Suresh K. *Hungatella effluvii* gen. nov., sp. nov., an obligately anaerobic bacterium isolated from an effluent treatment plant, and reclassification of *Clostridium hathewayi* as *Hungatella hathewayi* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64:710–8.
- Lawson PA, Rainey FA. Proposal to restrict the genus *Clostridium* (Prazmowski) to *Clostridium butyricum* and related species. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015 Dec 7. doi: 10.1099/ijsem.0.000824.
- Sasi Jyothsna TS, Tushar L, Sasikala Ch, Ramana Ch V. *Paraclostridium benzoelyticum* gen. nov. sp. nov., isolated from marine sediment and reclassification of *Clostridium bifermentans* as *Paraclostridium bifermentans* comb. nov. Proposal of a new genus *Pae-niclostridium* gen. nov. to accommodate *Clostridium sordellii* and *Clostridium ghonii*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016. doi: 10.1099/ijsem.0.000874.
- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe.* 2016;40:95–99.
- Benamar S, Cassir N, La Scola B. Genome Sequence of a *Clostridium neonatale* Strain Isolated in a Canadian Neonatal Intensive Care Unit. *Genome Announc.* 2016;4. pii: e01431–15. doi: 10.1128/genomeA.01431–15.
- Forrester JD, Spain DA. *Clostridium ramosum* bacteremia: case report and literature review. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15:343–6.
- García-Jiménez A, Prim N, Crusi X, Benito N. Septic arthritis due to *Clostridium ramosum*. *Semin Arthritis Rheum.* 2015. pii: S0049-0172(15)00238–3. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.009.
- Mutoh Y, Hirai R, Tanimura A, Matono T, Morino E, Kutsuna S, et al. Osteomyelitis due to *Clostridium innocuum* in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and literature review. *Springerplus.* 2015;4:385. doi: 10.1186/s40064-015-1176-3. eCollection 201
- Durmaz B, Agel HE, Sönmez E, Türköz R, Aydın E. Infective endocarditis due to *Clostridium histolyticum*. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:561–3.
- Brook I. Clostridial infection in children. *J Med Microbiol.* 1995;42:78–82.
- Randazzo A, Kornreich A, Lissioir B. A *Clostridium hathewayi* isolate in blood culture of a patient with an acute appendicitis. *Anaerobe.* 2015;35:44–7.

25. *Lachnoclostridium*. NCBI – Taxonomy. [Consultado el 23 de marzo de 2016]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&tid=1506553&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>
26. García-Sánchez JE, José Fresnadillo M, García-Sánchez E. Nuevas bacterias anaerobias implicadas en enfermedades infecciosas humanas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:173-84.
27. Song Y, Liu C, Molitoris DR, Tomzynski TJ, Lawson PA, Collins MD, et al. *Clostridium bolteae* sp. nov., isolated from human sources. *Syst Appl Microbiol*. 2003;26:84-9.
28. Bouvet P, K'Ouas G, Le Coustumier A, Popoff MR. *Clostridium cerecrescens*, often misidentified as "*Clostridium clostridioforme* group," is involved in rare human infection cases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:299-302.
29. Ogah K, Sethi K, Karthik V. *Clostridium clostridioforme* liver abscess complicated by portal vein thrombosis in childhood. *J Med Microbiol*. 2012;61:297-9.
30. Toprak NU, Özcan ET, Pekin T, Yumuk PF, Soyletir G. Bacteraemia caused by *Clostridium symbiosum*: case report and review of the literature. *Indian J Med Microbiol*. 2014;32:92-4.
31. Bouvet P, Sautereau J, Le Coustumier A, Mory F, Bouchier C, Popoff MR. Foot infection by *Clostridium sordellii*: case report and review of 15 cases in France. *J Clin Microbiol*. 2015;53:1423-7.
32. Edagiz S, Lagace-Wiens P, Embil J, Karlowsky J, Walkty A. Empyema caused by *Clostridium bifermentans*: A case report. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26:105-7.
33. Jiang W, Abrar S, Romagnoli M, Carroll KC. *Clostridium glycolicum* wound infections: case reports and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1599-601.
34. Lund LC, Sydenham TV, Høgh SV, Skov M, Kemp M, Justesen US. Draft Genome Sequence of "*Terrisporobacter othiniensis*" Isolated from a Blood Culture from a Human Patient. *Genome Announc*. 2015;3. pii: e00042-15. doi: 10.1128/genomeA.00042-15.

Miguel Fajardo¹
Rocío Hidalgo¹
Jorge Gaitán²
Rosa Sánchez-Silos¹
Paloma Martín-Cordero¹

Sobre los métodos microbiológicos para la detección de la resistencia a oxacilina en *Staphylococcus coagulasa* negativos

¹Servicio de Microbiología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

²Sección de Microbiología. Hospital N^o Sra del Prado. Talavera de la Reina, Toledo.

RESUMEN

Introducción. Los *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) forman parte de la microbiota humana y están implicados en infecciones de materiales protésicos, dispositivos intravasculares o bacteriemias relacionadas con el catéter. Presentan mayor resistencia que *Staphylococcus aureus* frente a las diferentes familias de antimicrobianos, y existe un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes cuando se instaura un tratamiento inadecuado.

Material y métodos. Analizar los resultados obtenidos mediante diferentes técnicas comerciales: dos sistemas de microdilución automática en placa (MicroScan y Vitek2 Compact), aglutinación de la PBP2a con y sin inducción previa con disco de oxacilina de 1 µg, y detección del gen *mecA* mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, para realizar el diagnóstico de resistencia a meticilina en 170 aislados de SCN provenientes de hemocultivos.

Resultados. Se detectó la resistencia a meticilina en las 170 cepas mediante MicroScan, en 167 por Vitek 2 Compact, en 115 mediante PBP2a sin inducción con oxacilina de 1 µg y en 168 tras la inducción. Finalmente, se detectó la presencia del gen *mecA* en 167 cepas mediante amplificación de ácidos nucleicos.

Conclusiones. Es necesario realizar una inducción con oxacilina 1 µg antes de realizar la detección de PBP2a para evitar falsos negativos. Existe una gran variabilidad fenotípica en la expresión de la resistencia a meticilina en SCN.

Palabras clave: *Staphylococcus coagulasa* negativos, resistencia meticilina, métodos diagnósticos

About microbiological methods for detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci

ABSTRACT

Introduction. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) take part of the human skin and mucous membranes, but they are also involving in infections with the increasing use of prosthetic, in-dwelling devices or intravascular catheter-related bacteraemia. They are more resistance than *Staphylococcus aureus* against a wide range of antimicrobial agents, and it have been observed an increase in morbidity and mortality of patients with incorrect treatment.

Material and methods. To analyze the results obtained by different commercial techniques: two automatic microdilution systems (MicroScan and Vitek2 Compact), PBP2a agglutination test, with and without 1 µg oxacillin disk induction, and detection of *mecA* gene by nucleic acids amplification techniques, for the diagnosis of methicillin resistance staphylococci in 170 strains of CoNS isolated from blood cultures.

Results. One hundred and seventy methicillin resistance staphylococci were detected by MicroScan, 167 strains by Vitek 2 Compact, 115 strains were PBP2a positive without oxacillin induction and 168 after oxacillin induction. Finally, 167 strains were *mecA* gene positive detected by nucleic acids amplification techniques.

Conclusions. It is necessary to do oxacillin induction before PBP2a test to avoid false negatives. There are a great variability in the phenotypic expression of methicillin resistance in CoNS.

Keywords: Coagulase-negative staphylococci, methicillin resistance, diagnostic methods

Correspondencia:
Miguel Fajardo Olivares
Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
Ctra de Portugal s/n - 06080 Badajoz
Tfno: 690081624
E-mail: fajardo.olivares@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El género *Staphylococcus* pertenece a la familia *Micrococcaceae*, junto con *Micrococcus*, *Stomatococcus* y *Planococcus*. Actualmente están descritas más de 40 especies y subespecies de origen tanto humano como animal (tabla 1). Los *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) forman parte de la microbiota de la piel y mucosas, y están considerados como uno de los mayores gérmenes oportunistas en pacientes con materiales protésicos, dispositivos intravasculares, y bacteriemias relacionadas con el catéter, sobre todo en pacientes diabéticos, niños prematuros y grandes inmaduros, inmunodeprimidos y en pacientes con tratamientos quimioterápicos¹⁻⁴.

A la dificultad para diferenciar entre colonización e infección por SCN en los aislamientos de muestras clínicas, se suma el hecho de que presentan un elevado porcentaje de resistencia frente a diferentes familias de antimicrobianos⁵. Los antibióticos del grupo de los betalactámicos son el tratamiento de elección en cepas sensibles a meticilina. Sin embargo, existe una gran variedad fenotípica en cuanto a la producción o no de resistencia por diferentes mecanismos, siendo su detección más problemática y menos fiable que para *Staphylococcus aureus*^{6,7}. Además, existe un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes con tratamientos inadecuados frente a estos microorganismos.

Por estos motivos, se hace necesario asegurar la fiabilidad del antibiograma para todas las familias de antibióticos, y en especial para los betalactámicos, frente a los diferentes fenotipos de SCN.

El objetivo del estudio fue comparar los resultados obtenidos mediante diferentes métodos comerciales para detectar la resistencia a meticilina en distintas cepas de SCN.

Tabla 1			Taxonomía de los <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos.		
Especies frecuentemente asociadas con enfermedad			Subespecies	Hábitat natural	
<i>S. epidermidis</i>				Humanos, mamíferos domésticos	
<i>S. haemolyticus</i>				Humanos, primates	
<i>S. lugdunensis</i>				Humanos	
<i>S. saprophyticus</i>				Humanos, mamíferos	
Especies raramente asociadas con enfermedad			Subespecies	Hábitat natural	
<i>S. auricularis</i>				Humanos, primates	
<i>S. capitis</i>			capitis	Humanos	
<i>S. capitis</i>			ureolyticus	Humanos, primates	
<i>S. caprae</i>				Humanos, caprinos	
<i>S. carnosus</i>				Cárnicas y pescados	
<i>S. cohnii</i>			cohnii	Humanos	
<i>S. cohnii</i>			urealyticum	Humanos, primates	
<i>S. hominis</i>				Humanos	
<i>S. pasteurii</i>				Humanos, mamíferos	
<i>S. petrasii</i>				Humano	
<i>S. pettenkoferi</i>				Humano	
<i>S. pulverii</i>				Humanos, pollo	
<i>S. saccharolyticus</i>				Humanos	
<i>S. schleiferi</i>			schleiferi	Infecciones humanas	
<i>S. schleiferi</i>			coagulans	Perros	
<i>S. simulans</i>				Humanos, mamíferos	
<i>S. warneri</i>				Humanos, primates, mamíferos domésticos	
<i>S. xylosum</i>				Humanos, mamíferos, aves	

Tabla tomada de: Rupp ME⁵ y Kloos WE⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 170 cepas de diferentes especies de SCN provenientes de hemocultivos considerados clínicamente significativos. La identificación de especie y la sensibilidad a oxacilina se realizaron de forma estandarizada en el laboratorio mediante las pruebas bioquímicas y microdilución automática contenidas en los paneles PC 37 de MicroScan (Beckman Coulter). Este sistema es el que se emplea de forma sistemática en nuestro laboratorio.

Estas cepas se congelaron a -80°C para posteriormente estudiar la resistencia a betalactámicos mediante:

- Tarjeta de antibiograma GP para Vitek 2 Compact 15 (Bio-Merieux).
- Aglutinación en látex frente a la proteína PBP2a (Oxoid), sin y con inducción mediante disco de oxacilina de 1 µg en MH2 con 0.5 de McFarland.
- Medición del halo de sensibilidad mediante cefoxitina 30 µg en MH2 con 0.5 de McFarland.
- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs del inglés) mediante el kit GenomEra™ MRSA/SA Blood Culture, y procesado en el sistema Abacus, Alere para la detección del gen *mecA*.

En los casos en que fue necesario, se testó la producción de beta-lactamasa mediante disco de nitrocefina (Remel, UK) con procesamiento y lecturas a los 5 y 60 minutos, según las indicaciones del fabricante.

RESULTADOS

De las 170 cepas estudiadas, 123 (72%) fueron *Staphylococcus epidermidis*, 39 (23%) *Staphylococcus hominis*, 3 *Staphylococcus simulans*, 2 *Staphylococcus intermedius*, y un *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus saprophyticus* y

Tabla 2	Número (%) de SCN identificados como resistentes a meticilina según el método empleado.					
	Nº de cepas	MicroScan	PBP2a	PBP2a	Vitek GP	Detección gen <i>mecA</i>
		Sin oxacilina 1 µg		Con oxacilina 1 µg		
170	170 (100%)	115 (68%)	170 (100%)	168 (98%)	167 (98%)	

Tabla 3	Nº de cepas y porcentajes por especie de SCN sin aglutinación a la PBP2a antes y después de la inducción mediante oxacilina 1 µg.		
Especie de SCN	Nº de cepas	Nº de cepas PBP2a negativas sin inducción	Nº de cepas PBP2a negativas tras inducción
<i>S. epidermidis</i>	123	20 (36%)	1
<i>S. hominis</i>	39	29 (23%)	0
<i>S. simulans</i>	3	1 (2%)	0
<i>S. intermedius</i>	2	2 (3%)	0
<i>S. schleiferi</i>	1	1 (2%)	1
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (2%)	0
<i>S. cohnii</i>	1	1 (2%)	1

Staphylococcus cohnii. En la tabla 2 se observa el número de cepas, y sus porcentajes, identificadas como resistentes a meticilina por diferentes métodos comerciales. 53 de las 170 cepas no aglutinaban a la PBP2a sin inducción previa con oxacilina 1 µg. Tras la inducción seguían sin aglutinar dos cepas: un *S. epidermidis* y un *S. schleiferi* que además eran oxacilina resistente, cefoxitina sensible, y *mecA* y PBP2a negativas. Otra cepa, un *S. cohnii* era oxacilina y cefoxitina resistente, *mecA* y PBP2a negativa (tabla 3). La resistencia a oxacilina y cefoxitina sólo mostró discrepancia en las dos cepas anteriormente señaladas.

DISCUSIÓN

Los sistemas comerciales automatizados que se emplean en los laboratorios de microbiología clínica identifican las principales especies productoras de infecciones en humanos, estando limitados a la hora de identificar a nivel de especie y subespecie otros SCN. Para lograr una mayor identificación a nivel de especie, hoy día se emplean NAATs y espectrometría de masa. La identificación definitiva se realiza mediante tarjetas de ácidos nucleicos que incluyen DNA recombinante^{8,9} o por estudios de polimorfismo de ARN¹⁰, si bien estas últimas no se suelen emplear en los laboratorios de diagnóstico clínico.

S. epidermidis es el microorganismo más frecuentemente aislado en bacteriemias relacionadas con catéteres y otros materiales protésicos. *Staphylococcus lugdunensis* está considerado como el SCN más virulento, produciendo infecciones de gravedad similar a *S. aureus*. *Staphylococcus haemolyticus* suele tener una CMI elevada o resistente frente a glicopéptidos, lo que dificulta aún más instaurar tratamientos antibió-

ticos adecuados. *S. saprophyticus* causa infecciones no complicadas del tracto urinario por su capacidad de adhesión al epitelio vesical. Otros SCN se encuentran más raramente asociados a la producción de infecciones en humanos⁵.

En nuestro estudio, la segunda especie aislada con mayor frecuencia fue *S. hominis*. Aunque no sea uno de los SCN considerado como patógeno habitual, cada vez es más frecuente encontrarlo en muestras clínicas, como ocurre en el estudio de Mendoza et al.¹¹, que relacionan este microorganismo con la producción de bacteriemias relacionadas con el catéter, endocarditis y endoftalmítis, sobre todo en pacientes pediátricos e inmunodeprimidos.

Las infecciones por SCN están relacionadas con algunas características fisiopatológicas particulares: a) Están presentes en toda la superficie cutánea del cuerpo en cantidades variables, desde 10 a 10³ UFC/cm² en áreas más secas como son las extremidades, hasta 10³ a 10⁶ UFC/cm² en fosa nasal anterior, axilas, ingles o región perineal¹²; b) Los avances tecnológicos y la mayor supervivencia de pacientes graves hacen que se produzcan numerosas disrupciones de la barrera cutáneo mucosa, debido a la implantación de marcapasos, válvulas cardíacas, prótesis traumatológicas, catéteres, sondas, tratamientos quimioterápicos, etc, que aprovechan los microorganismos que colonizan esas regiones anatómicas; c) La habilidad de adherirse a biomateriales y producir biofilm, que impide el buen funcionamiento de los antimicrobianos y favorece la aparición de émbolos sépticos; d) La presencia de otros factores de virulencia como maduración extracelular del DNA, peptidoglicanos, ácidos poliglucosídicos y toxina delta, que modulan el sistema inmunológico del huésped, o de exoenzimas modificadoras de

ácidos grasos, lipasas, proteasas y elastasas, que producen destrucción de los tejidos del huésped, y los denominados "antibióticos", sustancias que interfieren en la normal colonización cutánea de la flora saprofítica⁵.

Por otro lado, las resistencias adquiridas frente a diferentes familias de antimicrobianos son más frecuentes que en *S. aureus* y otros cocos grampositivos, lo que limita ampliamente la capacidad para instaurar un tratamiento adecuado. Así, en dos estudios realizados en Estados Unidos^{13,14} y Reino Unido¹⁵, se describen tasas de resistencias del 73-88% frente a meticilina, 70-73 % frente a eritromicina, 35-52% frente a clindamicina o 35-48% frente a cotrimoxazol¹⁶. Cifras que coinciden con las encontradas en nuestro entorno: 69% frente a ciprofloxacino o 18% frente a linezolid (datos de estas cepas no publicadas en este trabajo).

La expresión fenotípica de la resistencia a beta-lactámicos testada mediante oxacilina es mucho más heterogénea en los SCN que la observada en *S. aureus*. El punto de corte para una cepa sensible determinado mediante microdilución tanto por EUCAST como por CLSI es $\leq 0,25$ mg/L, salvo para *S. lugdunensis* que es la misma que para *S. aureus* (CMI₉₀ ≤ 2 mg/L). Para evitar falsas cepas sensibles a oxacilina, el CLSI recomienda la utilización de cefoxitina, mejor inductor de la producción de PBP2a. Aún así, los discos de cefoxitina siendo muy sensibles pueden no ser específicos^{17,18}, por lo que el método que se considera de referencia para evitar esta heterogeneidad es identificar la presencia del gen *mecA* mediante NAATs²⁰.

En nuestro estudio, 55 cepas, el 32% del total, no aglutinaron a la PBP2a sin inducción previa mediante disco de oxacilina de 1 μ g. Estas pueden ser cepas con una resistencia heterogénea a la meticilina, con presencia del gen *mecA*, y por lo tanto PBP2a, pero en una pequeña proporción de la colonia, que sólo se detectarían una vez que se seleccionen tras la inducción con el disco de oxacilina¹⁷.

Dos cepas (*S. epidermidis* y *S. schleiferi*) mostraron discrepancias entre oxacilina (resistentes) y cefoxitina (sensibles). Estas cepas, al igual que las denominadas borderline oxacillin-resistant *S. aureus* (BORSA), se caracterizan por presentar una CMI una dilución por encima del punto de corte de resistencia a meticilina. Se pueden dividir en dos categorías en función de si presentan o no el gen *mecA*. Si lo presentan, son cepas muy heterorresistentes que deben ser informadas como resistentes a meticilina. Si no lo presentan, puede deberse a una hiperproducción de beta-lactamasa o a una modificación de las PBPs 1, 2, 4. En nuestro caso, al ser la lectura del disco de nitrocefina positiva, se trata de una hiperproducción de beta-lactamasa. Ambas cepas, que debieron ser informadas como sensibles a meticilina, lo fueron como resistentes, limitándose innecesariamente la capacidad terapéutica del médico.

Un *S. cohnii* presentó resistencia a oxacilina y cefoxitina con ausencia del gen *mecA* y PBP2a. La prueba con disco de nitrocefina fue negativa. Esta situación, aunque poco frecuente, ya la describieron Alexandre-Gorritz et al. en 2014, quienes afirmaron que el gen *mecA* no es el único responsable de la resistencia a meticilina, sino que pueden existir factores cromosómicos, como

los genes implicados en la síntesis de proteínas femXAB, que intervienen en la expresión de la resistencia a meticilina²⁰.

Finalmente, el sistema Vitek informó un *S. epidermidis* y un *S. schleiferi* subespecie *coagulans* con CMI₉₀ para cefoxitina de 2 mg/L como sensible a meticilina en lugar de resistentes. Este sistema utiliza cefoxitina en lugar de oxacilina y presenta una sensibilidad del 98% y especificidad del 100% para *S. epidermidis*, mientras que para *S. hominis* la sensibilidad disminuye hasta el 66%²¹. Mediante NAATs no se detectó la presencia del gen *mecA*. Estas cepas productoras de beta-lactamasa, serían cepas homogéneas, como las descritas por Tomasz et al.²², con una CMI borderline entre sensible y resistente (en nuestro caso de 2 mg/L) que presentarían $< 10^9$ células con CMI₉₀ > 50 mg/L que les conferirían resistencia a meticilina mediante la hiperproducción de PBP1, 2 y 4 modificadas.

Como conclusiones, podemos destacar la necesidad de realizar en todas las cepas de SCN una inducción con oxacilina antes de detectar la presencia de PBP2a, para evitar resultados de falsos negativos. Y debido a la variedad fenotípica de resistencias a meticilina, que podemos encontrar en estos microorganismos, existe un pequeño porcentaje de SCN catalogados como resistentes a meticilina cuando en realidad son sensibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10(4):781-91.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in U.S. hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nation wide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309-17.
3. John MA, Pletcher C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 2002; 50:933-8
4. Nijjar CK, Smith MH, Eltringham IJ. Adjunctive *mecA* PCR routine detection of methicillin susceptibility in clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2014; 52(5):1678-81.
5. Rupp ME, Fey PD. *Staphylococcus epidermidis* and other Coagulase-Negative Staphylococci. In Bennett, Dolin and Blaser (Eds). Principle and Practice of Infectious Diseases. 8th edition, Elsevier, Philadelphia PA, 2015. P2272-2282
6. McDonald CL, Maher WE, FassRJ. Revised interpretation of oxacillin MICs for *Staphylococcus epidermidis* base on *mecA* detection. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:982-4.
7. Tenover FC, Jones RN, Swenson JM, Zimmer B, McAllister S, Jorgensen JH. Methods for improved detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci: results of a multicenter study. J Clin Microbiol 1999; 37:4051-8.
8. Becker K, Von Elif C. *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other catalase-positive cocci. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al, eds.

- Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011:308-30.
9. Jensen MA, Webster JA, Straus N. Rapid identification of bacteria on the basis of polymerase chain reaction amplified ribosomal DNA space polymorphisms. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59:945-52.
 10. Maes N, De Gheldre Y, De Ryck R. Rapid and accurated identification of *Staphylococcus* species by tRNA intergenic spacer length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2477-81.
 11. Mendoza Olazarán S, Martín Otero R, Villareal Treviño L, et al. Antibiotic susceptibility of biofilm cells and molecular characteristic os *Staphylococcus hominis* isolates from blood. *PLOS One* 2015; 14:1-13.
 12. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significances of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:117-40.
 13. Streit JM, Jones RN, Sader HS. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:111-8.
 14. Jones RN, Ross JE, Castanheira M, Mendes RE. United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). *Diag Microbiol Infect Dis* 2008; 62:416-26.
 15. Hope R, Livermore DM, Brick G. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-6. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(suppl 2):ii65-ii74.
 16. Fajardo Olivares M, Hidalgo Orozco R, Rodríguez Garrido S, Rodríguez Vidigal FF, Vera Tomé A, Robles Marcos M. Activity of vancomycin, ciprofloxacin, daptomycin, and linezolid against coagulase-negative staphylococci bacteremia. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):74-8.
 17. Swenson JM, Tenover FC, Cefoxitin disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol* 2005; 47:1902-5.
 18. Hung KH, Yan JJ, Lu YC, Chen HM, Wu JJ. Evaluation of discrepancies between oxacillin and cefoxitin susceptibility in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:785-88.
 19. Batista N, Gutierrez I, Lara M, Laich F, Mendez S. evaluation of the cefoxitin 30 microg disk diffusion method for detection of methicillin -resistance in selected *Staphylococcus aureus* isolates. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:213-6.
 20. Aleixandre-Górriz I, Domínguez-Márquez MV, Martínez-Macias O, Colomina J, Guerrero A. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* portadores del gen *mecA* sensibles a cefoxitina: OS-SARM. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(3):215-6.
 21. Johnson KN, Andreacchio K, Edelstein PH. Detection of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci by Vitek 2 system. *J Clin Microbiol* 2014; 52:3196-9.
 22. Tomasz A, Drugeon HB, Lencastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J. New mechanism of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP 2^a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1869-74.

Nieves Jaén-Sánchez^{1,3}
Laura Suárez-Hormiga²
Cristina Carranza-
Rodríguez^{1,3}
Michele Hernández-
Cabrera^{1,3}
Elena Pisos-Álamo^{1,3}
Lourdes García-Reina⁴
José Luis Pérez-Arellano^{1,3}

Características demográficas, quimioprofilaxis antimalárica e inmunoprofilaxis en 6.783 viajeros internacionales atendidos en una unidad monográfica

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria.

³Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Introducción. El objetivo fue conocer las características demográficas y la evolución temporal de los viajeros internacionales atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical con el fin de mejorar las precauciones previas al viaje y disminuir la aparición de dichas enfermedades.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los viajeros internacionales atendidos en la UEIMT (Las Palmas de Gran Canaria) durante el periodo 1998 - 2013. Se analizaron las siguientes variables que fueron recogidas mediante un protocolo estandarizado: edad, género, fecha de la consulta, tipo de viajero, país/es de destino y medidas preventivas realizadas (quimioprofilaxis antipalúdica y vacunas). El análisis estadístico se realizó usando el paquete SPSS versión 19.0.

Resultados. Se analizaron un total de 6.783 viajeros internacionales de los cuales 52% fueron mujeres. La media de edad fue de 36 años (DT 13). El continente de destino más frecuente fue África (39%) seguido de Asia (36%) y América Latina (23%). El país de destino más habitual fue la India 13% (882), seguido de Senegal 7,5% (509) y Tailandia 6,3% (429). Las vacunas más frecuentemente recomendadas fueron, fiebre tifoidea (82,9%) y hepatitis A (66,9%). En cuanto a la profilaxis antipalúdica, los fármacos indicados fueron atovaquona-proguanil (56,5%), mefloquina (36,7 %), En lo que respecta a los viajeros que regresan para visitar a amigos y familiares un 26,81% eran niños (0-9 años).

Conclusiones. El perfil general del viajero es un joven que con motivo vacacional elige como destino África seguido de Asia y Latinoamérica. Más del 50% de los viajeros recibieron vacunación frente a la fiebre tifoidea y a la hepatitis A. La qui-

mioprofilaxis antipalúdica más utilizada fue atovaquona/ proguanil seguida de mefloquina.

PALABRAS CLAVE: Viajeros internacionales, Quimioprofilaxis, Inmunoprofilaxis, Enfermedades prevenibles.

Demographic characteristics, malaria chemoprophylaxis and vaccination in 6,783 international travelers attended in a specialized unit

ABSTRACT

Background. The objective of this paper was to determine the demographic characteristics and the evolution of international travelers treated at the Unit of Infectious and Tropical Medicine in order to improve precautions prior to travel and, thus reduce the occurrence of these diseases.

Methods. A retrospective study of all international travelers served in UEIMT (Las Palmas de Gran Canaria) during the period 1998-2013 was performed. The following variables were collected using a standardized protocol were analyzed: age, gender, date of consultation, type of traveler, countries of destination and preventive measures undertaken (malaria chemoprophylaxis and vaccines).

Results. A total of 6,783 international travelers of which 52% were women were analyzed. The average age was 36 years (SD 13). The most frequent destination continent was Africa (39%) followed by Asia (36%) and Latin America (23%). The most common country of destination was India 13% (882), followed by Senegal 7.5% (509) and Thailand 6.3% (429). The most frequently recommended vaccines were typhoid fever (82.9%) and hepatitis A (66.9%). As for malaria prophylaxis, the indicated drugs were atovaquone-proguanil (56.5%), mefloquine (36.7%), in regard to travelers returning to visit relatives and friends with a 26.81% were children (0-9 years).

Correspondencia:
José Luis Pérez Arellano
Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Avda Marítima del Sur 35080. Las Palmas de Gran Canaria.
Tno: 920441251
E-mail: jlperez@dcmq.ulpgc.es

Conclusions. The overall profile of the traveler is a young man who chooses holiday destination Africa followed by Asia and Latin America. Over 50% of travelers received vaccination against typhoid and hepatitis A. The most commonly used malaria chemoprophylaxis was atovaquone / proguanil followed by mefloquine.

KEYWORDS: International travelers, Chemoprophylaxis , Immunoprophylaxis , Preventable diseases .

INTRODUCCIÓN

Según los datos de la Organización Mundial de Turismo, desde 1950, cada dos décadas aproximadamente se duplica el número de viajeros, generándose una curva ininterrumpida de crecimiento exponencial. Así, de los 25 millones de llegadas de turistas internacionales en 1950 se alcanzan 200 millones en la década de los 70; 400 millones en torno a 1990 y 800-900 en la primera/ segunda década del siglo XXI. Las previsiones para 2030 duplicarían el número de viajeros hasta los 1.800 millones de personas¹.

Además, no solo ha aumentado el número de viajeros sino que se ha producido, y se espera que se incremente en los próximos años, un cambio en los destinos. Así, mientras que en 1980 los viajes con destinos a países de economía emergente (Asia, América Latina, Oriente Medio y África) sólo suponían un 30%, se calcula que en el año 2015 superarán a los realizados a destinos de economía avanzada y serán los más frecuentes en el 2030 (57% de las llegadas internacionales)¹.

El aumento de los desplazamientos internacionales, principalmente a regiones menos desarrolladas expone a los viajeros a riesgos relacionados con aspectos físicos (p. ej. quemaduras solares), químicos (intoxicaciones) y biológicos (víricos, bacterianos, fúngicos y parasitarios). La incidencia y tipo de estas enfermedades relacionadas con los viajes se asocia con múltiples factores como el tipo y duración del viaje, el destino del mismo, las variaciones fisiológicas de los viajeros (edades extremas, embarazo), las enfermedades previas o el método de transporte utilizado. En muchos casos, la aparición de estas enfermedades puede eliminarse o, al menos reducirse, mediante la explicación de unas sencillas normas y consejos, el empleo de quimio-profilaxis (principalmente antipalúdica) y la aplicación de vacunas (inmunoprofilaxis) adecuadas a las características del viaje y viajero^{2,3}.

La prevención de las enfermedades en el viajero adopta patrones diferentes atendiendo a los países e incluso dentro de un país a las diferentes regiones^{2,4-6}. En Canarias, además de los Servicios de Sanidad Exterior, desde 1998 se incluyó la consulta especializada al viajero dentro la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Aparentemente se dispone de una abundante información acerca de los aspectos preventivos en el viajero internacional. Así, disponemos de una fuente esencial acerca del *número de viajeros internacionales españoles* proporcionada por el Ministerio de Industria, Energía y Turismo (Familitur) que en, el

informe de Diciembre del 2013, indica que el número de viajes anuales es en torno a los 11 millones (11.245.964)⁷. Por otro lado, en un estudio acerca de las medidas preventivas en personas que inician un viaje internacional a zonas de riesgo, realizado en los dos aeropuertos principales españoles (Madrid y Barcelona) se observa que más de la mitad se habían vacunado adecuadamente antes del viaje y que más de un tercio de los viajeros a África subsahariana no habían recibido profilaxis antimalárica⁸.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue el estudio de las características demográficas y epidemiológicas de los viajeros atendidos en nuestro medio así como su evolución temporal cara a implementar las precauciones previas al viaje y de esta forma disminuir la aparición de enfermedades.

MÉTODOS

Características del estudio. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los viajeros internacionales que consultaron previamente al viaje en la UEIMT (Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical) del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el periodo comprendido entre el 1 de Junio de 1998 y el 31 de Diciembre del 2013.

Criterios de inclusión y exclusión. La muestra inicial incluyó a 6.783 personas. En todos los casos se excluyeron excursiones (duración < 4 días) y turismo interno.

Variables. Se analizaron las siguientes variables: edad, género, fecha de la consulta (incluyendo año y mes), tipo de viajero (viajeros autóctonos de nacionalidad española e inmigrantes viajeros que regresan a su país de origen para visitar a familiares y amigos (VFA), país o países de destino así como las medidas preventivas recomendadas. Todos los viajeros fueron informados de las normas y consejos recomendadas para realizar un viaje a un país en vías de desarrollo así como las vacunas y quimioprofilaxis aconsejadas en cada caso. En lo que respecta a las vacunas utilizadas se evaluaron las siguientes: fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, meningitis meningocócica, rabia, sarampión/ rubéola/ parotiditis y tétanos-difteria, y en lo que respecta a la quimioprofilaxis antipalúdica fueron evaluados los siguientes fármacos: atovaquona-proguanil, cloroquina, cloroquina-proguanil, doxiciclina y mefloquina.

Análisis estadístico. Para el análisis de las variables se empleó el programa estadístico SPSS versión 19.0. Las variables continuas se expresaron mediante la media y la desviación típica cuando la distribución fue normal. Las variables discretas se expresaron como tanto por ciento.

RESULTADOS

El número de viajeros por año se indica en la figura 1 y la distribución mensual de viajeros en la figura 2.

Globalmente la distribución por sexos fue similar (52% mujeres), con una edad media de 36 años (DT13). La distribu-

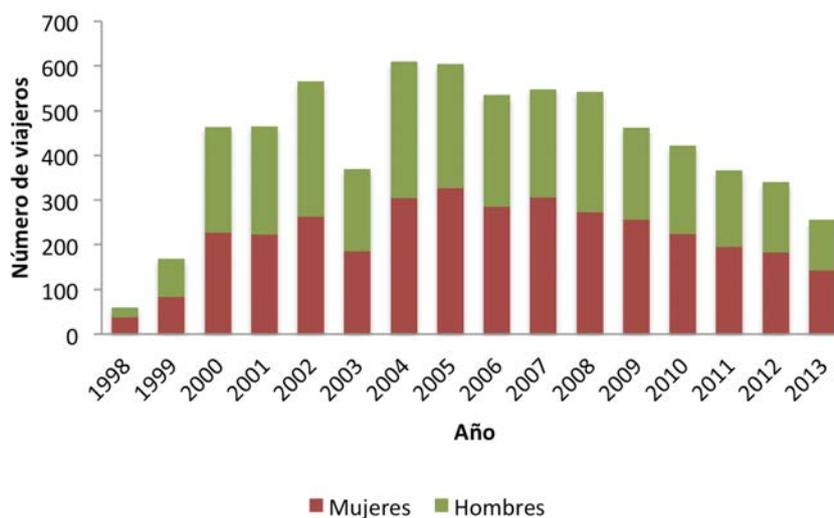


Figura 1 Viajeros por año

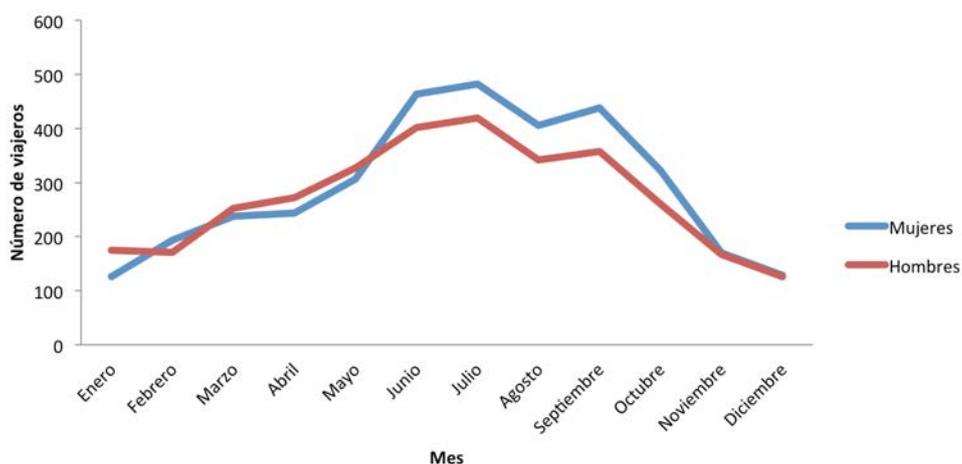


Figura 2 Distribución de los viajeros atendiendo al mes de la consulta

ción por edad de los viajeros seguía una distribución gaussiana siendo el grupo etario más representado entre los 30 y 39 años. Un 7% tenían una edad igual o menor a 14 años y un 2% tenían una edad igual o mayor de 65 años.

El continente de destino más frecuente fue África (39%) seguido de Asia (36%) y América Latina (23%). El 92% de los viajeros visitaron un único país y 7% dos países próximos. El país de destino más habitual fue la India 13% (882), seguido de Senegal 7,5% (509) y Tailandia 6,3% (429). En el continente africano los países más frecuentemente visitados fueron Senegal (509), Kenia (349), Tanzania (307), Guinea Ecuatorial (302), Sudáfrica (168), Gambia (125) y Mauritania (111). En Asia los países más frecuentemente visitados fueron India (884), Tailandia (429), Vietnam (300), China (216), Nepal (156), Camboya

(131) e Indonesia (110). En Latinoamérica los principales países visitados fueron Perú (234), Ecuador (170), Costa Rica (157), Bolivia (134), Brazil (118), México (114), República Dominicana (114) y Guatemala (92). El número total de viajeros a Europa fue muy escaso (4) así como los que realizaron viajes a Oceanía (24). El orden de los países visitados fue variable atendiendo a los años y se expresa en la tabla 1.

El estudio de la profilaxis recomendada se realizó a partir de una muestra representativa que incluyó los 2.337 viajeros evaluados en 5 años, específicamente todos aquellos atendidos desde el 1 de Enero del 2007 hasta el 31 de Diciembre del 2011.

Las vacunas recomendadas fueron, en orden descendente, fiebre tifoidea (82,9%), hepatitis A (66,9%), fiebre amarilla (43,7%), tétanos-difteria (33,6%), meningitis meningocócica

Tabla 1		Países más visitados atendiendo a la fecha de estudio				
Año	1º (%)	2º (%)	3º (%)	4º (%)	5º (%)	
1998	Ecuador 20	Gambia 15	India 8,3	Senegal 6,6	Guatemala 6,6	
1999	Senegal 13,5	India 10,5	Nicaragua 6,4	Guatemala 5,8	Perú 5,2	
2000	India 9,9	República Dominicana 9,05	Senegal 8,8	Sudáfrica 8,4	Guinea Ecuatorial 6,03	
2001	India 13,5	Senegal 10,1	Indonesia 8,8	Guinea Ecuatorial 6,4	Cabo Verde 6,4	
2002	India 11,6	Senegal 10,07	Guinea Ecuatorial 9,1	Tanzania 8,12	Kenia 7,9	
2003	India 12,9	Senegal 8,1	Bolivia 8,1	Guinea Ecuatorial 6,7	Sudáfrica Mejico y Perú 4,8	
2004	India 11,4	Kenia 9,1	Senegal 6,2	Gambia 6,06	China 5,5	
2005	India 14,7	China 8,2	Vietnam 6,6	Indonesia 5,7	Senegal 5,7	
2006	India 13,9	Senegal 11,1	Tailandia 6,7	Kenia 6,3	Vietnam 5,9	
2007	Vietnam 8,5	Tailandia 8,3	India 7,4	Senegal 4,3	Guinea Ecuatorial 3,6	
2008	India 16,02	Tailandia 8,4	Vietnam 6,6	Senegal 5,5	Indonesia 4,4	
2009	India 18,3	Vietnam 5,8	Indonesia 5,4	Tailandia 4,9	Mauritania 3,8	
2010	India 15,4	Tailandia 9,7	Senegal 8,2	Kenia 7,3	Indonesia 5,6	
2011	India 16,1	Tailandia 11,4	Senegal 6,5	Vietnam 4,3	China 4,09	
2012	Tailandia 19,06	India 13,4	Indonesia 7,9	Vietnam 5,5	Guinea Ecuatorial 4,9	
2013	Tailandia 16,4	Mozambique 9,3	India 8,2	Senegal 6,6	Guinea Ecuatorial 6,2	

ca (14,6%), hepatitis B (7,7%), sarampión/rubéola/parotiditis (2,3%) y rabia (1,2%).

Se aconsejó profilaxis antipalúdica al 76,7 % de los viajeros, los fármacos indicados fueron atovacuona-proguanil (56,5%), mefloquina (36,7 %), cloroquina (6,4%), cloroquina-proguanil (0,16%) y doxiciclina (0,11%). Atovacuona-proguanil fue el fármaco indicado con mayor frecuencia en los viajeros que visitaron Asia, América del Sur y el continente africano (63,5 %, 62,1% y 56,3%, respectivamente), seguido de mefloquina (34,1%, 37% y 43,3% en las mismas zonas, respectivamente). Finalmente, los viajeros que eligieron como destino América Central-Caribe, fueron los que con mayor frecuencia recibieron cloroquina (78,4%).

En el 12% de la muestra (828) el viaje correspondía a VFA siendo el grupo etario más frecuente entre los 0-9 años (26,81%) y los países más visitados fueron India, Guinea Ecuatorial y Senegal. En este subgrupo las vacunas más frecuentemente recomendadas fueron: fiebre tifoidea (75,3%), hepatitis A (59,4%), fiebre amarilla (63,1%), tétanos-difteria (23,2%), meningitis meningocócica (17,3%) y hepatitis B (1,8%). Se aconsejó profilaxis antipalúdica al 78,9% de los VFA y los fármacos pautados fueron mefloquina (70,5%), atovacuona-proguanil (23,5%), cloroquina (5,4 %), y doxiciclina (0,3%). Aquellos que visitaron Asia, América del Sur y el continente africano recibieron con mayor frecuencia mefloquina (75,3%, 66,6% y 79,4%, respectivamente), y atovacuona-proguanil (24,4%,

33,3% y 19,6%, respectivamente). Sin embargo, los que viajaron a América Central- Caribe, fueron los que con mayor frecuencia recibieron profilaxis con cloroquina (76,9%).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio aportan, a nuestro juicio, una información de interés en lo que respecta a las características del viajero internacional español y las medidas de profilaxis empleadas. La comparación con otros estudios similares está limitada por los escasos datos de la literatura. Así, no hemos encontrado referencias oficiales a los datos del Servicio de Sanidad Exterior que, de alguna forma, orientarían acerca de este aspecto. Por otro lado, en varias de las series publicadas, los datos derivan de viajeros que regresan con problemas, en los que *a posteriori* se analizan los datos pre-viaje, lo que claramente constituye una situación diferente⁹⁻¹¹. Por ello, la comparación con otras series es compleja ya que existen muy pocas referencias en la literatura referidas exclusivamente a viajeros que parten^{11,12}.

Desde la creación de la UEIMT en el año 1998, debido a la difusión de la información por los centros de salud y en los diferentes servicios del hospital, el número de viajeros por año que acudió a la consulta presentó un aumento progresivo. Sin embargo a partir del año 2005 observamos un perfil descendente, que podría ser explicado por la crisis económica del país, así como por desastres (por ej. el ataque al World Trade Center) o problemas infecciosos (p. ej. nueva gripe A, SARS). En las dos series mencionadas se incluyen periodos menores de tiempo (1999-2004)¹¹, (2005-2008)¹², observándose un crecimiento en ambos.

El perfil del viajero que acude a la consulta de la UEIMT antes de partir, es el de una persona joven, sobretodo de la tercera y cuarta década de la vida, siendo similar el número de mujeres y varones. Sin embargo, al estudiar la evolución temporal, la proporción de mujeres que acudieron a la consulta fue algo superior, sobre todo en los meses de verano y a partir del año 2005. Este hecho es congruente con la diferente percepción del riesgo entre ambos sexos (mayor en mujeres)¹³ y se manifiesta por una mayor prevalencia de enfermedades prevenibles en varones (malaria o hepatitis A) postviaje¹⁴.

Aunque por razones logísticas no pudo accederse a la historia clínica de todos los usuarios, la comprobación de un mayor número de viajes en los meses de Junio a Septiembre, sugiere que el motivo fundamental de los viajes es el vacacional, similar al descrito en otras publicaciones. Como señalaremos más adelante, un 12% de los viajeros incluidos en el estudio eran VFA.

La mayor parte de los viajeros atendidos en la UEIMT elige como áreas de destino principales África subsahariana y Asia, áreas de especial riesgo sanitario. Este perfil es algo diferente al indicado en la publicación de Valerio et al, en la que predominan los viajes a Asia y Centroamérica¹¹ y en la serie de Angelin et al en la que el mayor número se realizan a Asia y Norte de África¹².

La mayor parte de los viajes incluyeron un país, aunque un 7% de los viajeros visitaron dos países próximos (por ej Kenia/Tanzania o Vietnam/Camboya), cifra idéntica a la de otros trabajos publicados¹². De forma global, los países más frecuentemente visitados fueron India, seguido de Senegal y Tailandia.

El destino escogido en primer lugar por los viajeros ha ido variado a lo largo de los años. Así, en los primeros, tras la creación de la consulta, Ecuador y Senegal fueron los más frecuentemente visitados. Sin embargo, a partir de año 2000 y hasta el 2011 la India se convirtió en el país más visitado. Tailandia desde el año 2005 es uno de los cinco destinos más frecuentemente visitado y finalmente en los años 2012 y 2013 ocupa el primer lugar de los países más elegidos probablemente por la promoción turística. En esa variabilidad influyen muchos factores: a) presencia de una amplia colonia de hindúes en Gran Canaria, que visitan a amigos y familiares; b) promociones turísticas y tendencias de consumo (por ej. acumulación de viajes a Kenia/Tanzania o a Vietnam/Camboya) en diferentes épocas) y c) razones ligadas a la cooperación. Así, en el año 2013, el aumento de viajeros a Mozambique fue tal que ocupó el 2º lugar en frecuencia pudiendo explicarse por la cooperación de la Universidad de Las Palmas con la Universidad de Tete, acudiendo un número considerable de médicos a dicho país africano con el fin de impartir las clases.

En cuanto a la inmunoprofilaxis, las vacunas frente a la fiebre tifoidea y a la hepatitis A fueron recomendadas y administradas a más del 50% de los viajeros, lo que es lógico, ya que son las principales vacunas requeridas y recomendadas en los viajes al trópico. Como en otros estudios, la vacunación frente a la fiebre tifoidea supone un porcentaje algo superior probablemente debido a que es preciso revacunar cada 2 o 3 años. La vacunación frente a la fiebre amarilla y a la meningitis meningocócica fueron indicadas a aquellos que partían a las zonas geográficas en las que son obligatorias. La vacunación frente a la hepatitis B se recomendó a los viajeros con factores de riesgo como: viajes de larga estancia, posibilidad de mantener relaciones sexuales de riesgo y posible contacto con sangre (p. ej. sanitarios o bomberos). La vacunación/revacunación antitetánica/diftérica y el empleo de la vacuna triple vírica se aplicaron según el calendario vacunal del usuario y, finalmente, la vacunación antirrábica dependiendo del área geográfica y el riesgo profesional.

La combinación atovacuona-proguanil fue la quimioprofilaxis antimalárica más utilizada de forma global y específicamente el fármaco más indicado en los viajeros que visitaron Asia, América del sur y África subsahariana. En estas mismas áreas, el segundo fármaco de elección fue mefloquina. Ambos fármacos son útiles en la quimioprofilaxis frente a *Plasmodium* spp. resistentes a cloroquina. Por la comodidad en viajes cortos y menos efectos secundarios, la combinación atovacuona-proguanil fue la más utilizada de forma general. El uso de cloroquina se limitó a viajeros a América Central- Caribe y a zonas rurales de China. Finalmente, el empleo de la combinación cloroquina/proguanil y doxiciclina fue anecdótico.

Como se indicó previamente un número importante de

viajeros lo hicieron por razones familiares (VFAs), siendo los niños el grupo de edad más frecuente tal y como se observa en otros trabajos^{15,16}. El estudio de las características particulares de este tipo de viajeros muestra varias peculiaridades: a) la evolución temporal es similar a la población global, aunque con una pendiente más acusada. Muy probablemente, el descenso desde el 2008 se debe a la disminución del número de inmigrantes que llegan a la isla. b) Aunque también la India es el país de destino más frecuente, los dos siguientes son Guinea Ecuatorial y Senegal, probablemente por razones geográficas y relación histórica respectivamente. Este perfil difiere del comunicado en otras series españolas^{8,16}. c) Otro aspecto importante es la edad, que a diferencia de la serie global incluye fundamentalmente a niños. d) Las vacunas recomendadas en los VFR presentaron una distribución muy similar a la serie global, aunque la triple vírica no se incluyó en ningún caso, al estar incluida en el calendario vacunal y e) la mefloquina fue el fármaco más indicado en la quimioprofilaxis antipalúdica, probablemente porque este grupo de viajeros realiza viajes de más larga duración tal y como se ha observado en algunos trabajos^{16,17}.

En resumen, el perfil general del viajero es un joven que con motivo vacacional elige como destino África seguido de Asia y Latinoamérica. Más del 50% de los viajeros recibieron vacunación frente a la fiebre tifoidea y a la hepatitis A. La quimioprofilaxis antipalúdica más utilizada fue atovacuona/proguanil seguida de mefloquina. Los VFA suponen un grupo de especial interés por su mayor riesgo de exposición a microorganismos patógenos.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panorama OMT del turismo internacional, edición 2015.[internet]. URL: <http://mkt.unwto.org/es/publication/panorama-omt-del-turismo-internacional-edicion-2015> Consultada el 2 de Marzo del 2015.
2. Santana Fernández AJ, Redondo Cruz Z, Muro Álvarez A, Pérez Arellano JL. Aspectos generales de la medicina del viajero. Precauciones generales. Preparando el equipaje. En: Muro Álvarez A, Pérez Arellano JL. Manual de Enfermedades Importadas (1ª ed). Barcelona: Elsevier; 2012. p.25-33.
3. Rodríguez-Guardado A, Méndez-Menéndez N, Puente-Puente S. Recomendaciones al viajero en situaciones especiales. Med Clin (Barc) 2006; 126: 25-33.
4. Powell B, Ford C. Risks of travel, benefits of a specialist consult. Cleve Clin J Med. 2010; 77: 246-54.
5. Schlagenhauf P, Santos-O'Connor F, Parola P. The practice of travel medicine in Europe. Clin Microbiol Infect 2010; 16:203-8
6. Piotte E, Bellanger AP, Piton G, et al. Pre-travel consultation: evaluation of primary care physician practice in the Franche-Comté region. J Travel Med 2013; 20: 221-7
7. Nota de Coyuntura de Familitur. Diciembre del 2013 [internet]. URL: <http://www.iet.tourspain.es/es-es/estadisticas/familitur/paginas/default.aspx> . Consultada el 25 de Agosto del 2014.
8. López-Vélez R, Bayas JM. Spanish travelers to high-risk areas in the tropics: airport survey of travel health knowledge, attitudes, and practices in vaccination and malaria prevention. J Travel Med 2007; 14:297-305.
9. Warne B, Weld LH, Cramer JP, et al. Travel-Related Infection in European Travelers, EuroTravNet 2011. J Trav Med 2014, 21: 248-54.
10. Zamarrón Fuertes P, Pérez-Ayala A, Pérez Molina JA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. J Trav Med 2010; 17: 303-9.
11. Norman FF, Pérez de Ayala A, Pérez-Molina JA, Monge-Maillo B, Zamarrón P, López-Vélez R. Neglected tropical diseases outside the tropics. PloS Negl Trop Dis 2010; 4: e762.
12. Valerio L, Martínez O, Sabrià M, Esteve M, Urbiztondo L, Roca C. High-risk travel abroad overtook low-risk travel from 1999 to 2004: characterization and trends in 2,622 Spanish travelers. J Travel Med 2005;12:327-31.
13. Angelin M, Evengard B, Palmgren H. Travel and vaccination patterns: A report from a travel medicine clinic in northern Sweden. Scand J Infect Dis 2011; 43: 714-720.
14. McIntosh IB, Power KG, Reed JM. Prevalence, Intensity, and Sex Differences in Travel Related Stressors. J Travel Med 1996;3:96-102.
15. Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, Freedman DO, Tchong D, Schwartz E, et al. Sex and gender differences in travel-associated disease. Clin Infect Dis 2010;50:826-32.
16. Valerio L, Guerrero L, Martínez O, Sabrià M, Garrido P, Fabregat A, et al. Los inmigrantes viajeros. Aten Primaria 2003; 32:330-6.
17. Pérez Arellano JL, Ternavasio de la Vega HG, Carranza Rodríguez C, Pisos Álamo E, Hernandez Cabrera M, Mateos Rodríguez F. Infecciones importadas por inmigrantes que regresan a su país para visitar amigos y familiares. Una situación frecuente. Monografías Emergencias 2008;4:23-5.

Marina Peñuelas¹
Francisco Javier Candel¹
Clara Lejarraga¹
Laura López-González¹
Jose Manuel Viñuela-Prieto¹
Diego López de Mendoza²

Activity of linezolid and tedizolid against clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin and linezolid resistant *Staphylococcus aureus*: an *in vitro* comparison

¹Clinical Microbiology Department, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, Spain

²Medical Department, Antimicrobial Drugs, Antibiotics Division, Merck Sharp & Dohme, Spain

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Spain is approximately 20–30%. However, resistance to linezolid is rare, and the main reports are from nosocomial outbreaks. The objective of the present study was to compare the *in vitro* susceptibility of linezolid with that of tedizolid against MRSA isolates and methicillin- and linezolid-resistant isolates (MLRSA) mediated by the *cfr* gene.

Material and methods. The *in vitro* susceptibility of linezolid and tedizolid was determined using the E-test with 18 MRSA strains and 18 *cfr*-mediated MLRSA strains obtained from clinical isolates in the microbiology service of a tertiary university hospital.

Results. All MRSA strains were susceptible to both antibiotics. Analysis of the MRSA isolates revealed that the MIC₅₀ and MIC₉₀ of linezolid were 1.5 and 2 mg/L, respectively; those of tedizolid were 0.25 and 0.4 mg/L. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of tedizolid remained at 0.75 and 1 mg/L against the MLRSA strains (MIC₉₀ ≥ 8 mg/L).

Conclusions. Both for MRSA and for MLRSA, the MICs obtained for tedizolid were at least 2 dilutions lower than those of linezolid, thus demonstrating between 2 and 4 times greater activity *in vitro* than linezolid.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*, linezolid, tedizolid, *cfr* gene.

Actividad comparativa *in vitro* entre linezolid y tedizolid frente a aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina y aislados resistentes también a linezolid

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) se sitúa en España en torno al 20 y el 30%. Sin embargo, la resistencia a linezolid se reporta de forma excepcional, salvo en algunos brotes nosocomiales. El objetivo de nuestro estudio fue realizar un análisis comparativo de la sensibilidad *in vitro* de linezolid y tedizolid frente a aislados de SARM, así como frente a otros también resistentes a linezolid (SARLM) mediados por el gen *cfr*.

Material y métodos. Se determinó la sensibilidad *in vitro* a linezolid y tedizolid mediante la técnica de E-test a 18 cepas SARM y a otras 18 que además presentaban resistencia a linezolid (SARLM) mediadas por el gen *cfr*, procedentes de aislados clínicos en el Servicio de Microbiología de un Hospital terciario Universitario.

Resultados. Todas las cepas de SARM fueron sensibles a ambos antibióticos. Analizando los aislados clínicos de SARM, las CMI₅₀-CMI₉₀ de linezolid fueron 1,5 y 2 mg/L respectivamente y en el caso de tedizolid de 0,25 y 0,4 mg/L. Frente a las cepas de SARLM (CMI₉₀ ≥ 8 mg/L) las CMI₅₀-CMI₉₀ de tedizolid se mantuvieron en 0,75 y 1 mg/L.

Conclusiones. Tanto en el caso de las SARM como en el de las SARLM, las CMI obtenidas con tedizolid resultaron ser de al menos dos diluciones más bajas, demostrando entre 2 y 4 veces mayor actividad *in vitro* que linezolid.

Palabras Clave: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid, linezolid, tedizolid, *cfr* gene.

Correspondence:
Francisco Javier Candel
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense
Avda Dr Martín Lagos s/n 28040 Madrid, Spain
Telephone: +34 91 330 3486
E-mail: fj.candel@gmail.com

INTRODUCTION

Resistance to linezolid is increasingly frequent in the hospital environment. This resistance is the result of a genetic change at the binding site of linezolid, namely, 23S ribosomal RNA (rRNA). G2576T is the chromosomal mutation that most commonly leads to this genetic change. Given that all *Staphylococcus* species have between 4 and 7 copies of the gene that codes for 23S rRNA, several mutated copies are necessary before resistance to the drug is expressed, a circumstance that is unlikely to arise unless the patient receives prolonged treatment. Therefore, resistance of *Staphylococcus aureus* to oxazolidinones is less frequent than to other antibiotics, such as methicillin¹.

Resistance to linezolid mediated by the *cfr* gene, while less common than resistance caused by G2576T, could have a greater clinical impact, since its location in the plasmid potentially facilitates its dissemination in outbreaks. LaMarre et al² and Locke et al³ showed the low *in vitro* fitness cost for *Staphylococcus aureus* of acquiring and expressing this plasmid gene, thus fa-

cilitating its propagation independently of antibiotic pressure^{2,3}. The *cfr* gene codes for a methyltransferase involved in the methylation of 23S rRNA, thus preventing binding to linezolid as a result of the steric hindrance generated. However, this does not affect the binding capabilities of tedizolid^{4,5}.

In the present study, we compare the *in vitro* activity of linezolid with that of tedizolid against strains of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and *cfr*-mediated methicillin- and linezolid-resistant (MLRSA) obtained during a nosocomial outbreak at our center⁶.

MATERIAL AND METHODS

We obtained a total of 18 MRSA and 18 MLRSA strains from clinical samples received in the clinical microbiology department. The MRSA samples were isolated from exudates (9), blood cultures (5), and biopsy samples (4); the MLRSA samples were obtained from respiratory samples (7), blood cultures (5), vascular catheters (2), exudates (3), and cerebrospinal fluid (1). The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined

Table 1 *In vitro* activity of linezolid and tedizolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *cfr*-mediated methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* (MLRSA).

MRSA strains	MIC (mg/L)		MLRSA strains	MIC (mg/L)	
	Linezolid	Tedizolid		Linezolid	Tedizolid
1	1	0.19	1	8	0.25
2	2	0.5	2	6	0.5
3	1	0.125	3	8	0.38
4	1.5	0.25	4	256	0.75
5	1	0.25	5	128	0.75
6	1	0.19	6	96	0.75
7	0.75	0.19	7	48	0.75
8	1.5	0.25	8	48	1
9	2	0.5	9	128	0.75
10	0.75	0.125	10	256	1
11	1.5	0.25	11	96	0.75
12	1	0.25	12	256	1
13	1.5	0.25	13	48	0.75
14	2	0.38	14	64	1.5
15	2	0.38	15	32	0.25
16	1.5	0.38	16	32	0.75
17	2	0.25	17	24	0.75
18	1.5	0.25	18	24	1
MIC ₅₀	1.5	0.25	MIC ₅₀	56	0.75
MIC ₉₀	2	0.4	MIC ₉₀	256	1
Range	[0.75-2]	[0.19-0.5]	Range	[6-256]	[0.25-1.5]

Table 2 Cumulative frequency of MIC *in vitro* of tedizolid and linezolid against isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *cfr*-mediated methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* (MLRSA).

		MIC (mg/L)							
		0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	>8
MRSA	Linezolid				7	11			
	Tedizolid	2	11	5					
MLRSA	Linezolid							3	15
	Tedizolid		2	2	13	1			

using the E-test (bioMérieux for linezolid and Liofilchem for tedizolid). Therefore, we sowed a bacterial lawn (0.5 McFarland) on Mueller-Hinton agar dishes and applied E-test strips. The dishes were incubated at 37°C for 18 hours.

RESULTS AND DISCUSSION

All MRSA isolates were susceptible to both oxazolidinones. However, when the strains were analyzed, the MIC₅₀ and MIC₉₀ of linezolid were 1.5 and 2 mg/L, respectively, whereas those of tedizolid were 0.25 and 0.4 mg/L. Analysis of the MLRSA strains (MIC₉₀ to linezolid ≥ 8 mg/L) revealed that the MIC₅₀ and MIC₉₀ of tedizolid remained at 0.75 and 1 mg/L. Despite the fact that the susceptibility cut-offs defined by the CLSI⁷ and EUCAST⁸ are 0.5 for tedizolid and 4 for linezolid, the concentrations obtained with tedizolid proved to be at least 2 dilutions lower, thus demonstrating greater *in vitro* activity (tables 1 and 2).

We used the E-test, a gradient diffusion method that is rapid, reliable, and widely applied in the routine of the clinical microbiology laboratory. The adequate correlation of this technique with broth microdilution (CLSI reference method) for testing susceptibility to *Staphylococcus* species has been demonstrated elsewhere^{9,10}.

Tedizolid is a novel antibiotic from the oxazolidinone family, which until recently only comprised 1 member, linezolid. It is administered in the form of a phosphate ester, an inactive prodrug that is transformed into its active form via the action of plasma phosphates. Tedizolid is a stable drug with a wide range of pH values that binds to plasma proteins (70-90%) and has an oral bioavailability of more than 90%. Its high-affinity binding to plasma proteins and tendency toward high intracellular concentrations enable it to be administered in a single daily dose of 200 mg¹¹. The advantages of tedizolid over linezolid are its more pronounced postantibiotic effect, improved posology, lower frequency of adverse effects, and a lower ability to select resistance mutations¹².

Tedizolid was recently approved by the FDA and EMA for the treatment of infections of the skin and soft tissue, in which its liposolubility enabled it to reach high concentrations¹¹. Linezolid was recently considered to be more widely distributed in tissue, even in areas that are difficult to access, such as ne-

crotic tissue, bone, the blood-brain barrier, pulmonary epithelium, and alveolar macrophages¹³. However, the higher tissue concentrations reached by tedizolid, which are associated with lower myelotoxicity and drug interactions than linezolid^{14,15}, make it an interesting alternative in the treatment of infections by MRSA and MLRSA.

Taken together, the *in vitro* activity we found and the characteristics of the drug in terms of diffusion and safety enable us to conclude that tedizolid could be an alternative in the complex and prolonged regimens used to treat infection by MRSA, even in patients whose resistance to linezolid is mediated by *cfr*.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by FIS PI13/01471 from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. The results were presented at the XX Conference of the Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica in Barcelona, Spain (May 2016).

CONFLICTS OF INTEREST

DLM is the Director of the Antibiotics Section of the Medical Department of MSD. FJC is a medical advisor on antimicrobial drugs for MSD, Pfizer, Astellas, Novartis, Gilead, and AstraZeneca.

REFERENCES

- López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva*. 2011; 35: 41-53.
- Locke JB, Rahawi S, LaMarre J, Mankin AS, Shaw KJ. Genetic environment and stability of *cfr* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CM05. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 332-40.
- LaMarre JM, Locke JB, Shaw KJ, Mankin AS. Low fitness cost of the multidrug resistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3714-9.
- Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar CM et

- al. *In vitro* activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4442–7.
5. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, Picazo JJ et al. Structure–activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5337–43.
 6. Sánchez-García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303: 2260–4.
 7. CLSI. M100-S26: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI.org
 8. EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 6.0 (valid from 2016-01-01). Eucast.org
 9. Gómez-Garcés JL, López-Fabal F, Burillo A, Yolanda Gil A. Estudio comparativo de Wider, E-test y microdilución para la determinación de la sensibilidad a daptomicina y otros tres antimicrobianos de aislamientos clínicos de *Staphylococcus* spp. resistentes a metilicina y *Enterococcus* spp. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23: 87–92.
 10. Nadarajah R, Post LR, Liu C, Miller SA, Sahm DF, Brooks GF. Detection of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* With the Updated Trek-Sensititre System and the MicroScan System. Comparison With Results From the Conventional Etest and CLSI Standardized MIC Methods. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 844–8.
 11. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase III, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696–705. 10.1016/S1473-3099(14)70737-6.
 12. Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartizal K. "Tedizolid for the Management of Human Infections: In Vitro Characteristics". *Clin Infect Dis* 2014; 58 (S1): S35–S42.
 13. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 4: iv7–iv15.
 14. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 864–71.
 15. Flanagan S, McKee EE, Das D, Tulkens PM, Hosako H, Fiedler-Kelly J et al. Nonclinical and Pharmacokinetic Assessments To Evaluate the Potential of Tedizolid and Linezolid To Affect Mitochondrial Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 178–85.

Dolores Sousa¹
José María Bravo-Ferrer¹
Teresa Seoane-Pillado²
Patricia Vázquez-Rodríguez³
Lucía Ramos-Merino³
José María Gutiérrez-Urbón⁴
Salvador Pita²
Pedro Linares¹

The use of ertapenem for the treatment of community-acquired pneumonia in routine hospital practice: a matched cohort study

¹Department of Infectious Diseases. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain

²Department of Epidemiology and Research Division. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain.

³Department of Internal Medicine. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain

⁴Department of Pharmacy. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain

ABSTRACT

Background. The clinical response to ertapenem in community-acquired pneumonia (CAP) at the setting of routine hospital practice has been scarcely evaluated.

Methods. We retrospectively compared CAP cases treated with ertapenem or with other standard antimicrobials (controls) at a tertiary 1,434-bed center from 2005 to 2014.

Results. Out of 6,145 patients hospitalized with CAP, 64 (1%) ertapenem-treated and 128 controls were studied (PSI IV-V 72%, mean age 73 years.). A significant higher proportion of bedridden patients (41% vs. 21%), residence in nursing homes (19% vs. 7%), previous use of antibiotics (39% vs. 29%) and necrotizing (13% vs. 1%) or complicated (36% vs. 19%) pneumonia, was observed in the ertapenem vs. non-ertapenem patients. Initial treatment with ertapenem was independently associated with an earlier resolution of signs of infection. In patients aged 65 or older the independent risks factors for mortality were: PSI score (7.0, 95%CI 1.8-27.7), bedridden status (4.6, 95%CI 1.1-20.9) and Health Care Associated Pneumonia (HCAP) (4.6, 95%CI 1.3-16.5). First-line treatment with ertapenem was an independent protector factor in this subgroup of patients (0.1, 95%CI 0.1-0.7).

Conclusions. Ertapenem showed a superior clinical response in frail elderly patients with complicated community-acquired pneumonia, and it may be considered as a first-line therapeutic regimen in this setting.

Key Words: Community-acquired pneumonia, ertapenem, elderly, aspiration, time-to-clinical-stability.

Uso de ertapenem en la neumonía adquirida en la comunidad en la práctica clínica diaria: estudio de cohortes pareadas

RESUMEN

Introducción. La respuesta clínica a ertapenem en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el contexto de la práctica clínica diaria ha sido evaluada de forma insuficiente.

Material y Métodos. Estudio retrospectivo, comparativo de pacientes con NAC tratados con ertapenem o con otros antimicrobianos en un hospital terciario de 1.434 camas en el periodo 2005-2014.

Resultados. De los 6.145 pacientes hospitalizados con NAC, 64 (1%) tratados con ertapenem y 128 controles fueron incluidos en el estudio (PSI IV-V 72%, edad media 73 años). Se observó una proporción significativamente mayor de pacientes encamados (41% vs. 21%), institucionalizados (19% vs. 7%), con antibioterapia previa (39% vs. 29%) y con neumonías necrotizantes (13% vs. 1%) o complicadas (36% vs. 19%) en el grupo de ertapenem vs. no-ertapenem. El tratamiento inicial con ertapenem se asoció de forma independiente con una resolución más temprana de los signos de infección. En el subgrupo de pacientes con 65 años o más, los factores independientes de riesgo de mortalidad fueron: PSI score (7,0 IC95% 1,8-27,7), encamamiento (4,6 IC95% 1,1-20,9) y la Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios (NACS) (4,6 IC95% 1,3-16,5). El tratamiento en primera línea con ertapenem fue un factor protector independiente en este grupo de pacientes (0,1 IC95% 0,1-0,7).

Conclusiones. El tratamiento con ertapenem se asoció a una respuesta clínica superior en el paciente anciano frágil con NAC complicada y se podría considerar como un régimen terapéutico de primera línea en este contexto.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), ertapenem, anciano, broncoaspiración, tiempo hasta la estabilidad clínica.

Correspondencia:
Dolores Sousa.
Department of Infectious Diseases. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Xubias de arriba 84, 15006. A Coruña. Spain.
Phone: 34-981-178157.
Fax: 34-981-178001.
E-mail: dsoureg@sergas.es

INTRODUCTION

The incidence of community-acquired pneumonia in adults in Spain is 3–8 cases per 1000 inhabitants/year¹ and at least 20% of the patients require hospitalization. The mortality of CAP in hospital-treated patients is 10–25% and it significantly increases if adequate antimicrobial treatment is delayed².

Ceftriaxone, co-amoxiclav (associated to a macrolide) and levofloxacin are the standard empirical treatment of CAP in adults, in accordance with The American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) consensus guidelines³. However, the increase of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and the changing global resistance patterns of gram-negative organisms, may compromise the efficacy of standard agents in at-risk CAP patients. Ertapenem has been licensed in Europe for the treatment of CAP since 2002 and it is recommended by ATS/IDSA guidelines for the treatment of CAP in selected cases. Nevertheless, guidelines lack detailed clinical profile recommendations. The efficacy of ertapenem in aspiration pneumonia or empyema has not been systematically evaluated to date, and reported experience with this agent in the uncontrolled setting of clinical practice has been limited.

The aim of the study was to compare the clinical response to ertapenem with other antimicrobials among patients admitted to hospital with CAP in routine clinical practice.

METHODS

Setting, participants, and study design. This retrospective observational follow-up study, with a control group, was performed in a 1,434 - bed tertiary university teaching public hospital (providing universal free care to the whole population) in Spain from January 1, 2005 to December 31, 2014.

All adults (18 years or older) hospitalized for CAP and treated with ertapenem during at least 3 days were included in the study. Each ertapenem-treated patient was matched with two controls treated with other parenteral antibiotics. Matching criteria: same PSI risk category⁴, according to the chronological order of admission, \pm 2 calendar years. Patients were excluded in the case of nosocomial pneumonia (onset \geq 2 days after hospital admission), or if they had a diagnosis of lung cancer, bronchiectasias, cystic fibrosis, severe immunosuppression, neutropenia, HIV infection (<200 CD4) or tuberculosis.

Medical records were reviewed to obtain the data. The following groups of variables were recorded: demographic data, co-morbidities, severity, clinical signs, radiological and analytical data, microbiologic studies, antimicrobial treatment, the indication of ertapenem (as first-line, rescue therapy or others), and outcomes. Outcome variables analyzed were time to clinical stability, ICU admission, length of stay, case-fatality rates, and readmission for pneumonia within 30 days. Ethical review board approval was obtained (Registry code CEIC Galicia: 2013/259).

Definitions. Hospitalization criteria have been previously described⁵. Pneumonia was defined as a new infiltrate on chest X-rays and one or more of the following symptoms or signs of acute lower respiratory tract infection: cough, chest pain, fever $>38^{\circ}\text{C}$, temperature $<35^{\circ}\text{C}$, and dyspnoea within the previous 24 h⁶. Patients were classified as having HCAP if they acquired pneumonia outside the hospital but fulfilled any of the criteria described in ATS/IDSA guidelines⁷. Criteria for aspiration pneumonia and sepsis were described elsewhere^{8, 9}. Complicated pneumonia was defined if at least one of the following were present: respiratory insufficiency, multi-lobar affection, pleural effusion/empyema, bacteraemia or necrotizing pneumonia. Time to clinical stability was calculated as the number of days needed to reach threshold values for all of the following: T^a (≤ 37.8), heart rate ($\leq 100/\text{min}$), respiratory rate ($\leq 24/\text{min}$), systolic blood pressure (≥ 90 mm Hg), and oxygen saturation ($\geq 90\%$)¹⁰. Rescue therapy was defined as the requirement of broader spectrum antibiotics due to persistence or worsening of baseline signs or symptoms or the emergence of new ones. Clinical response was considered if no death or rescue therapy occurred during the episode of pneumonia. Length of stay (LOS) was measured in days and was calculated as the time from admission to the date of hospital discharge. The overall case-fatality rate was considered as death from any cause within 30 days of hospitalization and hospital readmission was evaluated within 30 days after hospital discharge.

Statistical analysis. Qualitative variables were described as frequencies and percentages, and quantitative variables as means \pm standard deviation. Associations between variables were studied with the non-parametric Mantel-Haenszel test for paired samples and the chi-squared test or the Fisher's exact test for independent samples. Odds ratio values were also computed. Paired means were compared using the nonparametric Friedman test. For independent samples the Mann-Whitney U test was performed. Variables independently associated with a more prolonged time to reach clinical stability were analyzed by means of a generalized linear model with Poisson response variable, using the log-link function. Statistical analysis was performed with IBM-SPSS software, release 19 (IBM, Armonk, NY, USA), R software v3.2.1 (The R Foundation for Statistical Computing) and Epidat v3.1 (Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS)). Bilateral p-values <0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

Out of 6,145 patients hospitalized with CAP during the period of the study, 64 (1.0%) who were treated with ertapenem and 128 matched controls, complied with the inclusion criteria. Most patients were male (62.5%) with a mean age of 72.9 years (71.4% of patients >65 yrs. and 23.4% of patients >85 yrs.), and 71.9% of the total population belonged to PSI IV–V risk categories.

Ertapenem was used mainly in monotherapy (58, 90.6%) or concomitantly with a macrolide (3) or a quinolone (3). Ertape-

Table 1 Clinical and epidemiological characteristics of CAP patients in ertapenem and non-ertapenem treatment groups.

Variables	Total (n=192)	Ertapenem (n=64)	Controls (n=128)		
	mean±sd	mean±sd	mean±sd	p (Friedman)	
Age (years)	72.9 ± 16.3	70.1 ± 16.6	74.4 ± 16.0	0.716	
Charlson-Index	2.26±1.9	1.8 ±1.6	2.5±1.9	0.050	
	n(%)	n(%)	n(%)	p (Mantel-Hanzel)	OR (IC95%)
Sex (male)	120 (62.5)	46 (71.9)	74 (57.8)	<0.001	1.857 (1.347-2.561)
Previous hospitalization	98 (54.7)	22 (37.3)	76 (63.3)	0.788	0.340 (0.000-489.226)
Cardiac disorder	43 (22.4)	10 (15.6)	33 (25.8)	0.157	0.581 (0.145-2.319)
Vascular disorder	19 (9.9)	2 (3.1)	17 (13.3)	0.049	0.235 (0.087-0.636)
Stroke	29 (15.1)	8 (12.5)	21 (16.4)	0.613	0.722 (0.015-34.963)
Dementia	57 (29.7)	23 (35.9)	34 (26.6)	0.022	1.600 (0.682-3.754)
Respiratory disorder	63 (32.8)	16 (25.0)	47 (36.7)	0.413	0.559 (0.051-6.130)
Peptic Ulcer	15 (7.8)	7 (10.9)	8 (6.3)	0.395	1.857 (0.185-18.610)
Hepatic disorders	16 (8.3)	5 (7.8)	11 (8.6)	0.925	0.900 (0-inf)
Diabetes mellitus	53 (27.6)	17 (26.6)	36 (28.1)	0.954	0.929 (0-inf)
Renal insufficiency	4 (2.1)	1 (1.6)	3 (2.3)	0.596	0.400 (0.010-16.110)
Neoplasia	16 (8.3)	4 (40.6)	12 (9.4)	0.648	0.667 (0.010-48.842)
Bedridden status	53 (27.6)	26 (40.6)	27 (21.1)	<0.001	2.786 (1.682-4.614)
Swallowing disorders	77 (40.1)	28 (43.8)	49 (38.3)	<0.001	1.350 (0.856-2.128)
Residence in nursing home	21 (10.9)	12 (18.8)	9 (7.0)	0.017	4.750 (2.089-10.799)
Current smoker	30 (15.6)	9 (14.1)	21 (16.4)	0.829	0.833 (0.000-7117.875)
Alcohol abuse	25 (13.0)	16 (25.0)	9 (7.0)	<0.001	5.600 (3.146-9.967)
Previous Antibiotics	62 (32.3)	25 (39.1)	37 (28.9)	0.020	1.722 (0.740-4.007)
<1 week	40 (20.8)	17 (26.6)	23 (18.0)	0.235	1.611 (0.309-8.393)
1week-2 months	37 (19.3)	19 (29.7)	18 (14.1)	0.019	2.667 (1158-6.141)
HCAP	54 (28.1)	24 (37.5)	30 (23.4)	0.023	2.125 (0.895-5.045)
Complicated pneumonia	136 (70.8)	51 (79.7)	85 (66.4)	<0.001	2.133 (1.702-2.675)
PSI risk classes					
I	6 (3.1)	2 (3.1)	4 (3.1)		
II	21 (10.9)	7 (10.9)	14 (10.9)		
III	27 (14.1)	9 (14.1)	18 (14.1)		
IV	81 (42.2)	27 (42.2)	54 (42.2)		
V	57 (29.7)	19 (29.7)	38 (29.7)		
Multi-lobar CAP	43 (22.4)	20 (31.3)	23 (18.0)	0.053	2.308 (0.839-6.346)
Empyema	10 (5.2)	7 (10.9)	3 (2.3)	0.025	6.500 (2.709-15.597)
Abscess/Necrotizing CAP	9 (4.7)	8 (12.5)	1 (0.8)	0.002	16.000 (8.642-29.623)

HCAP: health care associated pneumonia, CAP: community acquired pneumonia.

nem was used as first-line agent (31, 48.4%), as rescue therapy (23, 35.9%) and for other indications (10, 15.6%). Among the 128 controls, patients were treated as follows: levofloxacin (39, 30.5%), ceftriaxone + azithromycin (35, 27.3%), co-amoxclav (25, 19.5%), piperacillin-tazobactam (10, 7.8%), co-amoxclav + azithromycin (5, 3.9%), and others (14, 10.9%).

In the ertapenem vs. non-ertapenem group, a significantly higher proportion of bedridden patients (40.6% vs. 21.1%), dementia (35.9% vs. 26.6%), swallowing disorders (43.8% vs. 38.3%), residence in nursing homes (18.8% vs. 7.0%), and antibiotic therapy in the previous 2 months (39.1% vs. 28.9%) was observed. Necrotizing pneumonia and pulmonary abscess (12.5% vs. 0.8%), multilobar pneumonia with ≥ 2 lobes involved (31.3% vs. 18.0%) or the presence of pleural effusion/empyema (10.9% vs. 2.3%), were present also more frequently in the ertapenem than the non-ertapenem group, respectively (table 1).

An etiologic diagnosis was made in 39 (20.3%) patients, with no differences between groups. Blood cultures were obtained more often in patients who received ertapenem (50, 79.4% vs. 72, 56.3%; $p=0.002$). Bacteraemia was detected in 3 (6.0%) and 7 (9.7%) patients in ertapenem and controls, respectively ($p=0.351$). Testing for *Legionella* antigenuria was done similarly between groups (52, 81.3% ertapenem-patients vs. 98, 76.6% controls; $p=0.459$). The most-frequent micro-

organisms causing CAP were *S. pneumoniae* (22, 56.4%) and *Enterobacteriaceae* (8, 20.5%), with no significant differences between ertapenem and non-ertapenem treated patients.

In the univariate analysis, no differences in time to clinical stability (2.9 ± 4.3 vs. 2.3 ± 3.2 ; $p=0.250$), ICU admission (4.7% vs. 3.1%; $p=0.586$), 30 day-mortality (12.5% vs. 8.6%; $p=0.393$) and readmission rates (5.4% vs. 4.3%; $p=0.760$), were observed between the ertapenem and non-ertapenem treatment groups. A longer hospital stay was observed in the ertapenem-group (18.0 ± 12.1 vs. 9.3 ± 6.2 ; $p<0.001$).

A more prolonged time to reach clinical stability was associated in a multivariate analysis model with PSI-V category, sex (male), dementia and multilobar pneumonia; while, initial treatment with ertapenem was independently associated with an earlier resolution of signs of infection (table 2).

Overall, the independent risk factors for mortality were a PSI-V risk class (5.6, 95%CI 1.7-7.8; $p=0.004$) and HCAP (3.4, 95%CI 1.1-11.2; $p=0.044$). In the subgroup of patients aged 65 years or older ($n=137$), mortality was associated with a bedridden status (4.6, 95%CI 1.1-20.9), PSI score (7.0, 95%CI 1.8-27.7) and HCAP (4.6, 95%CI 1.3-16.5). In this subgroup, a first-line treatment with ertapenem was an independent protector factor for mortality (0.1, 95%CI 0.1-0.7) (table 3).

Table 2 Variables associated with time to clinical stability. Multivariate analysis.

Variables	Estimate	Standard error	Z value	P
PSI-V category	0.2310	0.1022	2.260	0.023821
Sex (male)	0.3218	0.1038	3.101	0.001932
Dementia	0.3524	0.1048	3.364	0.000769
Pleural efflux/empyema	0.1581	0.1233	1.282	0.199757
Multilobar pneumonia	0.2838	0.1053	2.696	0.007010
Necrotizing pneumonia	0.1897	0.2225	0.853	0.393896
Initial treatment with ertapenem	-0.2932	0.1329	-2.207	0.027337

Table 3 Risk factors associated with mortality

Variables	Overall Population (n=192)			Patients ≥ 65 years old (n=137)		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Dementia	0.067	0.156-2.853	0.585	0.695	0.141-3.426	0.655
Bedridden status	3.155	0.783-12.716	0.106	4.583	1.004-20.925	0.049
Swallowing disorder	2.400	0.577-9.977	0.229	1.761	0.379-8.171	0.470
HCAP	3.405	1.036-11.187	0.044	4.551	1.250-16.527	0.022
Multilobar pneumonia	0.862	0.227-3.275	0.827	0.949	0.228-3.957	0.943
PSI score	5.571	1.748-7.761	0.004	7.002	1.770-27.705	0.006
Initial ertapenem treatment	0.214	0.037-1.237	0.085	0.071	0.007-0.706	0.024

HCAP: health care associated pneumonia

DISCUSSION

In this observational study of clinical practice, ertapenem was used mainly to treat a severely ill elderly population with a poor functional status, at increased risk of aspiration, and in the presence of complicated pneumonia. Bedridden status and severity were also significant risk factors for mortality. A superior clinical response to ertapenem was observed in this scenario, underscoring conditions to use this agent as a first-line antimicrobial treatment.

Ertapenem was licensed in Europe for the treatment of CAP in 2002 based on the results of two clinical trials that compared this drug with ceftriaxone, showing similar efficacy^{11,12}. More than a decade afterwards, only a few studies reported the clinical experience with ertapenem in the uncontrolled setting of daily practice¹³.

The present observational study included a high proportion of seriously ill patients with complicated pneumonia and a range of clinical presentations (e.g., empyema) that were not captured in the phase III clinical trials. In a previous pooled analysis of the two trials that compared ertapenem with ceftriaxone, the mean age of patients was 57 years and only 25% and 4% of patients belonged to PSI-IV and V categories, respectively¹¹. This contrasts with the findings of the present study where the mean age was 73 years and the 42% and 30% of the total population belonged to PSI-IV and V categories, respectively.

Significant differences in demographics and disease characteristics were observed among patients who received ertapenem or standard treatment. In daily practice, clinicians considered ertapenem to treat elderly patients with frailty criteria; particularly, at the suspicion of causing drug-resistant gram-negative bacteria or at the occurrence of complicated or aspiration pneumonia (polymicrobial infections) or failure of previous antimicrobial therapy. This specific approach is in accordance with the recommendations recently published in the Spanish consensus guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient¹⁴.

A favourable clinical overall response to ertapenem was observed in this setting, consistent with previous findings. Murcia et al. concluded in a retrospective comparative multicenter study that ertapenem was equivalent to the comparator for non-institutionalized elderly patients with severe CAP, and showed significant superiority in patients from nursing homes¹³.

In the present study hospital stay was longer in the ertapenem group than in the comparator, which the higher number of abscesses and necrotizing pneumonia cases included in the former, may partially explain. Moreover, ertapenem was indicated as rescue therapy in a significant proportion of cases, which may also have influenced the length of hospitalization. After taking into account the potential confounders, it was observed that patients initially treated with ertapenem presented a faster resolution of signs of infection in the multivariate analysis.

The microbiological diagnosis was reached in only 20% of the episodes, reflecting the difficulty in reaching a microbiological diagnosis when routine hospital testing is performed. *Enterobacteriaceae* was isolated in a quarter of cases. The high proportion on gram-negative bacteria among the isolates is congruent with the characteristics of the described population¹⁵.

Ideally, CAP patients should be treated with antimicrobials guided by microbiological results. However, since the etiological microorganisms are often unknown, clinicians must base their prescribing decisions on the recommendations of treatment guidelines taking into account the local epidemiology. Alternative treatments are recommended if particular risk factors are present. Nevertheless, the particular risk factors for harbouring resistant bacteria are not completely understood.

The treatment failure of CAP has been associated in literature with host-related factors (61%) and resistant pathogens (16%)¹⁶. Functional status has been cited as an independent predictor for short- and long-term mortality in hospitalized patients¹⁷. Some authors consider that functional limitations and aspiration pneumonia are key factors impacting decisions about empirical treatment and have not been adequately recognized, although the increasing number of patients in whom those characteristics are present is an obvious change in pneumonia epidemiology, as previously stated by Ewing et al¹⁸.

Bedridden status was an independent risk factor for mortality in this study in patients aged 65 and older, but not in the overall study population. A possible explanation for this finding is that specific underlying pathways of infection may be present in the elderly, differing from pathophysiological mechanisms in younger adults with the same infection.

In this scenario, first-line treatment of CAP with ertapenem led to a superior clinical response in terms of time to reach clinical stability and mortality, compared with standard therapy. The data presented showed subset superiority in the over 65 aspiration patients probably because of the drug's activity against a wide range of both aerobic and anaerobic bacteria. Our usual CAP empiric regimens are active against some oral anaerobic bacteria but are far less potent and have a narrower spectrum than ertapenem. The present study, representative of clinical practice, confirmed the predictions made by Grau et al. in a decision analytic model incorporating current antimicrobial susceptibilities. The authors concluded that treatment with ertapenem compared with ceftriaxone resulted in better clinical outcomes and lower treatment costs (associated with lower therapeutic failures) for two segments of the Spanish population: elderly patients and patients with severe pneumonia (PSI>3)¹⁹.

This study is limited by its retrospective design, including heterogeneous indications and a relatively small sample size. Additionally, it is a single centre study and local epidemiology might have influenced the results. On the other hand, the present study has the strength of evaluating the clinical response to ertapenem under real life conditions, which included using the drug in situations not contemplated in clinical trials.

In conclusion, this study identified several factors associated with time to clinical stability and mortality which may help to identify upon admission patients with CAP, for whom alternative initial treatments, such as ertapenem, may be more appropriate. Further, a prospective controlled study that addressed the optimal regimen for mixed flora aspiration pneumonia would be welcome, as little data currently exists. Future studies are needed to systematically evaluate the efficacy of ertapenem in these situations, and to address the question in a younger population.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge Amparo Otero-Fernández and Noemí López-Varela from the Spanish Clinical Research Network (SCReN), for administrative help in obtaining the Ethical Review Board approval for this project.

DECLARATION OF INTEREST

This study was supported in part by a grant from Merck-Sharp & Dohme de España S.A., Madrid, Spain.

Sponsor's Role: None. Sponsor did not play any role in the design, methods, subjects' recruitment, data collection, analysis and preparation of the manuscript.

All authors state that there is no conflict of interests

REFERENCES

- Torres A, Barberan J, Falguera M, Menendez R, Molina J, Olaechea P, et al. [Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia]. *Med Clin (Barc)* 2013; 140(5):223.e1-223.e19.
- Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Díaz-Martin A, Lepe-Jimenez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jimenez-Alvarez R, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: Importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis* 2010; 42(3):185-92.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
- Fine MJ, Auble T, Yealy D, Hanusa B, Weissfeld L, Singer DE. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 243-50.
- Carratala J, Mykietiak A, Fernandez-Sabe N, Suarez C, Dorca J, Verdager R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1393-9.
- Dominguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM, et al. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *Eur Respir J* 2010; 36: 608-14.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665-71.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-7.
- Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A, Woods GL, Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: Combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: ii59-ii66.
- Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J, Simon S, Carides A, Oliveria T, et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24(11):1770-85.
- Murcia JM, González-Comeche J, Marín A, Barberán J, Granizo JJ, Aguilar L, et al. Clinical response to ertapenem in severe community-acquired pneumonia: A retrospective series in an elderly population. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1046-50.
- Gonzalez-Castillo J, Martin-Sanchez Fj, Llinares P, Menendez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(1):69-86.
- Fisch J, Lansing B, Wang L, Symons K, Cherian K, McNamara S, et al. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. *J Clin Microbiol* 2012;50(5):1698-703.
- Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164:502-8.
- Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: Importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(10):1603-9.
- Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:279-87.
- Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Antibiotic expected effectiveness and cost under real life microbiology: Evaluation of ertapenem and ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia for elderly patients in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6: 83-9.

Carlos Ruiz de Alegría-Puig¹
Amaia Aguirre-Quiñonero¹
Jesús Agüero-Balbín^{1,2}
M^a Pia Roiz-Mesones¹
Luis Martínez-Martínez^{1,2}

Correlación entre el sistema de MALDI-TOF Vitek-MSTM y los métodos convencionales de identificación de bacterias causantes de infección gastrointestinal

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España

²Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España.

RESUMEN

Introducción. La identificación rápida de patógenos es esencial para el diagnóstico de las infecciones gastrointestinales. La espectrometría de masas matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-TOF) ha demostrado ser eficaz y rápida en la identificación de microorganismos. El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre Vitek-MSTM y los métodos convencionales para la identificación de bacterias causantes de infección gastrointestinal.

Material y métodos. Se han identificado un total de 329 patógenos gastrointestinales empleando, simultáneamente, Vitek-MSTM (v2 SARAMIS MS-ID, BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) y métodos diagnósticos convencionales. En los casos de discrepancia se realizó secuenciación del gen 16SrRNA.

Resultados. La correlación entre Vitek-MSTM y los métodos diagnósticos convencionales fue del 100% excepto para *Yersinia enterocolitica* (94,1%), *Helicobacter pylori* (10%) y *Aeromonas veronii* (0%).

Conclusiones. Vitek-MSTM es un método rápido y útil en la identificación de bacterias enteropatógenas. Es necesario mejorar las prestaciones del sistema para *H. pylori* y *A. veronii*.

Palabras clave: Maldí-tof; *Yersinia*; *Aeromonas*; *Helicobacter*; *Salmonella*

Correlation between MALDI-TOF Vitek-MSTM system and conventional identification methods of gastrointestinal infection causing bacteria

ABSTRACT

Introduction. Rapid identification of pathogens is essential for the diagnosis of gastrointestinal infections. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry has shown to be effective and fast for the identification of microorganisms. The objective of this study was to evaluate the correlation between Vitek-MSTM and conventional methods for bacterial identification causing gastrointestinal infection.

Material and methods. A total of 329 gastrointestinal pathogens were identified using Vitek-MSTM (v2 SARAMIS MS-ID, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) and routine diagnostic methods simultaneously. In cases of discrepancy 16SrRNA gene sequencing was performed.

Results. The correlation between Vitek-MSTM and diagnostic methods was 100% except for *Yersinia enterocolitica* (94.1%), *Helicobacter pylori* (10%) and *Aeromonas veronii* (0%).

Conclusions. Vitek-MSTM is a quick and useful method for identification of enteropathogenic bacteria. It is necessary to improve the performance of the system for the identification of *H. pylori* and *A. veronii*.

Key words: Maldí-tof; *Yersinia*; *Aeromonas*; *Helicobacter*; *Salmonella*

INTRODUCCIÓN

La identificación rápida y certera de patógenos gastrointestinales en el laboratorio clínico es esencial para el diagnóstico y tratamiento correctos de las infecciones causadas por estos agentes¹. Incluso cuando se estudian meticulosamente, en casi la mitad de los casos de diarrea el agente patógeno no puede ser identificado con métodos convencionales tales como

Correspondencia:
Carlos Ruiz de Alegría-Puig
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL (Servicio de Microbiología)
Avda. Valdecilla s/n Cp: 39008. Santander, España.
Tfno: 942 202520.
Fax: 942 203462.
E-mail: carlosrdap@hotmail.com

el cultivo, el inmunoensayo enzimático o la microscopía². En la actualidad disponemos de métodos rápidos para la detección de los virus enteropatógenos, mientras que para la identificación bacteriana los métodos convencionales son más lentos, algo que resulta contraproducente para el manejo de este tipo de enfermedades agudas. MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*) es un sistema por el cual al incidir un rayo láser sobre un microorganismo, embebido en una matriz, se consigue ionizar una serie de proteínas del mismo, que tras ser sometidas a un campo eléctrico, migran por un tubo de vacío hasta un detector. Según la masa de cada proteína, calculada por el tiempo de vuelo (*time of flight*) por el tubo de vacío, se genera un espectro que se enfrenta a una base de datos permitiendo identificar la bacteria a estudio. La espectrometría de masas ha sido presentada como un método rápido y fiable para la identificación de bacterias y hongos^{3,4}. Sin embargo, la precisión analítica varía en función de las especies aisladas y los diferentes espectrómetros de masas, y se ha sugerido que las identificaciones erróneas de algunas cepas se relacionan principalmente con las bases de datos o con limitaciones de la propia técnica⁵. En este sentido, hasta el momento son pocos los datos publicados sobre su rendimiento en el estudio de bacterias enteropatógenas⁶, en particular los referidos al sistema MALDI-TOF Vitek-MS™ (v2 SARAMIS MS-ID, BioMérieux, Francia).

El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre el sistema Vitek-MS™ y los métodos convencionales en la identificación de bacterias enteropatógenas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. Se han incluido un total de 329 patógenos gastrointestinales obtenidos tanto del cepario del servicio de microbiología como de la rutina diaria en el año de duración del estudio: 110 *Campylobacter jejuni*, 81 *Salmonella enterica*, 58 *Yersinia enterocolitica*, 39 *Aeromonas hydrophila*, 20 *Helicobacter pylori*, 12 *Campylobacter coli*, 7 *Aeromonas sobria* y 2 *Aeromonas veronii*. Se ha llevado a cabo la identificación empleando, simultáneamente, Vitek-MS™ y métodos diagnósticos convencionales.

Identificación convencional. Para la identificación de *Y. enterocolitica*, *S. enterica* y *Aeromonas* spp. se emplearon los sistemas Microscan Walkaway-96 (Dade Behring, West Sacramento, USA), con paneles combo NC53 (Método 3), y Vitek2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) usando tarjetas N243 (Método 2). En el caso de *C. jejuni* y *C. coli* se llevó a cabo la identificación considerando el crecimiento en medio selectivo para *Campylobacter* (Oxoid, Wesel, Germany), la tinción de Gram, la prueba de oxidasa y la hidrólisis de hipurato siendo ésta última la que diferenció *C. jejuni* de *Campylobacter* spp. Para *H. pylori*, se empleó el cultivo en medios selectivos para *Helicobacter* (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany), la hidrólisis de urea, la prueba de oxidasa y la tinción de Gram.

Identificación genotípica. Las discrepancias resultantes entre la identificación convencional y la obtenida por el sistema Vitek-MS™ se resolvió mediante la realización de una PCR multiplex, en el caso de *Campylobacter* spp.⁷, o por secuenciación del gen 16S rRNA en los demás casos. Además, se secuenció el gen que codifica la subunidad beta de la RNA polimerasa (*rpoB*) como método adicional en la identificación genotípica de *Aeromonas* spp.⁸. El producto de PCR se purificó con el kit comercial NucleoSpin®Gel and PCR Clean-Up (Macherey-Nagel, Duren, Alemania) y se secuenció con el secuenciador ABI PRISM™ 377 (Applied Biosystems). Las secuencias de los aislamientos fueron comparadas con las depositadas en la base de datos GenBank usando el programa BLAST.

Identificación mediante espectrometría de masas. Los aislados se subcultivaron en agar sangre y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las bacterias fueron depositadas en los pocillos correspondientes del portaobjetos con un asa estéril de 1 µl. Posteriormente se añadió 1 µl de la solución matriz (VITEK MS-CHCA: mezcla de 3,10 gr de ácido 2.5-dihidroxi benzoico disuelto en 100 ml de agua-etanol-acetonitrilo en proporción 1/1/1) a cada pocillo y se dejó secar a temperatura ambiente. Los espectros de masas fueron generados con el sistema Axima Assurance (Shimadzu Corporation), usando el programa Shimadzu Launchpad software y la aplicación de la base de datos SARAMIS MS-ID v3.0 (AnagnosTee GmbH) para la medición automática e identificación (Método 1). Cada aislado se analizó por duplicado y únicamente fueron aceptadas como válidas puntuaciones del 99,9%.

RESULTADOS

La correlación entre los resultados obtenidos con el Vitek-MS™ y la identificación convencional fue del 100% en el caso de *C. jejuni* y *C. coli*. Para *S. enterica* y *A. hydrophila* se obtuvo una correlación del 100% entre el Vitek-MS™ y el sistema Microscan Walkaway y Vitek2, aunque con distintos porcentajes de identificación media (99,99% y 99,99%; 99% y 92,46%; 97,39% y 98,08% respectivamente (tabla1). Se encontraron discrepancias en el estudio de *Y. enterocolitica* con un 94,10% de concordancia entre Vitek-MS™ y el sistema de Microscan Walkaway, obteniéndose en este último tres muestras con bajo porcentaje de identificación, mientras que la concordancia del primero con Vitek2 resultó del 100% y con un porcentaje de identificación media del 97,00%, algo mayor que con Microscan Walkaway (96,93%). El sistema Vitek-MS™ únicamente identificó 2 cepas de *H. pylori*, y para las 18 cepas restantes el sistema mostró: 3 identificaciones erróneas, con el 99,9% de puntuación para *Bifidobacterium* spp., *Raoultella planticola* y *Aeromonas hydrophila/caviae*; 3 identificados como microorganismos distintos al *Helicobacter* (*Comamonas testosteroni*, *Lactobacillus delmeckii*, *Mycoplasma hominis*), con baja puntuación; en los 12 casos restantes el sistema asignó un error P150, referido a la ausencia del espectro en la base de datos (en este caso el fabricante recomienda repetir la adquisición, se repitió y el resultado fue el mismo). Por último, Vitek-MS™ tampoco identificó ninguna de las dos cepas de *A. veronii*,

Tabla 1 Correlación entre los resultados obtenidos por Vitek-MS™ y métodos de identificación convencionales.

	Vitek-MS™ Método 1 n	% de identificación media Método 1	Vitek2 Método 2 n	% de identificación media Método 2	Correlación (%) Método 1 + Método 2	Microscan Método 3 n	% de identificación media Método 3	Correlación Método 1 + Método 3
<i>Campylobacter jejuni</i>	110	99,99	110 ^c	NV	100			
<i>Campylobacter coli</i>	12	99,99	12 ^c	NV	100			
Grupo <i>Salmonella</i>	81	99,99	41	97,39	100	40	99	100%
<i>Yersinia enterocolitica</i>	58	99,99	7	97	100	51	96,93	94,1% (42)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	39	99,99	23	98,08	100	16	92,46	100%
<i>Aeromonas sobria</i>	7	99,99	7	96,42	100			
<i>Aeromonas veronii</i>	2	0 ^a	2	0 ^b	0			
<i>Helicobacter pylori</i>	20	99,99 (5)	20 ^d	NV	10 (2)			

Entre paréntesis el número de identificaciones que han coincidido entre los diferentes métodos.

NV: no valorable

^aVitek-MS™ no identificó ninguna de las dos cepas de *A. veronii*, confundiéndolas con *A. hydrophila*, con porcentajes de identificación del 99,99% en ambos casos.

^bVitek2 no identificó adecuadamente estas dos cepas: no se obtuvo identificación en un caso y en el otro hubo una identificación errónea como *A. sobria* (97% en porcentaje de identificación).

^cMultiplex PCR

^dSecuenciación.

confundiéndolas con *A. hydrophila*, con porcentajes de identificación del 99,99% en ambos casos. Vitek2 tampoco identificó adecuadamente estas dos cepas: no se obtuvo identificación en un caso y en el otro hubo una identificación errónea como *A. sobria* (97% en porcentaje de identificación).

DISCUSIÓN

Un elevado porcentaje de cuadros de gastroenteritis aguda quedan sin diagnosticar. Del 60% de casos diagnosticados el 80% son de causa infecciosa y de éstos se calcula que un 15% son de origen bacteriano. A pesar de que un gran número de cuadros clínicos se resuelven con medidas de soporte sin necesidad de administrar tratamiento antibiótico, el conocimiento del agente causal es de gran importancia cuando la evolución clínica del proceso o los factores de riesgo del paciente indican la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico debido a la etiología bacteriana y también por cuestiones epidemiológicas. *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. son los géneros bacterianos que con más frecuencia causan gastroenteritis bacteriana. En este estudio se han demostrado los buenos resultados obtenidos con Vitek-MS™ con un 100% de identificación de ambos géneros. Los mismos porcentajes de identificación se han obtenido para *Y. enterocolitica* y aunque en el caso del género *Aeromonas* spp. se han producido errores en la discriminación de especie en *A. veronii*, éstas fueron incluidas dentro de su género y por lo tanto identificadas como patógeno intestinal.

Microscan Walkaway comporta dificultad en la identificación de algunas cepas de *Y. enterocolitica* tal como ya se apunta en la bibliografía⁹.

Este estudio muestra que Vitek-MS™ es una herramienta útil para una identificación rápida y precisa de bacterias gastrointestinales patógenas y podría, por tanto, reemplazar a los métodos tradicionales al permitir identificar estos microorganismos en cuestión de minutos tras su crecimiento en los medios de cultivo y además, lo hace con gran fiabilidad. Sería necesario ampliar este estudio con un mayor número de aislamientos de *H. pylori* y, en particular, de *A. veronii* y otras especies de *Aeromonas*. Estudios previos han indicado la dificultad de la identificación de *Aeromonas* spp. con MALDI-TOF, incluso con otros equipos de otros fabricantes distintos al Vitek-MS™^{10,11}. No obstante, la ampliación en el análisis de espectros es, con toda probabilidad, una de las mejoras a implementar.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización del estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD. Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:155-168.

2. de Wit MA, Kortbeek LM, Koopmans MP, de Jager CJ, Wannet WJ, Bartelds AI, et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect* 2001;127:389-397.
3. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:547-603.
4. Galán F, García-Agudo L, Guerrero I, Marín P, García-Tapia A, García-Martos P, et al. Evaluation of mass spectrometry for the identification of clinically interesting yeasts. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:372-8.
5. Martiny D, Visscher A, Catry B, Chatellier S, Vandenberg O. Optimization of *Campylobacter* growth conditions for further identification by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Microbiol Methods* 2013;94:221-3.
6. Denq J, Fu L, Wang R, Yu N, Ding X, Jiang L, et al. Comparison of MALDI-TOF MS, gene sequencing and the Vitek 2 for identification of seventy-three clinical isolates of enteropathogens. *J Thorac Dis* 2014;6:539-44.
7. Persson S, Olsen KEP. Multiplex PCR for identification of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from pure cultures and directly on stool samples. *J Med Microbiol* 2005;54:1043-1047.
8. Mollet C, Drancourt M, Raoult D. *rpoB* sequence analysis as a novel basis for bacterial identification. *Mol Microbiol* 1997;26:1005-1011.
9. Rhoden DL, Smith PB, Baker CN, Schable B. AutoSCAN-4 system for identification of gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1985;22:915-8.
10. Vávrová A, Balážová T, Sedláček I, Tvrzová L, Šedo O. Evaluation of the MALDI-TOF MS profiling for identification of newly described *Aeromonas* spp. *Folia Microbiol (Praha)* 2015;60:375-83.
11. Shin HB, Yoon J, Lee Y, Kim MS, Lee K. Comparison of MALDI-TOF MS, housekeeping gene sequencing, and 16S rRNA gene sequencing for identification of *Aeromonas* clinical isolates. *Yonsei Med J* 2015;56(2):550-5.

Original breve

José Javier Costa
Javier Rodríguez
Javier Alba
Isidro Rivadulla
María Luisa Pérez-del-
Molino
Antonio Aguilera

Prevalencia y distribución del genotipo D del virus de la hepatitis B en Galicia (noroeste de España): influencia de la edad, el sexo y la procedencia

Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España.

RESUMEN

Introducción. El virus de la hepatitis B (VHB) se clasifica filogenéticamente en genotipos y subgenotipos utilizados para estudios epidemiológicos. El objetivo es conocer la distribución de subgenotipos D del VHB en nuestro entorno.

Pacientes y métodos. En 401 pacientes con antígeno de superficie del VHB positivo, ADN-VHB positivo, se amplificó y secuenció un fragmento del gen que luego se analizó mediante la aplicación on-line geno2pheno (hbv) del Instituto Max-Planck.

Resultados. Se encontraron 259 (64,6%) pacientes con genotipo D: 53 no subgenotipables, 9 (4%) D1, 61 (30%) D2, 15 (7%) D3 y 121 (59%) D4. Los pacientes con VHB de subgenotipo D1 eran, de media, 23 años más jóvenes ($p=0,0001$) y con mayor proporción de mujeres ($p<0,05$).

Conclusiones. El subgenotipo D4 del VHB es el mayoritario en nuestro entorno. Los pacientes con subgenotipo D1 procedían del extranjero, eran más jóvenes que los demás subgenotipos y con mayor proporción de mujeres. Estos resultados demuestran el interés de realizar estudios a nivel de subgenotipo de VHB.

Palabras clave: virus de la hepatitis B, genotipo, subgenotipo, Galicia, población del noroeste de España, España

Prevalence and distribution of hepatitis B virus genotype D in Galicia (northwest of Spain): influence of age, sex and origin

ABSTRACT

Introduction. Phylogenetically, hepatitis B virus (HBV) is classified into genotypes and subgenotypes used for epidemiological studies. The aim of this study is to know the distribution of HBV subgenotypes D in our environment.

Patients and methods. From 401 patients HBV surface antigen positive, HBV DNA-positive, partial HBV-DNA S gene was amplified, sequenced and analysed using geno2pheno (hbv) (Max-Planck Institute) on line application.

Results. We found 259 (64.6%) patients with HBV genotype D: 53 not subgenotypable, 9 (4%) D1, 61 (30%) D2, 15 (7%) D3 and 121 (59%) D4. Patients with D1 subgenotype were, on average, 23 years younger ($p = 0.0001$), with a higher proportion of women ($p < 0.05$).

Conclusions. HBV subgenotype D4 was the most prevalent in our area. Patients with D1 subgenotype came from abroad were younger than the other subgenotypes and mostly women. These results show the interest of conducting studies at HBV subgenotype level.

Kew words: Hepatitis B virus, genotype, subgenotype, Galicia, Northwest Spain population, Spain

INTRODUCCIÓN

Se estima que, en el mundo, alrededor de 350 millones de personas permanecen infectadas de manera crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)¹. A causa del VHB cada año mueren más de 780,000 personas por hepatitis crónica activa, cirrosis o hepatocarcinoma².

El VHB presenta un genoma circular de ADN parcialmente

Correspondencia:
José Javier Costa Alcalde.
Laboratorio de Microbiología del Hospital Provincial de Conxo (CHUS).
Rúa de Ramón Baltar s/n. Santiago de Compostela. A Coruña. España. CP: 15704
Tfno.: 981951704
Fax: 981951701
E-mail: xosexabier@gmail.com

bicatenario de unos 3.200 pares de bases³. Sobre una divergencia de al menos un 8% en la secuencia completa de su genoma, o en más del 4% de su gen S, el VHB se clasifica filogenéticamente en 9 genotipos, A-I, y un posible décimo genotipo J³. Una de las principales características de los genotipos del VHB es que muestran un marcado patrón de distribución geográfica. En Europa la mayor parte de los casos se distribuye entre los genotipos A y D⁴. El genotipo D tiene una distribución mundial pero predomina en el área mediterránea. Además del interés epidemiológico, los genotipos del VHB se asocian con la severidad de la enfermedad, la seroconversión HBeAg, la aparición de mutaciones en el promotor y región precore/core⁵ o la respuesta al interferón⁶. Las guías internacionales para el tratamiento de la infección por VHB recomiendan la determinación del genotipo del VHB⁷.

Con diferencias entre un 4 y un 8% en la secuencia nucleotídica completa, los genotipos del VHB se pueden dividir en subgenotipos³. Al igual que los genotipos, los subgenotipos también muestran una distribución geográfica característica. El análisis de subgenotipos del VHB se ha usado para investigar movimientos poblacionales y también en estudios étnicos y epidemiológicos⁸.

Los estudios realizados en España sobre la prevalencia de genotipos del VHB son escasos⁹⁻¹². En ellos, el genotipo D es el mayoritario.

El objetivo de este trabajo es conocer la distribución de subgenotipos D del VHB en el Noroeste de España.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Del área de Santiago de Compostela se estudiaron muestras de suero de 401 pacientes antígeno de superficie del VHB positivo, ADN-VHB positivo que se recibieron entre enero de 2000 y diciembre de 2014.

Análisis serológico. La presencia de HBsAg en suero se determinó en un analizador Architect i2000 SR (Abbott[®]) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Determinación del genotipo del VHB. Del ADN-VHB extraído de las muestras de suero se amplificó y secuenció un fragmento del gen S del VHB tal como se describe¹³.

Las secuencias obtenidas se analizaron mediante la aplicación on-line geno2pheno(hbv) del instituto Max-Planck (<http://hbv.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>).

Análisis estadístico. El estudio estadístico se realizó con Stata versión 13.1 (StataCorp, USA). Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 cuadrado y la prueba exacta bilateral de Fischer. Para las variables cuantitativas se utilizaron las pruebas t de student o ANOVA o las no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis cuando no se pudieron aplicar las pruebas paramétricas. Se consideraron significativos los valores $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 401 muestras estudiadas, 285 fueron hombres

(71%) y 116 mujeres (29%), con edades comprendidas entre los 7 y los 90 años (mediana = 48 años, rango intercuartílico entre 38 y 60).

Con respecto a la edad de los pacientes no se observaron diferencias entre hombres y mujeres (49,2 vs 48,6, $p = 0,78$).

Se observaron 259 (64,6%) pacientes infectados con VHB de genotipo D, 171 (66%) hombres y 88 (34%) mujeres. De estos 259 casos, 53 casos no pudieron ser subgenotipados. Los restantes 206 casos se muestran en la tabla 1. Se encontraron diferencias significativas en la relación entre sexo y subgenotipo D ($p=0.012$). Al comparar estos grupos dos a dos, se observó en el subgenotipo D1 un 78% de mujeres con diferencias significativas respecto a los subgenotipos D2 ($p = 0,001$), D3 ($p=0.003$) y D4 ($p=0,031$). Entre los subgenotipos D2, D3 y D4 no se observaron diferencias ($p=0,139$), aunque el porcentaje de hombres en el subgenotipo D3 fue del 87% frente al 69 y 64% de los subgenotipos D2 y D4.

La mediana de edad de los pacientes de genotipo D fue de 51 años (rango intercuartílico entre 39 y 62 años) sin diferencias entre hombres y mujeres.

Tabla 1 Distribución de subgenotipos D del VHB.

GENOTIPO	SEXO		Total
	Hombre	Mujer	
D1	2 (22%)	7 (78%)	9 (4%)
D2	42 (69%)	19 (31%)	61 (30%)
D3	13 (87%)	2 (13%)	15 (7%)
D4	75 (62%)	46 (38%)	121 (59%)
Total	132 (64%)	74 (36%)	206

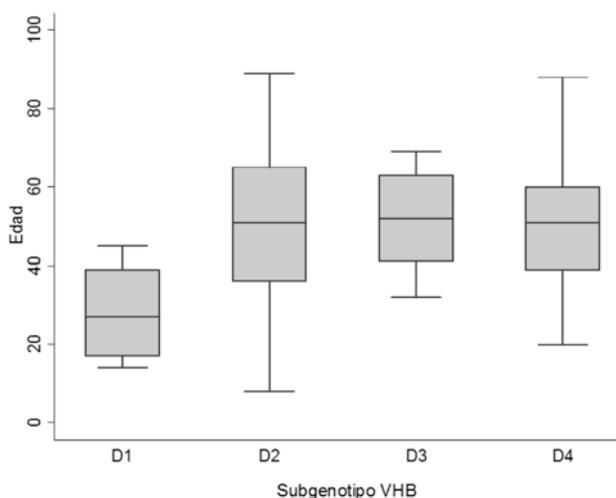


Figura 1 Edad de los pacientes con subgenotipos D del VHB.

La distribución de edades en los distintos subgenotipos se muestra en la figura 1, observándose diferencias significativas entre ellos ($p=0,0018$). No se observaron diferencias significativas entre los subgenotipos D2, D3 y D4 ($p=0,35$). Al agrupar D2, D3 y D4 y comparar la media de edad frente a D1, la diferencia media fue de 23 años ($p=0,0001$; IC 95% entre 11 y 34 años). Dentro de los subgenotipos D no se encontraron diferencias entre la edad de hombres y mujeres. Al revisar la historia clínica de los pacientes con subgenotipo D1 se vio que 2 eran de nacionalidad rumana. De los demás no constaba la procedencia sin embargo los nombres eran todos de origen eslavo o árabe.

DISCUSIÓN

Los subgenotipos del VHB presentan una distribución geográfica característica. Así, el subgenotipo D1 se ha descrito en Bulgaria, China, Egipto, Norte de la India, Turquía, Irán, Marruecos, Pakistán, Túnez y Brasil. El subgenotipo D2 se ha descrito en Albania, Turquía, Brasil, Oeste de India, Líbano y Serbia. El subgenotipo D3 se ha descrito en todo el mundo. El subgenotipo D4, relativamente raro, se ha descrito en Haití, Rusia y los Balcanes, Brasil, Kenia, Marruecos, Ruanda, aborígenes de Papúa Nueva Guinea y Australia, y un pequeño porcentaje de la población Inuit de Canadá^{3, 8}. En España no hay datos de la distribución de subgenotipos del VHB.

En el estudio de Rodríguez-Frías et al¹⁰ realizado en Cataluña la proporción de hombres/mujeres fue similar a la de nuestro estudio. En cuanto a la edad de los pacientes, los resultados también fueron similares. En nuestro entorno se observó un 65% de casos de genotipo D mientras que en Cataluña un 48%. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Echevarría et al¹¹, 66.2% de genotipo D. En este estudio no se incluyeron muestras procedentes de Cataluña, pero sí de 11 de las 17 comunidades autónomas de España, incluida Galicia.

En nuestro estudio el subgenotipo más frecuente fue D4. Sorprende la elevada presencia de este subgenotipo. El subgenotipo D4 podría ser un subgenotipo temprano de las primeras migraciones intercontinentales humanas. El subgenotipo D4 probablemente se originó en África pero ha ido viéndose reemplazado posteriormente por otros subgenotipos D³. Estudios recientes en Cuba y Brasil¹⁴⁻¹⁵ indican la presencia del subgenotipo D4 como segundo más frecuente en la infección por VHB. Estos autores señalan a un posible origen africano de este subgenotipo D4 introducido durante el tráfico de esclavos. En el estudio realizado en Cuba refieren que los subgenotipos más frecuentes en España son el D2 y el A2 pero sólo dispusieron de 14 secuencias completas de VHB en el GeneBank. Sería interesante realizar un estudio filogenético entre las secuencias de subgenotipo D4 obtenidas en nuestro estudio y compararlas con las obtenidas por estos autores, sin embargo una de las limitaciones de nuestro estudio es el pequeño tamaño del fragmento amplificado que nos impide realizar este estudio de una manera robusta.

En cuanto al subgenotipo D2, en nuestro estudio este subgenotipo es el segundo más frecuente.

El subgenotipo D1 es el más prevalente en Grecia, Turquía y norte de África. En nuestra población, aunque sólo son 9 casos, todas las personas con subgenotipo D1 procedían del extranjero y son más jóvenes que en los otros subgenotipos D. Dos eran de nacionalidad rumana, los demás tenían nombres eslavos o árabes. Sorprende que en el subgenotipo D1 sean más mujeres que hombres. Se podría pensar que es así debido a que estas mujeres son diagnosticadas de infección por VHB cuando acuden al hospital durante el embarazo. Es decir, que los subgenotipo D1 en nuestro entorno se asocian a personas emigradas que, en general, son más jóvenes que los pacientes con otros subgenotipos D.

En cuanto al subgenotipo D3 varios estudios asocian este subgenotipo a personas usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP)⁸. En nuestro grupo de pacientes encontramos que 6 de los 15 pacientes eran UDVP. De los 9 restantes, 4 no eran UDVP y de los otros 5 no obtuvimos información. Los pacientes de nuestro grupo no eran extranjeros.

Los resultados obtenidos demuestran el interés de realizar estudios a nivel de subgenotipo de VHB en nuestro entorno. Los análisis filogenéticos necesarios para establecer unos resultados más robustos necesitarían secuenciar un fragmento de mayor tamaño que el realizado en este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337 (24):1733-45
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089-94
3. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014; 57(3-4):141-50.
4. Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes in Europe. *Hepatol Res* 2007;37(s1):S20-6.
5. Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol* 2013; 23(6 Pt B):561-75.
6. Buster EH1, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009 ;137(6):2002-9.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
8. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(1):28-37.
9. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outco-

- me of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123(6):1848-56.
10. Rodríguez-Frias F, Jardi R, Buti M, Schaper M, Hermsilla E, Valdes A, et al. Hepatitis B virus genotypes and G1896A precore mutation in 486 Spanish patients with acute and chronic HBV infection. *J Viral Hepat* 2006;13(5):343-50.
 11. Echevarría JM, Avellón A, Magnius LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Spain: identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing. *J Med Virol* 2005;76(2):176-84.
 12. Rodríguez-Nóvoa S, Gómez-Tato A, Aguilera-Guirao A, Castroagudín J, González-Quintela A, García-Riestra C, et al. Hepatitis B virus genotyping based on cluster analysis of the region involved in lamivudine resistance. *J Virol Methods* 2004;115(1):9-17
 13. Sloan RD1, Strang AL, Ramsay ME, Teo CG. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997-2001. *J Clin Virol* 2009;44(2):157-60.
 14. Loureiro CL, Aguilar JC, Aguiar J, Muzio V, Pentón E, García D, et al. HBV genotypic variability in Cuba. *PLoS One* 2015;10(3):e0118959.
 15. Barros LM, Gomes-Gouvêa MS, Kramvis A, Mendes-Corrêa MC, dos Santos A, Souza LA, et al. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhão state, Northeast Brazil. *Infect Genet Evol* 2014;24:68-75.

José M^a Barbero¹
Eduardo Montero¹
Alfonso Vallés²
Miguel Ángel Plasencia²
Juan Romanyk³
Joaquín López¹

Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva

¹Servicio de Medicina Interna. Unidad de Apoyo Médico a Servicios Quirúrgicos. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

³Servicio de Microbiología. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. La mayoría de publicaciones sobre infecciones de prótesis articulares (IPA) hacen referencia a las indicadas de manera electiva y excluyen las prótesis de cadera que se colocan tras fractura de la misma.

Material y métodos. Estudio descriptivo de las infecciones de prótesis de cadera tras fractura diagnosticadas y tratadas en el Hospital de Alcalá de Henares (Madrid) en el periodo 2009-2014 y comparación respecto a las infecciones de prótesis electivas de cadera.

Resultados. En el periodo de estudio hubo 30 IPA tras fractura y 14 IPA electivas. La incidencia anual de infección fue del 4,7% para las prótesis colocadas tras fractura frente al 1,3% en las prótesis electivas (RR 3,8, $p=0,005$). Las IPA tras fractura afectaron a pacientes de mayor edad (82,5 años vs 71,5, $p=0,006$), con mayor comorbilidad según el índice de Charlson (5,4 vs 3,6, $p=0,003$), mayor riesgo anestésico (ASA>2 en el 70% vs 21,4%, $p=0,004$) y mayor incidencia de demencia (50% vs 0, $p=0,02$). *Staphylococcus aureus* fue el agente causal más frecuente en ambos grupos, pero hubo mayor incidencia de bacilos gramnegativos en las IPA tras fractura (43,3% vs 21,4%, p no significativa) y en general de bacterias resistentes a cefazolina (63,3% vs 28,6%, $p=0,03$). En el análisis de regresión logística, la IPA tras fractura tuvo menos probabilidad éxito del tratamiento elegido que la IPA electiva (33,3% vs 78,6%, OR 0,09, $p=0,06$).

Conclusiones. Las IPA tras fractura son más frecuentes que las IPA electivas, afectan a pacientes más ancianos, con peor estado general, son producidas por bacterias más resistentes y tienen peor evolución que las IPA electivas.

Palabras clave: Infecciones relacionadas con prótesis; fracturas de cadera; resistencia antibiótica; retención de prótesis.

Prosthetic joint infection in patients with hip fracture. Differences from infection of elective prosthesis

ABSTRACT

Introduction. Most publications about prosthetic joint infections (PJI) are referred to elective prosthesis and they exclude arthroplasties due to hip fracture.

Methods. We conducted a descriptive study about prosthetic joint infections after joint fracture in Alcalá de Henares Hospital (Madrid) between 2009 and 2014 and we compared with elective prosthetic infections in the same period.

Results. There were 30 PJI after hip fracture and 14 elective PJI. The incidence of infection was 4.7% in arthroplasties due to hip fracture from 1.3% in elective prosthesis (RR 3.8, $p=0.005$). The PJI after fracture affected older patients (82.5 years vs 71.5, $p=0.006$), with greater comorbidity (5.4 vs 3.6, $p=0.003$), higher anesthetic risk (ASA>2 70% vs 21.4%, $p=0.004$) and higher incidence of dementia (50% vs 0%, $p=0.02$). *Staphylococcus aureus* was the most common causative agent in both groups, but there was higher incidence of Gram negative-cases in PJI after fracture group (43.3% vs 21.4%, p no significance) and cefazolin-resistance (63.3% vs 28.6%, $p=0.03$). In logistic regression analysis the treatment had less chance of success in PJI after fracture than elective PJI (33.3% vs 78.6%, OR 0.09, $p=0.06$).

Conclusions. The PJI after fracture are more frequent than elective PJI, affect older patients, with poor general condition, are produced by more resistant bacteria and have worst evolution than EPJI.

Key-words: Prosthetic-related infection; hip fractures; antibiotic resistance; prosthesis retention.

Correspondencia:
José M^a Barbero Allende
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).
Servicio de Medicina Interna.
c/ Fray Luis de León 5A, 3^oC, 28012, Madrid.
Tfno.: 64487902.
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La infección de prótesis articular (IPA) es, probablemente, la complicación más grave de la artroplastia, pues genera reingresos hospitalarios, reintervenciones quirúrgicas, largos tratamientos antibióticos, en ocasiones la pérdida del implante y empeoramiento funcional¹. Sin embargo, muchas publicaciones excluyen a las prótesis que se implantan tras una fractura de cadera. Las series que incluyen a éstas muestran incidencias de infección más elevadas y peor evolución²⁻⁵ que las descritas en las artroplastias electivas.

El objetivo de este trabajo es describir las infecciones de las prótesis articulares que se implantan a los pacientes tras una fractura de cadera y comparar sus características y evolución respecto a las IPA de las artroplastias electivas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo sobre infecciones de prótesis primarias de cadera en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares en el período 2009-2014. Se excluyeron las infecciones de las prótesis de revisión y las infecciones superficiales de la herida quirúrgica que no afectan a la prótesis (según criterios NNIS⁶).

Se registraron la edad, el género, la comorbilidad medida por el índice de Charlson modificado⁷, el riesgo anestésico medido por la escala ASA, la etiología, la resistencia a los antibióticos de los microorganismos responsables, la modalidad de tratamiento elegido, el éxito o fracaso de este, la curación de la IPA y la mortalidad. Se consideraron infecciones precoces las producidas en los 3 primeros meses tras la cirugía e infecciones tardías las posteriores a los 3 meses^{1,4}. Para calcular la incidencia se incluyeron las infecciones producidas durante los 12 primeros meses tras la implantación y se excluyeron los pacientes que fallecieron por otro motivo antes de dicho período.

En nuestro centro, los pacientes con fractura de cadera se intervienen entre las 24 y las 72 horas siguientes al ingreso. La profilaxis antibiótica se realiza con una dosis preoperatoria de cefazolina, tanto si es por fractura como si es electiva. Además, desde el 2011 a todos los pacientes que se someten a esta cirugía se les realiza un test de detección y erradicación del estado de portador de *Staphylococcus aureus*⁸.

Se definió la IPA con los criterios de la Sociedad de Infección Musculoesquelética⁹.

Se definió como fracaso del tratamiento elegido: la persistencia o reaparición de síntomas de infección durante el seguimiento, la muerte debida a la infección, la necesidad de tratamiento antibiótico crónico supresor no contemplado de inicio, la imposibilidad de reimplantar la prótesis en los casos que se pretendía realizar recambio en 2 tiempos o la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos adicionales no programados inicialmente. Se definió como curación la ausencia de síntomas de infección o aflojamiento radiológico tras finalización del tratamiento y sin tratamiento crónico supresor.

Análisis estadístico. La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media y su intervalo de confianza (IC) 95%. Las variables categóricas las describimos con el porcentaje y su IC 95%. Las diferencias de medias las analizamos mediante *t* de Student y el análisis de las variables categóricas mediante el Riesgo Relativo (RR). El análisis multivariante del éxito o fracaso de la variable fractura/electiva lo llevamos a cabo con modelos de regresión logística. Los criterios de las variables en los modelos los fijamos en $p < 0,05$ para la inclusión y $p > 0,10$ para la exclusión. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 y el programa MedCalc.

RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron un total de 930 artroplastias de cadera, 462 electivas y 468 tras fractura, de los cuales fallecieron en el primer año, por motivos diferentes a una IPA, 3 y 47 pacientes de cada grupo, respectivamente, que quedaron excluidos del análisis.

En los 12 primeros meses tras la cirugía se produjeron 20 IPA tras fractura y 6 IPA electivas (incidencia 4,7% vs 1,3%, RR 3,8, IC 95% 1,5 a 9,5, $p = 0,005$). Durante el período de estudio hubo un total de 44 episodios de IPA de cadera, 14 IPA electivas y 30 IPA tras fractura, de las que 24 eran prótesis parciales y 6 totales.

En la tabla 1 se muestran las diferencias de las IPA tras fractura respecto a las IPA electivas.

Los pacientes con IPA tras fractura fueron de mayor edad, mayor comorbilidad medida por el índice de Charlson y mayor riesgo anestésico. Hubo también mayor incidencia de pacientes con demencia e institucionalizados en residencias socio-sanitarias. En cuanto al tipo de infección predominaron las precoces en las IPA tras fractura, siendo más frecuentes las tardías en las IPA electivas.

S. aureus fue el agente causal más frecuente en ambos grupos. La incidencia de bacilos gramnegativos fue mayor en la IPA tras fractura que en la IPA electiva, aunque no alcanzó la significación estadística.

En la IPA tras fractura hubo mayor tasa de resistencia a cefazolina globalmente entre todos los agentes etiológicos. Los de bacilos gramnegativos causantes de IPA tras fractura mostraron una susceptibilidad a cefazolina, ceftriaxona y carbapenem del 7,7%, 53,8% y 84,2%, respectivamente.

Los pacientes con IPA tras fractura tuvieron menos posibilidades de recibir tratamiento quirúrgico, tuvieron mayor tasa de fracaso en la estrategia planeada inicialmente, especialmente si el tratamiento elegido fue el desbridamiento quirúrgico con retención del implante, alcanzaron menor índice de curación y la mortalidad cruda fue mayor. En el análisis de regresión logística, el tratamiento elegido en las IPA tras fractura tuvo menor probabilidad de éxito que en la IPA electiva (RR 0,09, IC 95% 0,01 a 1,1, $p = 0,06$).

De los 16 pacientes tratados con desbridamiento quirúrgi-

Tabla 1 Diferencias entre IPA tras fractura e IPA electiva. Análisis univariante.

	IPA tras fractura n=30	IPA electiva n=14	Diferencia/ RR (IC 95%)	p
Incidencia anual (%)	4,7%	1,3%	3,4 (1,4 a 8,5)	0,009
Edad (IC 95%)	82,5 (78,4 a 86,6)	71,5 (63 a 80)	11 (3,4 a 18,6)	0,006
Mujeres (%)	22 (73,3%)	8 (57,1%)	2,1 (0,5 a 7,8)	ns
Índice de Charlson (IC 95%)	5,4 (4,5 a 6,3)	3,6 (3 a 4,3)	1,8 (0,7 a 2,9)	0,003
IRC (%)	1 (3,3%)	1 (7,1%)	0,4 (0,03 a 7,7)	ns
DM (%)	7 (23,3%)	3 (21,4%)	1,1 (0,2 a 5,2)	ns
Demencia (%)	15 (50%)	0	29 (1,6 a 530)	0,02
Institucionalizados (%)	10 (33,3%)	0	19,6 (1,1 a 366)	0,04
ASA >2 (%)	21 (70%)	3 (21,4%)	5,8 (1,1 a 31,8)	0,04
PCR inicial (IC 95%)	100,1 (68,7 a 131,4)	85 (17,4 a 152,6)	15,1 (-49,4 a 79,6)	ns
Clasificación				
Precoz (%)	21 (70%)	5 (35,7%)	4,2 (1,1 a 19,1)	0,03
Tardía (%)	9 (30%)	9 (64,3%)	0,4 (0,06 a 0,9)	
Microbiología				
<i>S. aureus</i>	11 (36,7%)	5 (35,7%)	1 (0,3 a 3,9)	ns
<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>	7 (23,3%)	1 (7,1%)	3,9 (0,4 a 35,8)	ns
<i>Enterococcus</i>	3 (10%)	3 (21,4%)	0,4 (0,1 a 2,3)	ns
Otros <i>Streptococcus</i>	0	1 (7,1%)	-	ns
<i>Corynebacterium</i>	0	1 (7,1%)	-	ns
Enterobacterias	8 (26,7%)	2 (14,3%)	1,8 (0,3 a 10,2)	ns
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (6,7%)	0	-	ns
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (10%)	1 (7,1%)	1,4 (0,1 a 15,3)	ns
Cultivos negativos	3 (10%)	3 (21,4%)	0,4 (0,1 a 2,3)	ns
<i>Staphylococcus</i> spp. resistentes a metilina	66,7%	50%	1,6 (0,2 a 10,1)	ns
IPA por bacilos gramnegativos (%)	13 (43,3%)	3 (21,4%)	2,8 (0,6 a 12,1)	ns
IPA por bacterias resistentes a cefazolina (%)	19 (63,3%)	4 (28,6%)	4,2 (1,1 a 17,1)	0,04
Tratamiento no quirúrgico ^a (%)	7/28 (25%)	1/8 (12,5%)	0,4 (0,04 a 3,6)	ns
Éxito (%)	10 (33,3%)	11 (78,6%)	0,1 (0,03 a 0,6)	0,01
Desbridamiento con retención de implante (%)	5/16 (31,3%)	4/6 (66,7%)	0,2 (0,03 a 1,7)	ns
Curación (%)	18 (60%)	14 (100%)	0,05 (0,03 a 0,9)	0,04
Mortalidad (%)	9 (27,3%)	0	9,9 (0,6 a 147)	0,07

IPA: infección de prótesis articular; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; IRC: insuficiencia renal crónica; DM; diabetes mellitus; ASA: Sociedad Americana de Anestesiología.

^ase excluyen de este análisis las IPA tipo IV.

co y retención de prótesis, en tan solo 5 se consiguió la curación (31,3%), 2 tuvieron que continuar con tratamiento antibiótico crónico erradicador, a 7 hubo que retirarles la prótesis (a 2 de los cuales se les pudo reimplantar otra en un segundo tiempo) y 3 fallecieron (figura 1).

En 5 pacientes se optó por recambio protésico, uno en 1 tiempo y cuatro en 2 tiempos, con éxito en todos ellos. A 9 pacientes se les trató inicialmente solo con antibioterapia, de los cuales a 1 hubo que retirarle finalmente la prótesis, otros 6

fallecieron y otros 2 continuaron tratamiento antibiótico crónico.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, las IPA tras fractura fueron más frecuentes que las IPA electivas, tuvieron mayor incidencia, afectaron a pacientes de mayor edad y complejidad y tuvieron peor evolución y mayor mortalidad.

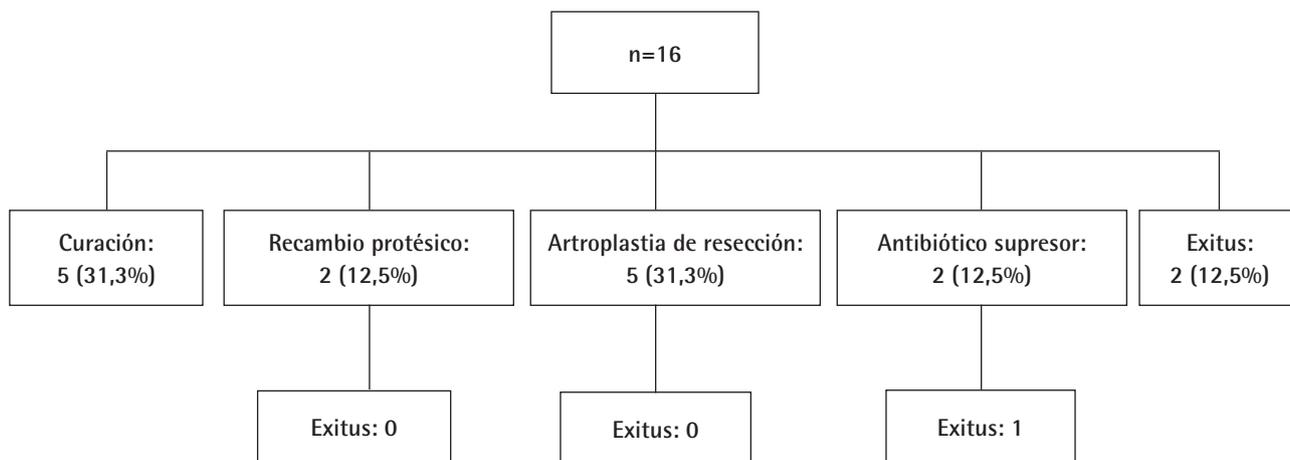


Figura 1 Evolución de los pacientes tratados con desbridamiento quirúrgico y retención del implante.

Conocer las características clínicas y microbiológicas de los síndromes infecciosos de cada centro hospitalario es notablemente importante, pues permite establecer medidas preventivas y terapéuticas específicas, particularmente en lo referido a la antibioterapia, tanto profiláctica como terapéutica. Sin embargo, muchos estudios sobre la IPA excluyen las cirugías no electivas, en algunos casos porque son series de centros monográficos de cirugía ortopédica, lo cual hace que en ellos no se intervienen quirúrgicamente pacientes con fractura de cadera¹⁰. En consecuencia, comunican tasas de IPA muy bajas, en ocasiones inferiores al 1%¹¹.

Las series de infecciones de prótesis de cadera demuestran incidencias más altas cuando estas se colocan tras una fractura, aunque ofrecen cifras muy variables que oscilan entre el 1 y el 9%^{2,4,5,12}, en nuestro caso del 4,7%, significativamente mayor que la de las prótesis electivas. Algunas de las publicaciones hacen referencia a infecciones de hemiartróplastia de cadera, que se colocan casi exclusivamente debido a fractura de la misma^{4,13}, pero hay fracturas que se tratan con artroplastia total. De hecho, en nuestro estudio las prótesis totales representaron el 20% del total de IPA tras fractura.

Los pacientes con IPA tras fractura fueron de mayor edad y mayor deterioro funcional que los pacientes con IPA electiva (mayor índice de Charlson, mayor riesgo anestésico, mayor demencia, más frecuentemente institucionalizados), lo cual podría explicar su mayor incidencia. Sin embargo, el propio traumatismo ha demostrado ser un factor independiente del riesgo de infección, de tal manera que el daño tisular que genera el trauma podría favorecer la infección². De hecho, en un estudio se encontró que el hematoma intracapsular que existe en el momento de implantar la prótesis está en ocasiones contaminado y, en los casos que esto ocurre, hay mayor probabilidad de desarrollar posteriormente infección¹⁴.

La mayoría de infecciones fueron precoces. Dada la alta mortalidad de la fractura de cadera en el medio plazo¹⁵, es po-

sible que a muchos pacientes no les da tiempo a desarrollar las formas tardías y fallecen por otras causas antes de que se puedan producir.

S. aureus fue el agente causal más frecuente en ambos grupos. Hubo mayor incidencia de *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina en la IPA tras fractura que en la IPA electiva, aunque no alcanzó la significación estadística. También hubo más casos de infección causadas por bacilos gramnegativos y, en conjunto, mayor incidencia de agentes resistentes al antibiótico utilizado en profilaxis, cefazolina. Esto podría explicarse por la mayor presencia de pacientes institucionalizados en residencias socio-sanitarias, cuyas infecciones suelen ser más resistentes que las de pacientes que no viven en ellas¹⁶. De hecho, en nuestra serie, todas las infecciones de los pacientes institucionalizados, salvo una, se produjeron por microorganismos resistentes a cefazolina.

Cefazolina se ha demostrado eficaz en la prevención de infecciones en pacientes con fractura de cadera¹⁷. Sin embargo, el creciente aumento de las infecciones por microorganismos resistentes cuestiona las pautas habituales de profilaxis antibiótica¹⁸. En los casos de IPA tras fractura con implicación de bacilos gramnegativos, en el 92% estos eran resistentes a cefazolina. Las series de IPA de hemiartróplastias de cadera también muestran bacterias más resistentes¹². En esta circunstancia, ¿cabría plantearse una cobertura antibiótica profiláctica más amplia en estos pacientes? Esto debería ser analizado mediante estudios clínicos.

En lo que respecta al tratamiento, la IPA tras fractura fue un factor de riesgo independiente de mala evolución (en el límite de la significación estadística al ajustar por otros factores). Los pacientes con IPA tras fractura tuvieron menor probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico, pues su peor situación clínica no les hacía candidatos al mismo. Además, la opción de desbridamiento con retención de prótesis tuvo peor resultado que en la IPA electiva. Esto puede ser debido a que se

emplea en más pacientes de los que estaría indicado según los protocolos habituales¹⁹, pues posiblemente no estén en condiciones adecuadas de soportar una cirugía más agresiva como el recambio protésico o porque su mala situación funcional haga que el beneficio de este tipo de cirugías no sea superior al riesgo. La mortalidad también fue mayor, aunque este hecho podría estar sesgado porque los pacientes con fractura de cadera tienen ya de por sí una elevada mortalidad¹⁴ (10% anual en nuestra serie).

Las pautas de tratamiento empírico en la IPA no están claramente establecidas^{1,19}. La importante participación de *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina y bacilos gram-negativos en las IPA tras fractura de nuestro estudio sugieren considerar una antibioterapia que sea activa frente a éstos a la hora de iniciar el tratamiento hasta conocer los resultados de los cultivos.

La limitación más importante de este estudio es el bajo número de casos que limita su poder estadístico. Sin embargo, a pesar de ello sí se observan diferencias respecto a las IPA electiva. Además es de carácter unicéntrico, lo cual podría no hacer extrapolables los resultados a otros hospitales, particularmente en lo referente a la microbiología.

En conclusión, la IPA tras fractura constituye una parte importante del total de las IPA de cadera, pero tiene unas características propias diferentes de la IPA electiva, lo cual hace necesario establecer estrategias diferenciadas, tanto para su prevención como tratamiento. Tienen mayor incidencia, diferente microbiología y peor evolución que la IPA electiva. Una profilaxis antibiótica de mayor espectro (particularmente entre los pacientes institucionalizados) podría reducir la incidencia de IPA tras fractura. Además, el régimen antibiótico empírico de estas infecciones debería incluir cobertura frente a *Staphylococcus* resistentes a meticilina y bacilos gramnegativos.

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

- Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009;361:787-94.
- Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(6):844-50.
- Hargrove R, Ridgeway S, Russell R, Norris M, Packham I, Levy B. Does pulse lavage reduce hip hemiarthroplasty infection rates? *J Hosp Infect* 2006;62:446-9.
- Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(12):3268-77.
- Westberg M, Snorrason F, Frihagen F. Preoperative waiting time increased the risk of periprosthetic infection in patients with femoral neck fracture. *Acta Orthop* 2013;84(2):124-9.
- Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
- Quan H, Li B, Couris C, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676-82.
- Barbero JM, Romanyk J, Montero E, Vallés A, Melgar V, Agudo R, et al. Resultados de una intervención de descolonización de *Staphylococcus aureus* en pacientes portadores a los que se indica una prótesis articular. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(2):95-100.
- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Valle Della CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992-4.
- Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(8):1128-33.
- Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1710-5.
- Dale H, Skråmm I, Løwer H, Eriksen H, Espehaug B, Furnes O, et al. Infection after primary hip arthroplasty. A comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthop* 2011;82(6):646-54.
- Del Toro MD, Nieto I, Guerrero F, Corzo J, del Arco A, Palomino J, et al; PJIG-SAEI/REIPI group. Are hip hemiarthroplasty and total hip arthroplasty infections different entities? The importance of hip fractures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(8):1439-48.
- Font-Vizcarra L, Zumbado A, García S, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between haematoma in femoral neck fractures contamination and early postoperative prosthetic joint infection. *Injury* 2011;42(2):200-3.
- Meessen JM, Pisani S, Gambino ML, Bonarrigo D, van Schoor NM, Fozzato S, et al. Assessment of mortality risk in elderly patients after proximal femoral fracture. *Orthopedics* 2014;37(2):194-200.
- Tacconelli E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):102-9.
- Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolina prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg* 1990;33(2):122-7.
- Wolf J. Antibiotic resistance threatens the efficacy of prophylaxis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(12):1368-9.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.

Carta al Director

Estela Val-Jordán¹
Luis Manuel Claraco-Vega¹
Antonio Rezusta-López²
Rafael Huarte-Lacunza³

Sellado rotatorio del catéter vascular e instilaciones vesicales con anfotericina B liposomal para erradicar *Candida parapsilosis*

¹Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

²Servicio Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

³Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Sr. Editor: se presenta el caso de una mujer de 65 años, portadora de dispositivo intrauterino (DIU) hace 15 años, hospitalizada en planta de Cirugía General por síndrome constitucional y dolor abdominal a estudio. Durante el ingreso sufre una sepsis grave, precisando laparotomía urgente, con hallazgos macroscópicos de salpingitis perforada, múltiples abscesos hepáticos e intraabdominales y abscesificación de trompas de Falopio. Se retiró el DIU y se resecaron las trompas, drenando los abscesos accesibles, algunos inabordables por su localización y pequeño tamaño.

La evolución postoperatoria en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es tórpida con datos clínico-analíticos de shock séptico y fracaso multiorgánico precisando soporte hemodinámico, respiratorio y renal.

Al ingreso en UCI se canaliza una nueva vía venosa central y periférica, extrayendo hemocultivos y se inicia tratamiento empírico intravenoso (iv) con meropenem, linezolid, amikacina y micafungina (200 mg/día).

Los resultados microbiológicos confirman el aislamiento multifocal de *Candida parapsilosis* en sangre, catéter venoso central (CVC) retirado al ingreso, orina, herida quirúrgica y broncoaspirado. Dada la gravedad clínica del cuadro y el aislamiento de *C. parapsilosis* se asocia un segundo antifúngico, fluconazol (800 mg/día iv), primera elección en candidemia por *C. parapsilosis*¹⁻³.

La persistencia de *C. parapsilosis* en los hemocultivos de vía periférica y CVC conllevaba la necesidad del recambio continuo de accesos vasculares, entrañando un riesgo añadido, por la dificultad anatómica e intensa coagulopatía.

Una vez descartada, mediante Tomografía Computarizada,

la posibilidad de drenaje, tanto quirúrgico como por radiología intervencionista, de las colecciones intraabdominales residuales, la persistencia de *C. parapsilosis* en sangre y orina a los 25 días del ingreso unido al riesgo del recambio de los accesos vasculares, hizo considerar el sellado rotatorio de las tres luces del CVC que portaba y realizar lavados vesicales con anfotericina B liposomal³⁻⁵, a la vez que se mantenía el tratamiento sistémico con micafungina y fluconazol.

Se revisó la literatura para establecer la concentración óptima de los preparados y el modo de sellado e irrigación. Para el sellado de las luces del CVC se usaron 2 ml de una concentración 2 mg/ml, de forma rotatoria cada 8 h (tiempo de estabilidad del preparado a temperatura ambiente garantizado). Los lavados vesicales se realizaron con perfusión continua de anfotericina B liposomal en 24 h (50 mg en 1000 cc de suero glucosado 5%, 3 días consecutivos)^{2,5-10}. A los 3 días de iniciar los lavados y a los 6 del sellado desapareció la *C. parapsilosis* en orina y sangre respectivamente. Se mantuvo tratamiento únicamente con fluconazol (400 mg/24h iv) hasta 3 semanas después del último hemocultivo negativo¹⁻⁴.

La candidemia asociada a catéter es criterio de retirada inmediata y recambio de dicho catéter, si esta práctica es segura³. A pesar de tomarse las medidas recomendadas para el control de candidiasis invasiva (tratamiento antifúngico dirigido, control quirúrgico del foco, recambio de catéteres y sonda vesical), no resultaron claramente eficaces. La dificultad que entrañaba erradicar lo que se consideró el foco de infección (pequeños abscesos intraabdominales no abordables quirúrgicamente ni por intervencionismo) y la aptencia de *C. parapsilosis* por el biofilm de los dispositivos dificultaba la acción del tratamiento sistémico. Revisando la literatura, y debido al riesgo que conllevaba la continua rotación de los catéteres, se optó por mantener el CVC mediante el sellado rotatorio de sus luces y la irrigación vesical con anfotericina B liposomal, asociado al tratamiento sistémico antifúngico (opción contemplada en las guías de práctica clínica). Esto nos permitió disminuir el riesgo del recambio de los catéteres, mientras el tratamiento

Correspondencia:
Estela Val-Jordán
Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009. Zaragoza.
E-mail: evaljordan@me.com

sistémico actuaba en el tiempo, lo que resultó claramente eficaz en esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:345-61.
2. Garnacho-Montero J. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(6):338-43.
3. Pappas P, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):e1-50.
4. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7):19-37.
5. Walraven CJ, Lee SA. Antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1-8.
6. Tuon FF, Amato VS, Penteadó Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection. Systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13:701-6.
7. Toulet D, Debarre C, Imbert C. Could liposomal amphotericin B (L-AMB) lock solutions be useful to inhibit *Candida* spp. biofilms on silicone biomaterials? *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:430-2.
8. Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Llinares P, Rodríguez A; EPICO PROJECT GROUP. EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(3):196-212.
9. Bookstaver P, Rokas KE, Norris LB, Edwards JM, Sherertz RJ, et al. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70:2185-98.
10. DiMondi VP, Townsend ML, Johnson M, Durkin M. Antifungal Catheter Lock Therapy for the Management of a Persistent *Candida albicans* Bloodstream Infection in an Adult Receiving Hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2014;34:120-7.

Carta al Director

José Luis Serrano-Martínez¹
María Redondo-Orts²
Natalia Zambudio-Carroll³
Juan Pasquau-Liaño⁴

Epigastralgia y vómitos en paciente con espondilitis anquilosante

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

³Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Sr. Editor: desde que en la década de los 50 y 60 se describiera la asociación entre espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la aparición de ambas enfermedades en un mismo paciente ha sido constatada ampliamente. Con el advenimiento de las terapias biológicas el pronóstico vital y funcional de muchas enfermedades autoinflamatorias ha mejorado en la última década, pero su uso no está exento de riesgos, siendo el fundamental las infecciones.

Varón de 53 años diagnosticado de hipertensión arterial, hipotiroidismo y espondilitis anquilosante en tratamiento con enalapril, levotiroxina e infliximab en su 50ª dosis. Es derivado a consulta de Digestivo por epigastralgia postprandial con vómitos alimenticios y pérdida de peso de 6 kg en 3 meses. La exploración física fue normal, así como el hemograma, bioquímica y marcadores tumorales, salvo una hemoglobina de 10,3 g/dl. Se realizó una tomografía computarizada (TC) en la que se observaba dilatación gástrica y de primera porción duodenal (figura 1A) secundaria a una masa que estenosaba el duodeno distal, con infiltración de la grasa mesentérica y colon ascendente. Estos hallazgos se confirmaron con endoscopia digestiva alta (figura 1B) y se completó el estudio con una colonoscopia. Se tomaron biopsias para cultivos bacterianos y de larga incubación así como hibridación de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de micobacterias y baciloscopias. Previamente al tratamiento con infliximab se realizó Mantoux con *booster*, radiología de tórax y serologías de virus de hepatitis B y C, todos ellos negativos. En la muestra de íleon se identificaron granulomas no caseificantes compatibles con EII, diagnosticándose de enfermedad de Crohn ileocecal y duodenal e iniciándose tratamiento con prednisona y mesalazina con lo que hubo una mejoría parcial. Si bien las

baciloscopias, cultivos bacterianos y fúngicos y la PCR para micobacterias fueron negativas, el cultivo de micobacterias resultó positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex*, sensible a todos los tuberculostáticos de primera línea. Tras descartar infección por virus de inmunodeficiencia humana se instauró tratamiento con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) pero precisó de reintroducción de los corticoides por progresión de la obstrucción intestinal, como se vio en el tránsito baritado (figura 1C). La dilatación endoscópica se desestimó por el riesgo de perforación pues la masa presentaba una alta actividad metabólica en la tomografía por emisión de positrones (PET) (figura 1D). Finalmente se decidió tratamiento quirúrgico encontrándose gran dilatación duodenal con inflamación de la cabeza pancreática y engrosamiento de la pared ileal y ciego, realizándose una gastroyeyunostomía transmesocólica. Las muestras intraoperatorias confirmaron el diagnóstico, creciendo en todas *Mycobacterium tuberculosis* y visualizándose bacilos y granulomas. La evolución fue favorable y se completaron los 6 meses de tratamiento resultando los cultivos y PCR de control negativos. El paciente se encuentra actualmente en tratamiento con etanercept sin recurrencia de la enfermedad tuberculosa.

El uso de las nuevas terapias biológicas representan un avance indudable en la última década, con la mejoría de muchas enfermedades autoinflamatorias. Sin embargo esta manipulación de la respuesta inmune expone a los pacientes a riesgos importantes, como son las infecciones. Éstas se presentan en forma de reactivación de procesos crónicos o de carácter oportunista (*Pneumocystis jirovecii*)¹. La más importante y frecuente es la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL), normalmente en su forma miliar. Los anticuerpos monoclonales, y de éstos el infliximab, han demostrado tener un riesgo mayor de reactivación que las proteínas análogas del receptor del TNF, como etanercept^{2,3}. A esto hay que sumar el riesgo aumentado de tuberculosis que la propia enfermedad autoinmune confiere, de 2 a 8,9 veces más⁴, siendo imprescindible el despistaje de ITL previo al tratamiento. La tuberculosis

Correspondencia:
José Luis Serrano-Martínez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 18014, Granada, España.
Tfno: 650008958.
E-mail: jlserranomi@gmail.com

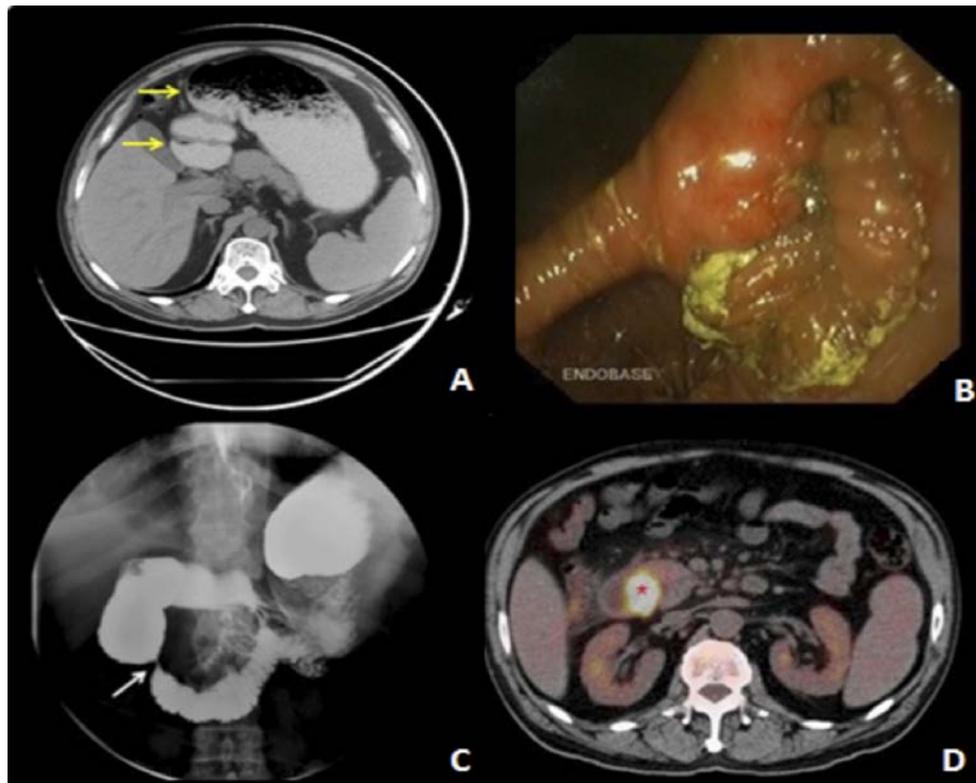


Figura 1 (A) TC abdominal en el que se aprecia dilatación gástrica y del bulbo duodenal (flechas amarillas). (B) Endoscopia digestiva alta en la que se observa estenosis de 2ª porción duodenal por una masa infiltrante de 40 mm. (C) Tránsito baritado en el que visualiza estenosis severa del duodeno (flecha blanca); (D) PET donde se observa una alta captación de la masa tuberculosa (asterisco rojo).

intestinal surge de la ingesta directa de productos contaminados o por diseminación hematogena de una miliar, siendo la forma intestinal aislada infrecuente⁵. Existen diferentes variantes de la enfermedad entre ellas la forma ulcerosa, inflamatoria/hipertrófica y estenosante. La localización más frecuente es la ileocecal, en más del 90% de los casos. La ausencia de clínica patognomónica hace el diagnóstico difícil, especialmente diferenciarla de la EII⁶. El diagnóstico se basa en el uso combinado de pruebas radiológicas y endoscópicas, junto a la histología y microbiología. Aunque la validación de la PCR en la tuberculosis intestinal es limitada, se estima su sensibilidad entre 25-96% y su especificidad entre el 89-100%⁷. El tratamiento de primera línea con 4 fármacos durante 6 meses presenta una tasa de éxito del 90-95%, reservándose la cirugía para complicaciones como la obstrucción, perforación, fistulización o masas que no responden al tratamiento médico.

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. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14:571-82.
2. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol* 2012; 188:3169-78.
3. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-5.
4. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1736-9.
5. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl*

J Med 2013; 368:745-55.

6. Koschny R, Junghans T, Mischnik A, Karner M, Kreuter M, Roth W, et al. Development of miliary tuberculosis under infliximab in a patient with spondyloarthritis and suspected Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2013; 51:1177-83.
7. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect* 2012; 64:580-8.v

Carta al Director

Sandra Scarleth Mendoza Lizardo
Juan Emilio Losa García
Leonor Moreno Nuñez

Absceso transdiafragmático por *Citrobacter freundii* como complicación tardía de colecistectomía laparoscópica

Sección de Enfermedades Infecciosas; Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España.

Sr. Editor: la colecistectomía laparoscópica (CL) se ha convertido en el procedimiento de elección en pacientes con coledocistitis sintomática, presentando ventajas como menos dolor postoperatorio y tiempo de recuperación más corto, sin embargo no está exenta de riesgos y puede asociarse a mayor incidencia de lesión intraoperatoria de la vía biliar. Recientemente se han comunicado casos de complicaciones secundarias al derrame de cálculos biliares durante el procedimiento que, aunque son muy raras, pueden en ocasiones ser graves y debutar como fiebre prolongada, sin sintomatología focal, lo que dificulta su diagnóstico¹. Presentamos un caso que ha desarrollado una complicación tardía, de localización poco frecuente asociada a este procedimiento.

Varón de 82 años sin antecedentes de enfermedades crónicas ni historia de viajes recientes o foco claro de proceso infeccioso, salvo una colecistectomía laparoscópica 2 años antes, que presentaba fiebre de 5 semanas de evolución, de predominio nocturno, acompañada de escalofríos y sudoración intensa. Al ingreso la exploración física era rigurosamente normal, mantenía fiebre vespertina persistente de hasta 38,2°C y tenía una proteína C reactiva (PCR) elevada. Se realizaron hemocultivos, ecocardiograma y serologías para descartar posibles infecciones de origen viral, siendo todo negativo. Al séptimo día de ingreso y estando pendiente de realización de TC, como parte de protocolo de fiebre de origen desconocido, refirió dolor pleurítico en costado derecho con expectoración amarillenta y crepitantes basales en la auscultación pulmonar. En el cultivo del esputo se aisló *Citrobacter freundii*, sensible a ciprofloxacino, ertapenem, aztreonam y cefepima.

En la radiografía de tórax se observó un infiltrado en base pulmonar derecha, por lo que se continuaron estudios con

TC tóraco-abdominal con contraste (figura 1 A y B) que evidenció la presencia de un absceso subfrénico y una neumonía necrosante abscesificada en lóbulo inferior derecho secundaria a migración transfrénica de proceso infeccioso intraabdominal. Se procedió al drenaje de la colección aislándose en la misma también *C. freundii*. Se prescribió tratamiento con ertapenem durante 4 semanas y ciprofloxacino por 8 semanas; con evolución clínica y radiológica favorable al finalizar el tratamiento.

La CL es un procedimiento razonablemente seguro, sin embargo a él pueden asociarse las siguientes complicaciones inmediatas: derrame de contenido biliar en un 5 y 40% de casos, sangrado, retención de cálculos, ileo o formación de una colección subhepática. Las complicaciones tardías (4 a 18 meses después) más frecuentes de la CL son: empiema y abscesos subfrénicos y transdiafragmáticos. En éstos últimos, la causa inicial suele ser una colección subfrénica de cálculos que conlleva la formación de abscesos y una erosión transdiafragmática^{2,3}. La revisión de diversos casos también muestra que en su mayoría dichas complicaciones no son diagnosticadas inmediatamente, muchos de estos pacientes presentaban síntomas poco específicos como fiebre prolongada y afectación de órganos no relacionados con la cirugía previa. El intervalo entre la cirugía y la presentación de las mismas varía desde 4 días a 2 años, con un tiempo promedio de 7 meses¹. Nuestro paciente fue diagnosticado por TC de un absceso transdiafragmático como complicación tardía de una CL, presentando inicialmente fiebre prolongada de origen desconocido y desarrollando posteriormente como único foco clínico sintomático una neumonía necrotizante en lóbulo inferior derecho, con cultivo en esputo positivo para una enterobacteria. Las complicaciones debidas al derrame de contenido biliar durante una CL constituyen un problema poco común de un procedimiento quirúrgico bastante frecuente⁴. Aunque la incidencia de complicaciones comunicadas es baja, puede haber un número significativo de casos debido al gran número de CL realizadas anualmente. Además, dado que en su mayoría estos se presentan con largo período de latencia, a menudo estos pacientes pierden segui-

Correspondencia:
Sandra Scarleth Mendoza-Lizardo
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Calle Budapest, s/n. Alcorcón; 28923 Madrid, España.
Tfno. + 34 91 621 95 11.
E-mail: scarleths2ml@hotmail.com

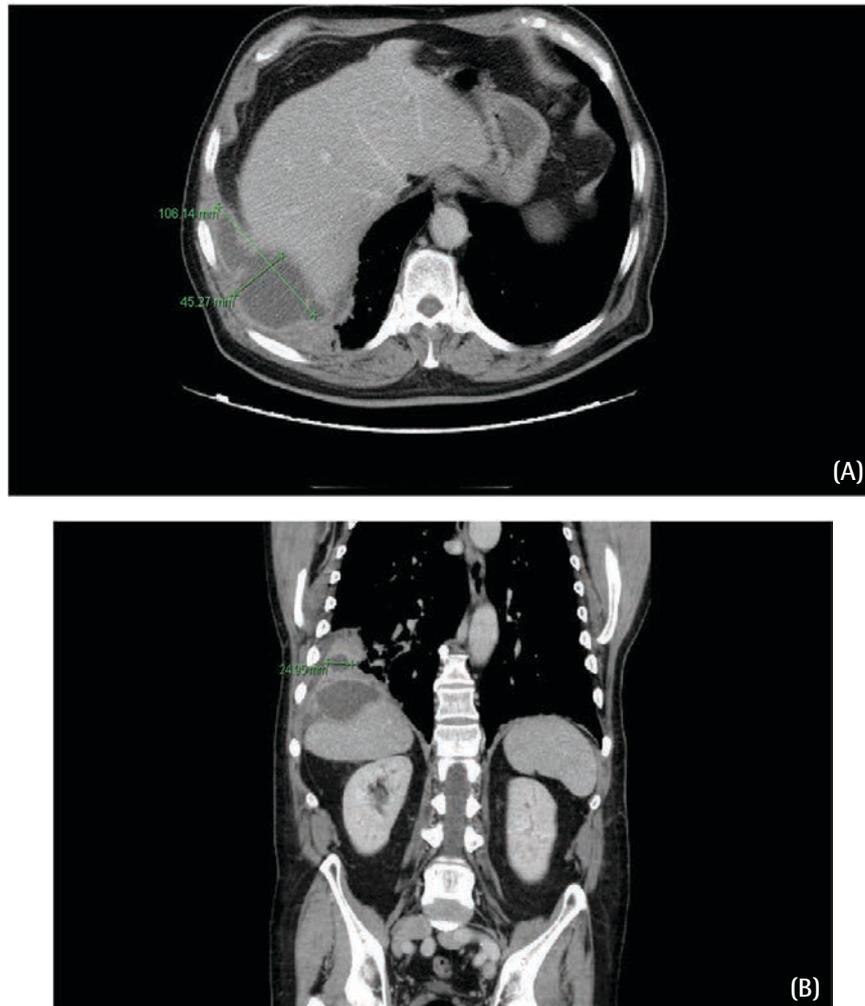


Figura 1 TC tóraco-abdominal, imagen de absceso subfrénico (A) y neumonía necrosante abscesificada en lóbulo inferior derecho secundaria a migración transfrénica de proceso infeccioso intraabdominal (B).

miento por el cirujano que realizó el procedimiento, llevando a una infraestimación de la frecuencia de tales complicaciones. La mayoría de estos pacientes necesitarán tratamiento quirúrgico después de una evaluación exhaustiva, sin ser posible realizar únicamente manejo conservador con antibioterapia. El derrame de contenido biliar durante el procedimiento debe ser evitado y contenido en caso de presentarse¹. En conclusión, el antecedente de una cirugía laparoscópica, como lo ha sido en nuestro caso, puede ser clave en la orientación de los pacientes con fiebre de origen desconocido.

AGRADECIMIENTOS

A Juan Emilio Losa, por su constante apoyo en todo momento y Leonor Moreno por su valiosa colaboración.

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. Preciado A, Matthews BD, Scarborough TK, Marti JL, Reardon PR, Weinstein GS, et al. Transdiaphragmatic abscess: late thoracic

complication of laparoscopic cholecystectomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999; 9:517-21.

2. Sellés R, Asencio F, Zumárraga P, Millán M, Merino F, Ruiz J. Complicaciones tardías producidas por cálculos abandonados tras colecistectomía laparoscópica. Cir Esp 2002; 72: 108-110.
3. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A metaanalysis. Ann Surg 1996; 224:609 -20.
4. Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. A huge transdiaphragmatic abscess detected postcholecystectomy. Ann Thorac Surg 2012; 93: e 16.

Carta al Director

Inés Poveda-Montoyo¹
Carlos Martorell-Llobregat²
Javier Coy-Coy³
José M. Ramos-Rincón^{4,5}

Parotiditis bacteriana aguda por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una paciente nonagenaria institucionalizada

¹Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital General Universitario de Alicante.

²Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante.

³Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital General Universitario de Alicante.

⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante.

⁵Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante.

Sr. Editor: la parotiditis bacteriana aguda (PBA) es la inflamación de la glándula parótida secundaria al éstasis del flujo salivar, lo que conlleva la contaminación retrógrada a través del conducto de Stenon¹. Es una entidad típica de pacientes con edad avanzada que se presenta con eritema, edema, dolor y calor en la región parotídea acompañándose frecuentemente de secreción purulenta en el conducto de Stenon^{1,2}. También se suele asociar a fiebre y afectación del estado general². El agente más comúnmente implicado es *Staphylococcus aureus*, responsable del 50-90% de las PBA. Aunque se han publicado pocos casos en la literatura, en los últimos años se han diagnosticado más microorganismos multirresistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)³.

A continuación describiremos el caso de una paciente ingresada en nuestro servicio. Se trataba de una mujer de 93 años que ingresó por la aparición de una masa dolorosa en la región parotídea izquierda de dos días de evolución. La paciente no presentaba fiebre ni otra sintomatología acompañante. Era una anciana pluripatológica con insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria y demencia avanzada tipo Alzheimer que estaba institucionalizada. No había ingresado en ningún centro hospitalario en los últimos dos años. A la exploración se observaba en la región parotídea una masa de 3x2 centímetros eritematosa, indurada, caliente y dolorosa a la palpación (figura 1, flecha). Asimismo, al comprimir la masa se apreciaba salida de material purulento por el conducto de Stenon (figura 2, flecha). También tenía signo del pliegue positivo.

En la analítica sanguínea se objetivaba elevación de reactantes de fase aguda e hipernatremia leve. Se realizó una ecografía en la que observaba la glándula parótida izquierda aumentada de tamaño



Figura 1 | Región parotídea izquierda con presencia de edema y eritema.

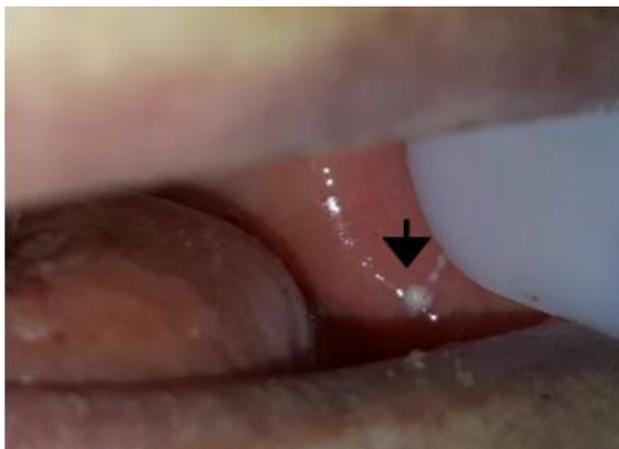


Figura 2 | Interior de la cavidad bucal con secreción purulenta por el conducto de Stenon al comprimir la masa parotídea.

Correspondencia:

Inés Poveda Montoyo

Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital General Universitario de Alicante, Calle Pintor Baeza, 12, 03010. Alicante.

E-mail: Inespovedamontoyo@gmail.com

con hipervascularización compatible con parotiditis. Se decidió realizar una punción-aspiración de la lesión por sospecha diagnóstica de parotiditis bacteriana aguda. El resultado del cultivo fue positivo para *S. aureus* resistente a meticilina, ciprofloxacino y cotrimoxazol. También presentaba colonización nasal por dicho microorganismo. La paciente se trató con linezolid oral (600 mg cada 12 horas), mupirocina nasal para la descontaminación y rehidratación. Al cabo de tres días la paciente fue dada de alta y prosiguió con linezolid hasta completar dos semanas de tratamiento. La enferma falleció una semana después de finalizar el tratamiento en el centro sociosanitario por insuficiencia respiratoria.

Como en otros casos de PBA por SARM recogidos en la literatura, el presentado fue una paciente institucionalizada en un centro sociosanitario con dependencia avanzada, polimedición y deshidratación. La aparición de esta patología es un factor de mal pronóstico ya que su mortalidad puede superar el 50% de los casos². Hay que tener en cuenta que las condiciones basales de los sujetos que la sufren contribuyen a este mal pronóstico. En nuestro caso la paciente falleció tras el episodio de PBA por SARM, si bien no podemos atribuir con certeza a esta enfermedad la causa de la muerte. Por ello, la importancia no sólo radica en identificar y tratar a los pacientes de forma precoz y adecuada, sino que también es imprescindible realizar la prevención de PBA actuando sobre los factores de riesgo predisponentes prevenibles como la deshidratación, desnutrición, fármacos que disminuyen la producción salivar (anticolinérgicos, neurolépticos) y la precaria higiene bucal^{3,4}.

Para concluir queremos comentar que se trata de una entidad infradiagnosticada por lo que es necesario pensar en ella ante pacientes con estas características, dada su elevada morbimortalidad. La institucionalización y la edad avanzada deben hacer sospechar una infección por SARM⁵, por ello hasta que no se tuviera el diagnóstico microbiológico deberíamos empezar con fármacos activos frente a este microorganismo.

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. Coutaz M, Morisod J. The acute bacterial parotitis of the elderly. Rev Med Suisse 2009; 5: 1942-5
2. Coutaz M. Acute bacterial parotitis in the frail elderly subject: A harbinger of death?. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 369-70.
3. Nicolasora NP, Zacharek MA, Malani AN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An emerging cause of acute bacterial parotitis. South Med J 2009; 102: 208-10.
4. Molina JC, Altés J, Vera R, Vilamala A. Acute bacterial parotitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the institutionalized elderly. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21:325-6.
5. Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Dominguez MA, Perez JL, et al. Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 867-72.



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

