

A large, stylized white letter 'Q' logo with a thick outline, positioned on the left side of the cover. The background of the entire cover is a microscopic image of cells, with a color palette of teal, blue, and yellow.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

Número 3

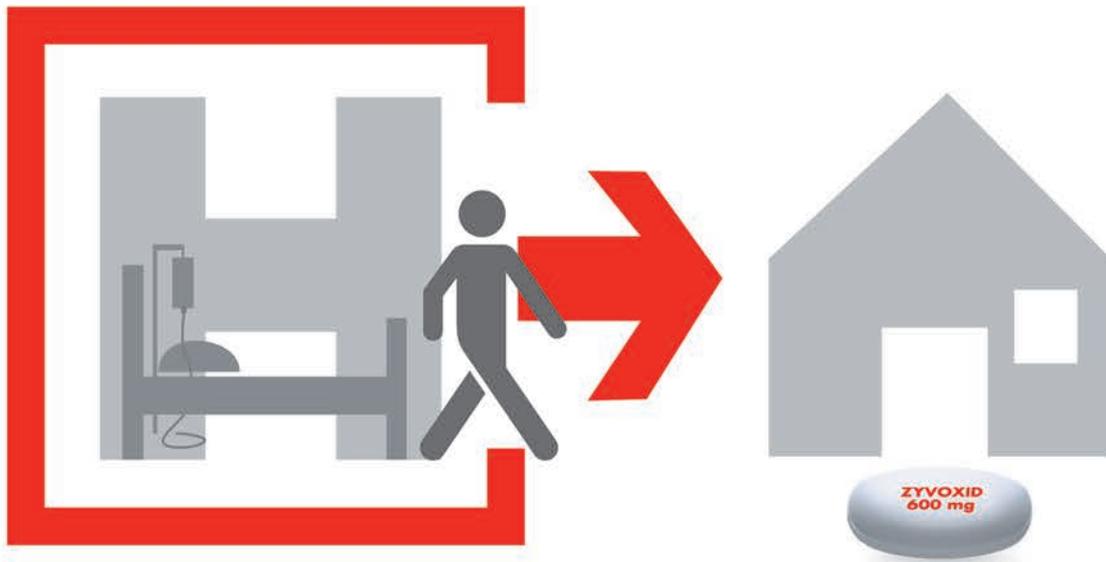
Junio 2016

Páginas: 113-174



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. *Polver 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 de edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, $Cl_{cr} < 30$ ml/min):** No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciben dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada. Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. **Vía de administración oral:** Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión reconstituída (es decir, seis cucharadas de 5 ml) corresponden a una dosis de 600 mg. **Vía de administración intravenosa:** La solución para perfusión se debe administrar durante un período de 30 a 120 minutos.

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

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

recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas 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 carnáuba (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, hidroclozuro 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 caja con una cuchara de medición de 2.5 / 5 ml. *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: * 5 ó 10. *Solución para perfusión:* Bolsas de perfusión intravenosa de uso único, listas para usar, sin látex, multicapa (capa interna: copolímero de etileno propileno y copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa media: copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa externa: 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	Poco frecuente
$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ó $\geq 1\%$ y $< 10\%$	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ó $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2016
Sociedad Española de Quimioterapia

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



Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
J. Sabbaj (Guatemala)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
J. I. Santos (México)
M. A. Sanz (Valencia)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
P. M. Shah (Alemania)
D. Sevillano (Madrid)
A. Soriano (Barcelona)
A. 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 3
Junio 2016

Revisión	Bacteriobilia: un problema sin resolver Carlos Armiñanzas, Luis Antonio Herrera, María Carmen Fariñas	113
Originales	Un programa de uso de antimicrobianos reduce la duración de la terapia antimicrobiana y la estancia hospitalaria en salas de cirugía Robert Güerri-Fernández, Judit Villar-García, Sabina Herrera-Fernández, Marta Trenchs-Rodríguez, Jordi Fernández-Morato, Lucía Moro, Joan Sancho, Luis grande, Albert Clará, Santiago Grau, Juan Pablo Horcajada	119
	Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias Carlos Armiñanzas, Teresa Tigera, Diego Ferrer, Jorge Calvo, Luis Antonio Herrera, Marcos Pajarón, Manuel Gómez-Fleitas, María Carmen Fariñas	123
	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicados en Malaria Journal entre 2008 y 2013 Elena Martínez-Alonso, José Manuel Ramos	130
	Patrón de aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana en urocultivos positivos obtenidos de una población pediátrica Vanessa Moya-Dionisio, Mikel Díaz-Zabala, Aleida Ibáñez-Fernández, Pilar Suárez-Leiva, Venancio Martínez-Suárez, Flor Ángel Ordóñez-Álvarez, Fernando Santos-Rodríguez	146
Original breve	Identificación y sensibilidad antifúngica in vitro de <i>Candida</i> spp. de origen vaginal a fluconazol, clotrimazol y nistatina María Cristina Díaz, Rossanna Camponovo, Ingrid Araya, Ann Cerda, María Paola Santander, Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz	151
	Significado clínico de los aislados de <i>Streptococcus bovis</i> en orina Javier de Teresa-Alguacil, Miguel Gutiérrez-Soto, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Osuna-Ortega, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	155
Cartas al Director	<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a linezolid en paciente con prótesis articular M ^a José Zamora-López, Patricia Álvarez-García, Jesús Martínez-López, M ^a Ángeles Pallarés-González, Marta García-Campello	159
	Peritonitis por <i>Moraxella osloensis</i>: a propósito de un caso y revisión de la literatura Sara Hernández-Egido, Antonio Puerta-Mateo, Olaia Cores-Calvo, Elena Ruiz-Ferraras	161
	Endoftalmitis por <i>Abiotrophia defectiva</i> tratada con éxito Alicia Valverde-Mejías, Fernando González-Romo, Juan Antonio Saez, Ramón Torres-Imaz, Julián García-Feijoo, Paloma Merino	164
	Colonización crónica por <i>Bordetella petrii</i>. Primer caso en España Ana Blanco, Rosa María Girón, Juan Antonio Sáez-Nieto, Teresa Alarcón	167

Sumario



Absceso cutáneo por *Gordonia bronchialis*: descripción de un caso y revisión de la literatura 170

Joaquín Bartolomé-Álvarez, Juan Antonio Sáez-Nieto, Ángel Escudero-Jiménez, Nuria Barba-Rodríguez, Jorge Galán-Ros, Gema Carrasco, María Paz Muñoz-Izquierdo

Fe de erratas

174

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 29
Number 3
June 2016

Review	Bacteriobilia: a non-resolved problem 113 Carlos Armiñanzas, Luis Antonio Herrera, María Carmen Fariñas
Originals	An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards 119 Robert Güerri-Fernández, Judit Villar-García, Sabina Herrera-Fernández, Marta Trenchs-Rodríguez, Jordi Fernández-Morato, Lucía Moro, Joan Sancho, Luis grande, Albert Clará, Santiago Grau, Juan Pablo Horcajada
	Role of bacteriobilia in postoperative complications 123 Carlos Armiñanzas, Teresa Tigera, Diego Ferrer, Jorge Calvo, Luis Antonio Herrera, Marcos Pajarón, Manuel Gómez-Fleitas, María Carmen Fariñas
	A systematic review of randomized clinical trials published in Malaria Journal between 2008 and 2013 130 Elena Martínez-Alonso, José Manuel Ramos
	Uropathogen pattern and antimicrobial susceptibility in positive urinary cultures isolates from paediatric patients 146 Vanessa Moya-Dionisio, Mikel Díaz-Zabala, Aleida Ibáñez-Fernández, Pilar Suárez-Leiva, Venancio Martínez-Suárez, Flor Ángel Ordóñez-Álvarez, Fernando Santos-Rodríguez
Brief Reports	Identificación y sensibilidad antifúngica in vitro de <i>Candida</i> spp. de origen vaginal a fluconazol, clotrimazol y nistatina 151 María Cristina Díaz, Rossanna Camponovo, Ingrid Araya, Ann Cerda, María Paola Santander, Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz
	Clinical interest of <i>Streptococcus bovis</i> isolates in urine 155 Javier de Teresa-Alguacil, Miguel Gutiérrez-Soto, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Osuna-Ortega, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández
Letters to the editor	Linezolid-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> in a patient with prosthetic joint 159 M ^a José Zamora-López, Patricia Álvarez-García, Jesús Martínez-López, M ^a Ángeles Pallarés-González, Marta García-Campello
	<i>Moraxella osloensis</i> peritonitis : Case report and review 161 Sara Hernández-Egido, Antonio Puerta-Mateo, Olaia Cores-Calvo, Elena Ruiz-Ferreras
	Successful treatment of <i>Abiotrophia defective</i> endophthalmitis 164 Alicia Valverde-Mejías, Fernando González-Romo, Juan Antonio Saez, Ramón Torres-Imaz, Julián García-Feijoo, Paloma Merino
	<i>Bordetella petrii</i> chronic colonization. First case in Spain 167 Ana Blanco, Rosa María Girón, Juan Antonio Sáez-Nieto, Teresa Alarcón

Contents



Review	Cutaneous abscess due to <i>Gordonia bronchialis</i>: case report and literature review 170 Joaquín Bartolomé-Álvarez, Juan Antonio Sáez-Nieto, Ángel Escudero-Jiménez, Nuria Barba-Rodríguez, Jorge Galán-Ros, Gema Carrasco, María Paz Muñoz-Izquierdo
Erratum	174

 **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.

 Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



astellas
Leading Light for Life

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.



DIFICLIR[™]
fidaxomicina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido 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 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.

Población pediátrica

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

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).

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. 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).

Descripción de la población de pacientes incluidos en ensayos clínicos

En los dos ensayos clínicos realizados en pacientes con ICD, el 47,9% (479/999) de los pacientes (población por protocolo) eran ≥ 65 años de edad y el 27,5% (275/999) de los pacientes fueron tratados con antibióticos concomitantes durante el periodo del estudio. El veinticuatro por ciento de los pacientes cumplieron al inicio al menos uno de los tres siguientes criterios de puntuación de la gravedad: temperatura corporal > 38,5 °C, recuento de leucocitos > 15.000 o valor de creatinina ≥ 1,5 mg/dl. Los pacientes con colitis fulminante y los pacientes con múltiples episodios de ICD (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses anteriores) fueron excluidos de los estudios.

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 DIFICLIR 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.

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. DIFICLIR (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 sobre el AUC_{inf} de rosuvastatina. La C_{max} de rosuvastatina aumentó aproximadamente un 17%, lo que indica, que no se puede excluir un aumento en la tasa de absorción.

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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de DIFICLIR se basa en los datos de 564 pacientes con ICD tratados con fidaxomicina en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron vómitos (1,2%), náuseas (2,7%) y estreñimiento (1,2%).

Resumen tabulado 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 hepato biliares		aumento de la alanina aminotransferasa	

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 casos de sobredosis aguda.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

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

Recubrimiento:

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

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Periodo de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Fascos de HDPE de 30 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 20 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Fascos de HDPE de 60 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 60 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Blisters alu/alu unidosis precortados de 100x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 10 láminas blíster por envase).

Blisters alu/alu unidosis precortados de 20x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 2 láminas blíster por envase).

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/1/11/733/001-004

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

05/12/2011

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Difclir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blísters unidosis 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/>.

Carlos Armiñanzas¹
Luis Antonio Herrera²
María Carmen Fariñas¹

Bacteriobilia: un problema sin resolver

¹Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

²Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

RESUMEN

La vía biliar habitualmente es estéril, y el aislamiento de microorganismos (bacteriobilia) se ha relacionado con diversos factores, como la edad, el drenaje biliar previo a la cirugía de páncreas o la litiasis biliar. Los gramnegativos continúan siendo los microorganismos más frecuentes, especialmente *Escherichia coli*. Entre los grampositivos cabe destacar a *Enterococcus* spp.

Actualmente, existe controversia acerca de si la presencia de bacteriobilia tiene impacto en la mala evolución de la enfermedad biliar o de los procedimientos quirúrgicos o en las tasas de mortalidad, con complicaciones como infecciones del sitio quirúrgico o bacteriemia.

En los pacientes de mayor riesgo, como los inmunosuprimidos o en los que se practica duodenopancreatectomía, los cultivos sistemáticos de bilis, aunque no existan datos clínicos de infección, pueden ser necesarios para iniciar tratamiento antibiótico o para reducir su espectro.

Bacteriobilia: a non-resolved problem

ABSTRACT

Bile duct is usually sterile, and the isolating of microorganisms (bacteriobilia) has been related to some factors, such as age, biliary drainage before pancreatic surgery or bile duct stones. Gramnegative strains remain the most frequent pathogens, especially *Escherichia coli*. Among grampositives *Enterococcus* spp should be mentioned.

Currently, there is controversy about whether the presence of bacteriobilia has an impact on unfavorable outcome of biliary disease or surgical procedures or mortality rates, with complications such as surgical site infections or bacteremia.

In high-risk patients, such as immunosuppressed or those underwent pancreaticoduodenectomy, bile duct cultures performed routinely, even if there are not clinical data of infection, could be necessary in order to start antibiotic treatment or to reduce its spectrum.

INTRODUCCIÓN

La bilis es una excreción segregada por los hepatocitos que contiene sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfolípidos, electrolitos y agua. Como se resume en la figura 1, su función es eliminar el colesterol, la bilirrubina y otros productos de desecho, además de promover la digestión y absorción de las grasas en el intestino¹.

La vía biliar es normalmente estéril gracias a diversos mecanismos anatómicos y fisiológicos^{2,3}. Un esfínter de Oddi competente evita por una parte el reflujo del contenido intestinal, mientras el propio flujo de la bilis mantiene las vías estériles gracias a componentes como las sales biliares o la inmunoglobulina A. Las sales biliares son bacteriostáticas, y favorecen la esterilidad de la vía biliar tanto directamente como reduciendo el crecimiento bacteriano en el duodeno, a la vez que limitan la traslocación de endotoxinas bacterianas gracias al efecto detergente que tienen sobre las mismas⁴. Otros mecanismos que restringen el acceso de las bacterias a la vía biliar son la unión hepatocitaria, que impide su paso desde los sinusoides hepáticos, o las células de Kupffer, que fagocitan los microorganismos⁵.

La bacteriobilia, también conocida como bacteribilia o bacteibilia, es la presencia de bacterias en la bilis. Existe controversia respecto a su implicación clínica en pacientes asintomáticos, y por ello se ha cuestionado la necesidad de recoger sis-

Correspondencia:
M. Carmen Fariñas
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Universidad de Cantabria. Santander. España.
Av. Valdecilla s/n 39008 Santander.
Tfno: +34-942-202520 - Fax: +34-942-202750
E-mail: mcfarin@humv.es

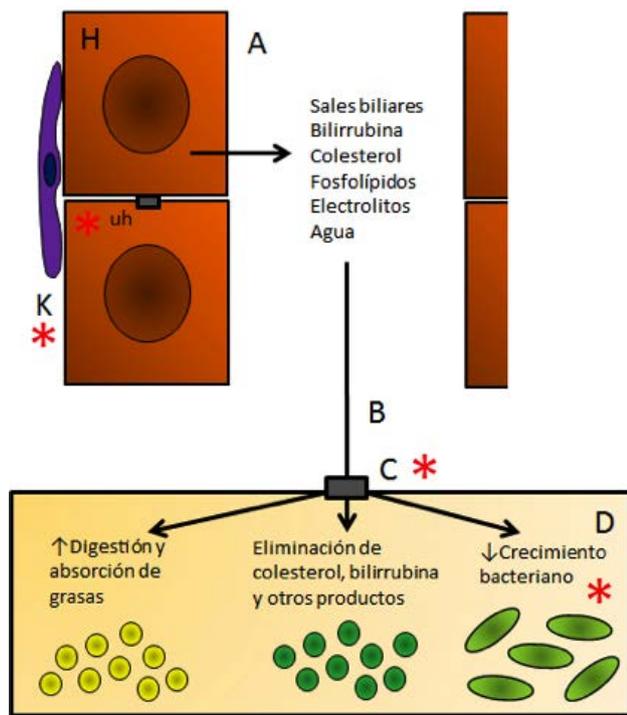


Figura 1 Principales funciones de la bilis.

Los hepatocitos (H) segregan a los canalículos biliares (A) las sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfolípidos, electrolitos y agua, que conforman la bilis. Ésta atraviesa las vías biliares y el esfínter de Oddi hasta el intestino (D), donde es responsable de las funciones indicadas. Los mecanismos que mantienen estériles la vía biliar están señalados con un asterisco (*). K=células de Kupfer. UH: unión hepaticitaria.

temáticamente cultivos de bilis cuando se manipulan las vías biliares en procesos no relacionados con infecciones.

Hay una gran variabilidad en la presencia de bacteriobilia, en función de cuál sea la situación basal del paciente. Así, mientras únicamente se observa en el 4,2% de los voluntarios sanos⁶, llega prácticamente al 100% en los pacientes en los que se han realizado procedimientos de drenaje biliar realizado previos a una cirugía pancreática⁷. Por este motivo, en los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía, dada su elevada frecuencia de bacteriobilia y las repercusiones que puede tener la infección a dicho nivel⁸, se ha propuesto un sistema para clasificar a los pacientes, según su riesgo de presentar bacteriobilia sea alto o bajo, con objeto de iniciar un tratamiento anticipado⁹. Por la misma razón, otros autores han planteado limitar la administración de profilaxis antibiótica en los pacientes con colecistitis aguda únicamente a los que presentan factores de riesgo de bacteriobilia¹⁰.

A continuación se analizarán los factores que favorecen el crecimiento de microorganismos en la bilis, cuáles son las bacterias más habitualmente aisladas y qué relación se ha hallado hasta el momento entre dicho hallazgo y el desarrollo de infecciones.

Tabla 1 Factores de riesgo de bacteriobilia.

- Edad elevada^{7,15,17,24-26}
- Manipulación previa de la vía biliar^{7,12-20}
- Litiasis biliar²¹⁻²³
- Sexo masculino^{7,10}
- Antecedentes de enfermedad coronaria o neoplasia¹⁵
- Índice ASA elevado
- Asociación de obstrucción de vías biliares y fiebre, vesícula palpable, leucocitosis, FA elevada, o bacteriemia^{24,25,28}

ASA: American Society of Anesthesiologists. FA: fosfatasa alcalina sérica.

FACTORES DE RIESGO DE BACTERIOBILIA

Los estudios en relación a los factores de riesgo para desarrollar bacteriobilia son heterogéneos, pues no todos ellos analizan el mismo grupo de pacientes. De ahí, que los resultados publicados no sean siempre concordantes. Así, algunos autores analizan los factores de riesgo de bacteriobilia en pacientes con obstrucción biliar no han encontrado ninguno relevante¹¹, en tanto que en otros sí se ha hallado asociación con diversos factores implicados, como pueden ser: 1) la manipulación previa de la vía biliar (especialmente el drenaje biliar previo a la cirugía pancreática)^{7,12-20}; 2) la litiasis biliar²¹⁻²³; 3) la historia de enfermedad coronaria; 4) el diagnóstico de neoplasia¹⁵; 5) un elevado índice ASA (American Society of Anesthesiologists) o 6) el sexo masculino^{7,10}. La edad elevada (considerada, en función de los estudios, por encima de 60, 65 o 70 años) se ha asociado también a un mayor riesgo de bacteriobilia y de peor evolución posterior, en posible relación con una alteración en la respuesta inmunológica^{7,15,17,24-26}. También tienen una mayor probabilidad de padecer bacteriobilia los pacientes con obstrucción de vías biliares que presentan fiebre, una vesícula palpable a la exploración física, leucocitosis o fosfatasa alcalina sérica elevada^{24,25}, o aquellos que han desarrollado la bacteriemia²⁸.

Por otra parte, el elevado índice de masa corporal se ha relacionado inversamente en varios estudios con la presencia de bacteriobilia o bacteriemia en pacientes con colecistitis aguda litiasica, llegando a sugerirse que la obesidad puede ser un factor protector en el desarrollo de infecciones biliares en estos pacientes^{28,29}. Los factores de riesgo de bacteriobilia se resumen en la tabla 1.

MICROORGANISMOS

Los microorganismos acceden a la vía biliar y producen enfermedad infecciosa por diversos mecanismos. Por una parte, pueden hacerlo por vía ascendente desde el duodeno. A favor de esto se encuentra el hecho de que en las obstrucciones biliares completas secundarias a neoplasias, las vías

biliares normalmente permanezcan estériles, y que, como ya se ha comentado, su drenaje o la manipulación favorezcan la bacteriobilia³⁰. También es posible que existan otras vías de diseminación bacteriana, como el sistema venoso portal (especialmente en el contexto de la traslocación bacteriana), la vía linfática periductal o la secreción hepática^{31,32}. Por otra parte, la obstrucción de vías biliares puede alterar la función de los neutrófilos y de las células de Kupfer².

En la mayoría de los trabajos, los microorganismos más comúnmente aislados en la bilis son los gramnegativos, siendo más frecuente que la infección sea monomicrobiana^{6,7,11,33-35}. El microorganismo aislado con más frecuencia es *Escherichia coli*^{6,7,11,33-38}, seguido por diversos patógenos como *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* o *Stenotrophomonas maltophilia*^{6,7,11,12,35-37}. Cabe reseñar la importancia de *Enterococcus* en la vía biliar, que en algunos estudios es incluso más frecuente que los gramnegativos, especialmente en determinadas circunstancias, como los procesos obstructivos de la vía biliar³⁹ o en pacientes a los que se les practica un trasplante hepático⁴⁰. La presencia de flora polimicrobiana en la vía biliar se ha relacionado con la realización de drenajes biliares previos^{13,16}.

En la actualidad, el incremento de las resistencias antibióticas es un hecho que también se ha objetivado en las infecciones de vía biliar. Así, al analizar un grupo de pacientes con infección de vía biliar y bacteriemia entre los años 2000 y 2010, Sung et al.⁴¹ encontraron una disminución de la sensibilidad antimicrobiana. Además, durante ese periodo se duplicaron las resistencias a cefalosporinas de tercera generación, y los aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se incrementaron del 2,3% al 43,9%. En otro estudio realizado por Kwon et al.³³ las enterobacterias productoras de BLEE se situaron como los principales productores de bacteriobilia en pacientes con colangitis aguda, siendo responsables de casi un tercio de estas infecciones. Las infecciones de vías biliares producidas por enterobacterias productoras de BLEE se asociaron también de manera significativa con la mortalidad a 30 días en el estudio de Kim et al.²⁸, y los pacientes que las padecían presentaron sepsis en una frecuencia significativamente superior. En ese mismo estudio, la propia sepsis y el tratamiento empírico inadecuado se correlacionaron también de modo significativo con la mortalidad. En el trabajo de Suna et al.³⁶ se puso de manifiesto que el 75% de los microorganismos aislados en su hospital eran resistentes a los tratamientos empíricos recomendados en los protocolos de su hospital, y los autores alertan de la necesidad de actualizar periódicamente los protocolos de tratamiento empírico en los distintos centros, dadas las repercusiones que suponen estos cambios en la sensibilidad de los microorganismos. Herzog et al.¹³ relacionaron la aparición de resistencias con la realización de drenaje biliar previamente a una cirugía pancreática (54% vs 38%, $p = 0,033$).

Goo et al.⁴² objetivaron en una muestra de pacientes con colangitis aguda que un 13% de enterobacterias eran productoras de BLEE, y un 5% de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Los autores relacionaron estos aislamientos tanto con el origen nosocomial de la infección como con el ante-

cedente de manipulación de vías biliares, y la presencia de este tipo de microorganismos se asoció de modo independiente con la mortalidad⁴². El aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas es una nueva amenaza que se está convirtiendo en algo cada vez más habitual en nuestro medio⁴³.

REPERCUSIONES DE LA BACTERIOBILIA

Como se ha comentado, las consecuencias que pueda tener el aislamiento de bacterias en bilis en pacientes sin clínica de enfermedad infecciosa continúa siendo objeto de debate²⁶. Por una parte, se ha planteado la conveniencia de realizar tratamiento anticipado, al menos en determinados grupos de riesgo, como los pacientes inmunodeprimidos o aquellos a los que se hayan practicado intervenciones quirúrgicas como la duodenopancreatectomía, donde el desarrollo de una infección puede tener consecuencias nefastas en la evolución del área quirúrgica. Por otro lado, también está en discusión el beneficio de la modificación de la profilaxis quirúrgica, en función de la sensibilidad de los microorganismos previamente aislados. Y todo esto a su vez tiene interés, dada la repercusión económica y la sobrecarga de trabajo para el laboratorio de Microbiología que podría suponer procesar las muestras biliares obtenidas sistemáticamente en cualquier abordaje de vías biliares.

En algunos estudios, la presencia de bacteriobilia se ha relacionado con el desarrollo de infecciones o procesos más graves. Así por ejemplo, Herzog et al.¹² encontraron asociación entre el aislamiento de un microorganismo durante una cirugía pancreática y la aparición de una infección de la herida quirúrgica secundaria a ese mismo microorganismo. Limongelli et al.¹⁵ publicaron resultados similares. De la misma manera, los estudios de Darcahi et al.¹⁷, y de Galili et al.²⁴ también encontraron asociación entre bacteriobilia y el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con colecistitis aguda. Sivaraj et al.¹⁹ publicaron una mayor tasa de complicaciones infecciosas en los pacientes con bacteriobilia que habían sido sometidos a pancreatoduodenectomía. También se ha encontrado asociación entre la bacteriobilia en el contexto ictericia obstructiva y el riesgo de una complicación infecciosa postoperatoria²⁰.

Lee et al.⁴⁴ relacionaron el aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE con el riesgo de desarrollar fallo de órgano, si bien en estos casos los pacientes padecían además colangitis. Ese mismo grupo había presentado unos resultados prácticamente superponibles en un estudio previo⁴⁵, aunque en ese caso se había incluido como factor de riesgo la bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE. Otros factores de riesgo para el desarrollo de fallo de órgano en el seno de colangitis son la presencia de litiasis biliar y la elevación de bilirrubina o de la urea⁴⁵. Algunos estudios también han encontrado que los pacientes con edad elevada presentan enfermedad más grave²⁵. Así mismo, los microorganismos con una mayor relación en la producción de beta-glucuronidasa/fosfolipasa, o una menor producción de biofilms, también son responsables de procesos más graves⁴⁶.

Otros trabajos, en cambio, no han encontrado asociación entre la presencia de bacteriobilia y la presencia de complicaciones infecciosas posteriores^{7,14,16,27,47}. Es especialmente reseñable en este sentido el trabajo de Park et al.⁴⁸ donde se concluye que más de la mitad de los microorganismos aislados en los cultivos de vía biliar no pueden considerarse patógenos, especialmente cuando nos estamos refiriendo a grampositivos.

En nuestro trabajo⁴⁹, publicado en este mismo número, tampoco se encontró correlación entre la bacteriobilia y las infecciones posoperatorias, la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad o los reingresos.

ACTUACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Ante los resultados anteriormente descritos, existe controversia en relación a la mejor actitud tanto diagnóstica como terapéutica en los pacientes sometidos a procedimientos biliares en lo referente al riesgo de infección.

Herzog y et al.¹² recomiendan la recogida sistemática de cultivos de bilis en las cirugías biliares, con vistas a una mejor adecuación de la profilaxis antibiótica a las sensibilidades locales, si bien incluso hay dudas de que dicha profilaxis sea necesaria en pacientes de bajo riesgo en los que se ha practicado colecistectomía laparoscópica⁵⁰. Dada la elevada frecuencia de bacteriobilia y otras complicaciones, Severaj et al.¹⁹ recomiendan la recogida sistemática de muestras de vía biliar en los pacientes en que se ha realizado pancreaticoduodenectomía.

Independientemente de que la recogida sea o no reglada, o se limite a los pacientes con enfermedad infecciosa, puede ser importante para mantener actualizadas los protocolos de profilaxis y tratamiento empírico definidos para cada hospital³⁶. Igualmente, se debe recordar la importancia de la recogida de cultivos del foco cuando existen datos de infección, dada la repercusión que puede tener en la posterior adecuación del tratamiento antibiótico que el paciente pueda requerir^{51,52}.

El estudio de Mohammed et al.⁸ mostró cómo en los pacientes en que se practica duodenopancreatectomía, el tratamiento de la bacteriobilia, que en su serie suponían un 59%, redujo las tasas de infección de herida quirúrgica del 12 al 3%, recomendando en su publicación el tratamiento de estos pacientes independientemente de que presenten o no clínica. Sin embargo, reconocen que se requieren ensayos aleatorizados que confirmen definitivamente sus resultados. Estos resultados vienen a reforzar el trabajo de Sourrouille et al.⁹, que proponían administrar un ciclo corto de antibióticos en los pacientes en que se realiza pancreaticoduodenectomía y con alto riesgo de infección, ya que demostraron que esta práctica reducía las complicaciones infecciosas. Otros estudios como el de Troyano et al.⁷ también recomiendan prestar atención a los resultados obtenidos en los cultivos, incluso aunque no encontraran asociación con el desarrollo de infecciones, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Autores como Park et al.⁴⁸, sin embargo, no recomiendan la obtención de cultivos de rutina, reservando esta práctica únicamente para los casos en los que existan datos o sospecha de infección.

Se continúa insistiendo, por otra parte, en la importancia del tratamiento temprano en las infecciones de vía biliar²², y a la vez en la necesidad de adecuar el espectro del antibiótico administrado empíricamente^{6,34,38}, teniendo en cuenta en cualquier caso los resultados de los cultivos tan pronto como se obtengan³⁷, valorando en la medida de lo posible la secuenciación a vía oral⁵³, así como intentar minimizar la duración del tratamiento antibiótico^{54,55}.

CONCLUSIONES

El valor de la bacteriobilia en pacientes sin otros datos de infección continúa siendo objeto de discusión, dado que, aunque algunos estudios hayan encontrado asociación con infecciones posteriores u otras complicaciones, estos resultados no son uniformes en todos los trabajos publicados. Por este motivo, tampoco se puede generalizar la recomendación de recoger cultivos de bilis en todos los procedimientos de vías biliares, aunque esta práctica puede estar justificada en determinados pacientes, como los inmunodeprimidos o en los que se ha realizado duodenopancreatectomía, debido a las repercusiones que pueden tener las infecciones en estos pacientes. Además, en este grupo concreto de pacientes podría valorarse el inicio de tratamiento antibiótico incluso en ausencia de otros datos de infección, pero con alto riesgo de presentarla (como aquellos con el antecedente de manipulación biliar), o si se ha confirmado la bacteriobilia. En estas situaciones debemos tener presente, al igual que en las demás infecciones, la importancia de adecuar en la medida de lo posible tanto el espectro como la duración del tratamiento antibiótico. En cualquier caso, serán precisos estudios aleatorizados para intentar cerrar este debate.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg* 1975;129: 629-31.
2. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 689-96.
3. Scott AJ. Bacteria and disease of the biliary tract. *Gut* 1971;12: 487-92.
4. Shands JW, Chun PW. The dispersion of Gram-negative lipopolysaccharide by deoxycholate. *J Biol Chem* 1980;225: 1221-6.
5. Kochar R, Banerjee S. Infections of the biliary tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23:199-218.
6. Li QW, Ji F. A clinical study of bile cultures and antibiotic susceptibility test in the patients with operation on biliary tract. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47: 527-9.
7. Troyano Escribano D, Balibrea Del Castillo JM, Molinos Abós S, Vicente AR, Fernandez-Llamazares Rodriguez J, Oller Sales B. Bac-

- tibilia and Antibiotic Resistance in Elective Cholecystectomy: An Updated Ecologic Survey. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:287-92.
8. Mohammed S, Evans C, VanBuren G, Hodges SE, Silberfein E, Artinyan A et al. Treatment of bacteriobilia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2014;16: 592-8.
 9. Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 473-80.
 10. Morris-Stiff GJ, O'Donohue P, Ogunbiyi S, Sheridan WG. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected? *HPB (Oxford)* 2007; 9: 225-8.
 11. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from ERCP. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3585-9.
 12. Herzog T, Belyaev O, Akkuzu R, Hölling J, Uhl W, Chromik AM. The Impact of Bile Duct Cultures on Surgical Site Infections in Pancreatic Surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16: 443-9.
 13. Herzog T, Belyaev O, Hessam S, Suelberg D, Janot M, Schrader H et al. Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage: the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 827-35.
 14. Herzog T, Belyaev O, Muller CA, Mittelkotter U, Seelig MH, Weyhe D et al. Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 457-62.
 15. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagram A, Tait P, Jackson J et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery* 2007;142: 313-8.
 16. Grizas S, Stakyte M, Kincius M, Barauskas G, Pundzius J. Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreatoduodenectomy. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 386-91.
 17. Darkahi B, Sandblom G, Liljeholm H, Videhult P, Melhus Å, Rasmussen IC. Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 262-5.
 18. Howard TJ, Yu J, Greene RB, George V, Wairiuko GM, Moore SA et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 523-31.
 19. Sivaraj SM, Vimalraj V, Saravanaboopathy P, Rajendran S, Jeswanth S, Ravichandran P et al. Is bacteribilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 65-8.
 20. Namias N, Demoya M, Sleeman D, Reeve CM, Raskin JB, Ginzburg E et al. Risk of postoperative infection in patients with bacteribilia undergoing surgery for obstructive jaundice. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6: 323-8.
 21. Almirante B, Pigrau C. Acute cholangitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 18-24.
 22. Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 533-41.
 23. Bandyopadhyay M, Kumar S, Bhakta A, Banerjee P, Ghosh S. Bacteribilia due to *Enterococcus* species in a case of periampullary carcinoma. *J Indian Med Assoc* 2012; 110: 743-4.
 24. Galili O, Eldar S Jr, Matter I, Madi H, Brodsky A, Galis I et al. The effect of bacteribilia on the course and outcome of laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 797-803.
 25. Stewart L, Grifiss JM, Jarvis GA, Way LW. Elderly patients have more severe biliary infections: influence of complement-killing and induction of TNFalpha production. *Surgery* 2008; 143:103-12.
 26. Truedson H, Elmros T, Holm S. The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 307-13.
 27. Kim J, Ihm C. Usefulness of bile cultures and predictive factors for bacteriobilia in percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis. *Korean J Lab Med* 2007; 27: 281-5.
 28. Bang CS, Yoon JH, Kim YJ, Kim JB, Baik GH, Suk KT et al. Clinical impact of BMI on bacteribilia and bacteremia. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 104.
 29. Stewart L, Griffiss JM, Jarvis GA, Way LW. The association between body mass index and severe biliary infections: a multivariate analysis. *Am J Surg* 2012; 204: 574-9.
 30. Scott AJ, Khan GA. Origin of bacteria in bile duct bile. *Lancet* 1967;2: 790-2.
 31. Dineen P. The importance of the route of infection in experimental biliary tract obstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1964;119: 1001-8.
 32. Anderson RE, Priestley JT. Observations on the bacteriology of choledochal bile. *Ann Surg* 1951; 133: 486-9.
 33. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh JH, Kwon HH, Jung JT et al. Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol* 2014; 63: 299-307.
 34. Tejero A, Riofrío P, Aiquel MJ, Brandago M, Toro X. Bacteriological study of bile from the gallbladder and bile ducts of patients surgically treated for biliary pathology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 565-7.
 35. Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18: 333-6.
 36. Suna N, Yıldız H, Yüksel M, Parlak E, Di İbeyaz S, Odemi B et al. The change in microorganisms reproducing in bile and blood culture and antibiotic susceptibility over the years. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 284-90.
 37. Bae WK, Moon YS, Kim JH, Lee SH, Kim NH, Kim KA et al. Microbiologic study of the bile culture and antimicrobial susceptibility in patients with biliary tract infection. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 248-54.
 38. Karpel E, Madej A, Bułdak Ł, Duława-Bułdak A, Nowakowska-Duława E, Łabuzek K et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 925-30.

39. Englesbe MJ, Dawes LG. Resistant pathogens in biliary obstruction: importance of cultures to guide antibiotic therapy. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 144-8.
40. Gotthardt DN, Weiss KH, Rupp C, Bode K, Eckerle I, Rudolph G et al. Bacteriobilia and fungibilia are associated with outcome in patients with endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy* 2013; 45: 890-6.
41. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:473-83.
42. Goo JC, Seong MH, Shim YK, Lee HS, Han JH, Shin KS et al. ESBL or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis. *Clin Endosc* 2012; 45: 155-60.
43. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M and Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future?, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 4): 17-23.
44. Lee JM, Lee SH, Chung KH, Park JM, Lee BS, Paik WH et al. Risk factors of organ failure in cholangitis with bacteriobilia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7506-13.
45. Lee BS, Hwang JH, Lee SH, Jang SE, Jang ES, Jo HJ et al. Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1091-9.
46. Stewart L, Griffiss JM, Jarvis GA, Way LW. Gallstones containing bacteria are biofilms: bacterial slime production and ability to form pigment solids determines infection severity and bacteremia. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 977-83.
47. Velázquez-Mendoza JD, Alvarez-Mora M, Velázquez-Morales CA, Anaya-Prado R. Bactibilia and surgical site infection after open cholecystectomy. *Cir Cir* 2010; 78: 239-43.
48. Park JW, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Sung YK, Kang CI. How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38:300-9.
49. Armiñanzas C, Tigera T, Ferrer D, Calvo J, Herrera LA, Pajarón M et al. Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29 (3) xx-xx En prensa.
50. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD005265.
51. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14: 59-67.
52. Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg* 2013; 150:3-8.
53. Park TY, Choi JS, Song TJ, Do JH, Choi SH, Oh HC. Early oral antibiotic switch compared with conventional intravenous antibiotic therapy for acute cholangitis with bacteremia. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2790-6.
54. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 145-54.
55. Rodríguez-Sanjuán JC, Casella G, Antolín F, Castillo F, Fernández-Santiago R, Riaño M et al. How long is antibiotic therapy necessary after urgent cholecystectomy for acute cholecystitis? *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1947-52.

Original

Robert Güerri-Fernández^{1,2}
Judith Villar-García¹
Sabina Herrera-Fernández³
Marta Trenchs-Rodríguez⁴
Jordi Fernández-Morato³
Lucía Moro¹
Joan Sancho⁵
Luis Grande⁵
Albert Clará⁶
Santiago Grau⁵
Juan Pablo Horcajada^{1,7}

An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards

¹Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

²Medicine Department. Autonomous University of Barcelona, Spain.

³Service of Pharmacy, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

⁴Primary Care. Catalan Institute of Health. Barcelona, Spain.

⁵Service of General Surgery, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

⁶Service of Vascular Surgery, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

⁷CIBERES. CEXS-Universitat Pompeu Fabra, Spain.

ABSTRACT

We report a quasi-experimental study of the implementation of an antimicrobial stewardship program in two surgical wards, with a pre-intervention period with just assessment of prescription and an intervention period with a prospective audit on antibiotic prescription model. There was a significant reduction of length of stay and the total days of antimicrobial administration. There were no differences in mortality between groups.

The antimicrobial stewardship program led to the early detection of inappropriate empirical antibiotic treatment and was associated with a significant reduction in length of stay and the total duration of antimicrobial therapy.

KEYWORDS: Antimicrobial therapy, Stewardship Program, Length of Stay

Un programa de uso de antimicrobianos reduce la duración de la terapia antimicrobiana y la estancia hospitalaria en salas de cirugía

RESUMEN

Presentamos un estudio cuasi-experimental de la aplicación de un programa de uso de terapia antimicrobiana en dos salas quirúrgicas, con un periodo de pre-intervención en que se realizó evaluación de la prescripción y un periodo de intervención con una auditoría prospectiva sobre la prescripción antibiótica siguiendo un modelo de recomendación. Hubo una reducción significativa de la estancia media y del total de días de tratamiento antibiótico. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos.

El programa de uso de terapia antimicrobiana condujo a la detección precoz de tratamiento antibiótico empírico inadecuado y se asoció con una reducción significativa de la estancia media y la duración total de la terapia antimicrobiana.

Palabras clave: tratamiento antimicrobiano, programa de uso de antimicrobianos, estancia media

INTRODUCTION

Antimicrobial stewardship programs (ASP) assist in optimizing antimicrobial prescribing in hospitalized patients. They do this by aiding in the selection, dosing and duration of antimicrobial treatment, so enhancing clinical outcomes, minimizing antimicrobial resistance and improving the quality of patient care and safety^{1,2}.

Many studies of both adults and children have demonstrated the benefits of such ASP^{3,4}. The different studies show both positive and negative effects^{1,4} and it has therefore been difficult for hospitals, healthcare authorities and consumers to draw significant conclusions about the value of audits in antimicrobial prescription intervention. Growing evidence⁴ from recent larger studies suggests that such interventions are effective and improve patient care. An ASP with prospective audit and feedback was implemented in two surgical wards at our center. The aim of the audit was to improve the antibiotic management of surgical patients and to measure its impact on clinical outcomes and antimicrobial use.

METHODS

Study design and setting. We conducted a 20-month (January 2012 to October 2013) quasi-experimental study of the implementation of an ASP in two inpatient surgical wards at the Hospital del Mar, a 420-bed tertiary care teaching hospital in Barcelona, Spain, serving a population of up to 300,000 people. Patients were recruited from inpatients undergoing general and

Correspondence:
Robert Güerri Fernández
Infectious Diseases Dpt
Hospital del Mar
Paseo Marítimo 25-29
Barcelona 08003 (Barcelona), Spain.
E-mail: rguerri@imim.es

vascular surgery.

Variables. Demographic variables were collected from each patient. The primary outcomes were the number of appropriate or inappropriate prescriptions and total days of hospital stay. The secondary objectives of the study included: total days of antibiotic administration and failure of treatment, the total number of recommendations made and adherence to them and 14-day and 30-mortality.

An antibiotic was considered to be inappropriately prescribed if it met one or more of the following criteria:

1. The empirical treatment choice was suboptimal according to microbiological results. 2. There were better alternatives (hospital antibiotic guidelines).

3. Wrong-dosage, duration of therapy, alternative route of administration.

Program setting

Description of the ASP. The ASP was set up as a multidisciplinary effort, with an ID specialist supported by a nurse, a clinical pharmacist and a clinical microbiologist. Consensus-building among surgical services in which the program was to be performed was achieved beforehand.

During the pre-intervention period (PI) (January-October 2012) the ID physician of the program retrospectively audited records for all prescribed antimicrobial agent(s) and assessed clinical indication(s), and clinical status. No recommendations were made during this period. After that, the intervention period (INT) (January-August 2013) started, following a prospective audit on antibiotic prescription model. The ID physician evaluated each patient on the 3rd day of antimicrobial therapy (allowing 72-h for bacterial cultures to be processed). In the event of inappropriate use (as previously defined) the recommendation was made on the same day, using a written form placed in the respective case notes and, whenever possible, by communicating directly with the prescriber. The potential recommendations were pre-specified and structured and the decision on the recommendation was taken by at least two ID physicians. Prescribers were not obliged to comply with the recommendations, so retaining autonomy over clinical decision-making. On the 7th day of antibiotic prescription, all participants were re-evaluated to assess the degree of compliance. No new recommendations were done that day.

A third review was carried out 30-days later, with an analysis of the clinical records to determine the clinical outcome of the episode.

Statistical Analysis. Qualitative variables were compared using the X² test or Fisher's exact test, and quantitative variables using the Student's t-test or the Wilcoxon rank sum test. A 2-tailed P value of 0.05 was

used to determine statistical significance. A linear regression model was used to test for differences in selected outcome variables between the pre-intervention and intervention periods. This test controlled for age, sex, surgical department, the severity score (SAPS II) and anaesthetic risk score (ASA). The SATA v.13.0 package was used.

Ethics. The local Antimicrobial Sub-Committee and Ethical Committee approved this study. Informed consent from individual patients was waived since the ASP program constituted routine clinical practice and only anonymized data were analyzed.

RESULTS

We identified and included 298 patients who had been receiving antimicrobial therapy for at least 72 hours. We studied 141 (47%) patients (110 in the Department of General Surgery, 31 in Vascular Surgery) during the PI, and 157 (53%) patients (113 in General Surgery, 44 in Vascular Surgery) in the INT.

The baseline characteristics of the study population are summarized in table 1. Suspected or demonstrated infection was the reason for antimicrobial therapy in 282 (94%) audits. The most frequent indications for antimicrobial therapy were: intraabdominal infection in 93 (30%) cases (43 appendicitis (14%), 32 cholecystitis (10%), and 18 perforated colon cancer (6%)); 59 of urinary infection (20%); 38 skin and soft tissue infection (12%); and 30 respiratory infection (10%). There were no differences between both periods on these indications for antibiotic.

In the intervention period, treatment was considered appropriate in 97 (62%) audits with no recommendations made to change the prescribed antimicrobial regimen, whereas 59 (38%) audits recommended changing the antimicrobial

Table 1 Baseline characteristics of studied patients.

	Pre intervention period (PI)	Intervention period (INT)	p value
Patients, n	141	157	
Male, n (%)	97 (68%)	107 (61%)	0.84
Age in years, means (\pm SD)	64 (\pm 20)	64(\pm 15)	0.89
SAPS II (\pm SD)	26.4 (\pm 10)	25.8 (\pm 9.8)	0.95
Antimicrobials			
Amoxicillin-clavulanate	63 (44%)	55 (39%)	0.123
Cefotaxime	26 (18%)	41 (26%)	0.18
Ciprofloxacin	14(9%)	16(10%)	0.110
Piperacillin-tazobactam	13 (9%)	33(21%)	0.102
ASA V n(%)	2 (1.5%)	0 (0%)	n.s.
No ASA	37 (26.5%)	62 (39.5%)	0.22

SAPS II: simplified acute physiology score; ASA: anaesthetic risk score.

	Pre intervention period (PI)	Intervention period (INT)	P value
Inappropriate therapy n (%)	38 (26.9)	59 (37.5)	0.07
Deviation from the hospital's antibiotic guidelines without a valid reason n (%)	24 (17)	26 (16.5)	0.18
Wrong dosage n (%)	6 (4)	14 (9)	<0.05
Lack of antimicrobial coverage n (%)	8 (6)	9 (5)	0.124
Length of stay (Q1-Q3)	14.7 (7-16.5)	10.7 (6-13)	<0.05
Days before initiation of antibiotic (SD)	4.3 (2.4)	3.9 (2.7)	0.242
Total days of antibiotic treatment, mean (SD)	12 (4)	9 (3.6)	0.007
Mortality			
Overall mortality (30-day mortality), n (%)	9 (6)	3 (2.2)	0.09
Related mortality (14-day mortality), n (%)	4 (3)	1 (1)	0.14

previous studies, reductions in LOS were less significant⁴⁻⁸ and differences of mortality were also not found. The evidence compiled from meta-analyses suggests that clinical outcomes are better, when there is an ASP⁴. Consistent with this, our report shows that the intervention had a direct impact on antimicrobial prescription, with a significant improvement in LOS and total days of antimicrobial therapy. In our study, the two periods were remarkably comparable, not only in the number of patients enrolled, but also in terms of gender, age and baseline condition severity. At the same time, the patients were in the

prescription. Nine (5 %) audits recommended discontinuation of all antimicrobial therapy in this second period.

Thirty-eight (26.9%) treatments in the PI period and 59 (37.5%) in the INT period were considered inappropriate ($p=0.07$). The most frequent reasons for inappropriate treatment were: deviating from the hospital's antibiotic guidelines without a valid reason, for 24 (17%) patients in the PI, 26 (16.5%) in the INT period ($p=0.18$); the wrong dosage, 6 (4%) patients in the PI, 14 (9%) in the INT ($p=0.032$); lack of antimicrobial coverage, 8 (6%) patients in the PI and 9 (5%) in the INT period ($p=0.124$) (table 2).

Fifty-five (93%) of the recommendations issued during the intervention period were complied with. The recommendation for 9 (5%) patients in the INT period was to increase the spectrum of the empiric antimicrobial therapy.

The mean (inter-quartile range Q1-Q3) length of stay (LOS) was 14.7 (7-16.5) days in the first period and 10.7 (6-13) days in the intervention period ($p<0.005$). LOS prior to the start of antimicrobial therapy, and so prior to the intervention, was not significantly different between the two periods (4.3 ± 2.4 days in the PI and 3.9 ± 2.7 days in the INT $p=0.2$). The total number of days receiving antimicrobial therapy was significantly higher in the PI period (12 days \pm 4) compared with the intervention period (9 days \pm 3.6, $p=0.007$).

Twelve (4%) patients in all died (14-day mortality) during the study period: 9 (6.3%) in the first period and 3 (2%) in the second ($p=0.09$).

DISCUSSION

We report a significant reduction in the number of days of antimicrobial therapy and LOS, with no significant differences in mortality after implementing an antimicrobial stewardship program in two surgical wards at a tertiary care hospital. In

the same hospital and the same wards (same nurses, same rooms and so on). Moreover, it was the same investigator doing the assessment of the prescription (in the pre intervention and the intervention period) in order to protect against biased outcome assessment, although recommendation decision were consensuated between at least two ID physicians. According to the results, most of the initial prescriptions made by the surgeons were adequate. The most difficult cases with uncontrolled infectious sources or multidrug-resistant bacteria were those that benefited most from the ASP intervention.

In 9 cases in the intervention period, it was necessary to recommend increasing the spectrum of the prescribed antimicrobial and using more expensive antibiotics. The ultimate objective of the study was to improve clinical outcomes without overlooking improvements in antimicrobial management, which is why we believe that the participation of an ID specialist in an intervention can help optimize the management of antimicrobial therapy.

This study is similar to that by Nowak et al.⁵, although they found no differences in LOS or mortality. In comparison with other hospitals, the number of initially inappropriately treated patients in our hospital was similar to those published in a recent meta-analysis by Kariv et al., who reported a pooled estimate rate of 28.65% for inappropriate treatment drawn from a wide range of very different studies⁹.

There are limitations to our study. The first is that this is a single center study with a somewhat reduced sample size, which means that our results may not apply to other hospitals with a more restricted antimicrobial policy. Secondly, there is a potential misclassification bias because the outcomes could have been measured differently in the pre and post periods (since one period is retrospective and the intervention prospective). Probably performing an interrupted time series analysis, or at least plotting these outcomes over multiple timepoints could have protected against temporal confounding

and regression to the mean. Although we tried to avoid this bias by using the same investigator doing the evaluations in both periods. On the other hand, the strengths of our study include its prospective nature and the fact that the patients studied in both periods were similar and comparable.

In summary, we found that the implementation of an ASP in our hospital led to a significant reduction in LOS and the total duration of antimicrobial therapy in Surgical Wards. In addition, the ASP plays an integral role in providing guidance to non-ID specialists and ensures that appropriate antimicrobial agents are used.

REFERENCES

1. Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. Improving antimicrobial stewardship: The evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(4):367-74.
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):159-77.
3. Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: Role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(5):505-12.
4. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 30;4:CD003543.
5. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69(17):1500-8.
6. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2014; 58(1):22-8.
7. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: Playing by the rules. *Arch Intern Med*. 2009; 169(16):1525-31.
8. Cooke J, Alexander K, Charani E, Hand K, Hills T, Howard P, et al. Antimicrobial stewardship: An evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(12):2669-73.
9. Kariv G, Paul M, Shani V, Muchtar E, Leibovici L. Benchmarking inappropriate empirical antibiotic treatment. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(7):629-33.

Carlos Armiñanzas¹
Teresa Tigera¹
Diego Ferrer¹
Jorge Calvo²
Luis Antonio Herrera³
Marcos Pajarón⁴
Manuel Gómez-Fleitas³
María Carmen Fariñas¹

Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias

¹Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

³Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

⁴Unidad de Hospitalización Domiciliaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

RESUMEN

Introducción. Actualmente existe controversia respecto al impacto de la positividad de cultivos biliares en la tasa de morbilidad y mortalidad, y en la incidencia de readmisiones en pacientes con enfermedad biliar. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la bacteriobilia en las infecciones postoperatorias, la mortalidad o el reingreso hospitalario en estos pacientes.

Métodos. La información se obtuvo a partir de los cultivos de vía biliar de los pacientes intervenidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España) entre enero y diciembre de 2011. Se analizaron los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos. Los pacientes fueron seguidos durante dos años.

Resultados. Se incluyeron 152 pacientes (65% varones). La media de edad fue de 67 años (DE: 15 años). Los diagnósticos más frecuentes fueron colecistitis aguda (79%) y colangitis (8%). Se realizó colecistectomía laparoscópica en el 42% de los pacientes, colecistectomía abierta en el 45% y colecistostomía percutánea en el 8%. La bacteriobilia estaba presente en 83 pacientes (55%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* (31%), *Enterococcus faecium* (13%) y *Klebsiella pneumoniae* (13%). Los antibióticos iniciales fueron carbapenémicos en 62 pacientes (44%) y piperacilina-tazobactam en 28 pacientes (18%). Hubo 39 infecciones postoperatorias (26%) y 17 pacientes fallecieron durante el ingreso (11%). Se registraron 21 reingresos (14%). La bacteriobilia no fue un predictor estadísticamente significativo de complicaciones o reingreso hospitalario.

Conclusiones. Los cultivos biliares intraoperatorios permitieron orientar la terapia antimicrobiana empírica y el tra-

tamiento antibiótico apropiado; sin embargo no hubo correlación entre la bacteriobilia y las infecciones posoperatorias, la duración del ingreso, la mortalidad o los reingresos.

Role of bacteriobilia in postoperative complications

ABSTRACT

Introduction. At present there is a controversy regarding the impact of positive bile cultures on morbidity and mortality rates, and on the incidence of readmissions in patients with biliar disease. The aim of this study was to evaluate the role of bacteriobilia in postoperative infections, mortality or readmissions in these patients.

Methods. The information was obtained from all patients with bile cultures admitted to Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Spain) from January to December 2011. Clinical, epidemiological and microbiological data and laboratory findings were analyzed. The patients were followed for two years.

Results. One hundred and fifty-two patients (65% men) were included. Mean age was 67 years (SD= 15 years). The most frequent diagnoses were acute cholecystitis (79%) and cholangitis (8%). Laparoscopic cholecystectomy was performed in 42% of patients, open cholecystectomy in 45% and percutaneous cholecystostomy in 8%. Bacteriobilia was present in 83 patients (55%). The most frequent microorganisms isolated were *Escherichia coli* (31%), *Enterococcus faecium* (13%) and *Klebsiella pneumoniae* (13%). The initial antimicrobial agent was a carbapenem in 62 patients (44%) and piperacillin-tazobactam in 28 (18%). There were 39 postoperative infections (26%), 21 readmissions (14%) and 17 patients died during admission (11%). The presence of microorganisms in bile cultures was not a statistically significant predictor of neither complications nor readmissions.

Correspondencia:
M. Carmen Fariñas,
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria. Santander. España.
Av. Valdecilla s/n 39008 Santander.
Tfno: +34-942-202520 - Fax: +34-942-202750
E-mail: mcfarinas@humv.es

Conclusions. Intra-operative bile cultures would allow guide early appropriate antibiotic treatment use in case of infection, or empiric antimicrobial therapy, however there was no correlation between bacteriobilia and postoperative infections, length of stay, mortality or readmissions.

INTRODUCCIÓN

Se define bacteriobilia como la presencia de bacterias en la bilis. La vía biliar habitualmente es estéril^{1,2}, y el aislamiento de microorganismos (presentes en menos del 5% de los pacientes sanos³) se ha relacionado con diversos factores, como la edad, la litiasis biliar o el drenaje biliar previo a la cirugía de páncreas⁴⁻¹⁸. De hecho, se considera que la práctica totalidad de los pacientes en los que se ha realizado drenaje biliar previamente a la cirugía pancreática presentan bacteriobilia⁴. Los microorganismos gramnegativos continúan siendo los más frecuentemente aislados, en especial *Escherichia coli*^{3,4,19-26}. Entre los grampositivos destaca *Enterococcus spp*^{27,28}.

Actualmente, existe controversia en relación al valor que debe darse a la bacteriobilia en pacientes que no presentan otros datos de infección. Esto es debido a que, aunque algunos estudios han encontrado asociación entre el aislamiento de microorganismos en bilis y la presencia de infecciones posteriores u otras complicaciones (como la mala evolución de la enfermedad biliar o de la cirugía realizada, o la mayor mortalidad)^{5,8,10,12,14,15,18}, dichos resultados no son homogéneos en los diferentes trabajos publicados^{4,7,9}. Esto impide incluso generalizar la recomendación de recoger cultivos de bilis en todos los procedimientos de vías biliares, si bien esta práctica puede estar justificada en determinados pacientes, como los inmunodeprimidos o aquellos a los que se les ha practicado una duodenopancreatectomía, dadas las repercusiones que pueden tener las infecciones en estos casos^{4,7,9,29,30}.

Es importante en este sentido destacar el alarmante incremento de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) como responsables de bacteriobilia^{20,31,32}. Algunos estudios han asociado la presencia de estos microorganismos con un mayor riesgo de complicaciones y mala evolución^{33,34}, por lo que su presencia debe tenerse en cuenta en los pacientes graves. Al mismo tiempo, sin embargo, se aboga por limitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, como pueden ser los carbapenémicos, dado el riesgo que tienen de presentar efectos secundarios y de seleccionar microorganismos multirresistentes³⁵.

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar qué variables pueden identificarse como predictoras de bacteriobilia en un hospital de tercer nivel, así como estudiar las repercusiones de la bacteriobilia en la evolución de los pacientes que la presentan y las repercusiones de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, hospital de tercer nivel que cuenta con

1.000 camas y es centro de referencia en cirugía biliar de la Comunidad Autónoma de Cantabria. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes mayores de 18 años en los que se había recogido al menos un cultivo de vías biliares entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades recogidas en el índice de Charlson, factores de riesgo de presencia de enterobacterias productoras de BLEE (acordes a las guías de infección intraabdominal vigentes en 2011)³⁶, motivo del ingreso hospitalario, duración y desenlace del mismo, necesidad de intervención quirúrgica y antibioterapia empleada. También se registraron los microorganismos aislados tanto en la vía biliar como en cualquier otra muestra, las complicaciones infecciosas presentes durante el ingreso y la necesidad de reingreso en el año posterior al alta.

Se definió bacteriobilia como la presencia de microorganismos en los cultivos de vía biliar. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, según presentaran bacteriobilia o no. Todos los pacientes fueron seguidos durante 2 años tras el alta, comparándose en los 2 grupos la duración del ingreso inicial, las complicaciones infecciosas ocurridas durante el mismo y la mortalidad. En el caso de que el paciente reingresara en el hospital durante el primer año tras el alta, se recogió el motivo del nuevo ingreso y, en el caso de que en dicho ingreso se hubiesen extraído cultivos a cualquier nivel, se registraron también los microorganismos aislados, así como las enfermedades infecciosas diagnosticadas. Se definió recurrencia como el reingreso del paciente por la misma enfermedad biliar que había motivado la intervención inicial. Así mismo, se registró la mortalidad durante el periodo de 2 años tras el alta.

Todos los datos fueron incluidos para su posterior análisis estadístico en el paquete de datos Microsoft SPSS-PC+, versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o rango, o como valor absoluto y porcentaje. Para la comparación de variables categóricas se empleó el test de chi-cuadrado (χ^2) y el test exacto de Fisher en caso de muestras pequeñas ($n < 30$). El test t de Student fue el utilizado para la comparación de variables continuas. Las diferencias entre ambos grupos fueron consideradas como estadísticamente significativas cuando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recogieron cultivos de bilis de 152 pacientes, de los cuales 101 eran varones (65%). La media de edad de los pacientes fue de 67 años (rango: 25-95; DE: 15 años). Las principales comorbilidades que presentaban fueron la diabetes mellitus (21%), la inmunosupresión (16%) y enfermedad hepática (13%). Otras comorbilidades se recogen en la tabla 1.

El 56% de los pacientes presentaban riesgo de padecer infección por enterobacterias productoras de BLEE, entre los cuales destacaban la edad mayor a 65 años (57%) y la procedencia de centros de larga estancia o residencias (28%) (tabla 1).

Tabla 1 Comorbilidades y factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los pacientes estudiados (n=152).

	n	%
Edad > 65 años	86	57
Diabetes mellitus	32	21
Inmunosupresión	25	16
Corticoterapia	12	8
Trasplante de órgano sólido	10	7
Enfermedad biliar	24	16
Enfermedad hepática	19	13
Insuficiencia renal crónica	12	8
Procedimientos invasivos previos	16	11
Infección urinaria recurrente	5	3
Riesgo de endocarditis infecciosa	12	8
Antibioterapia previa	13	9
Neutropenia	3	2
Procedencia de centros de larga estancia	42	28

Estancia hospitalaria. Los diferentes diagnósticos de infección se recogen en la tabla 2, siendo los principales la colecistitis aguda (79%, siendo el 61% de las mismas de origen litiasico) y la colangitis (8%). La duración media de la estancia hospitalaria fue de 15 días (rango: 0-93; DE: 17 días). Durante el periodo de estudio se registraron 17 fallecimientos (11%), de los cuales 10 se debieron a sepsis.

En el momento de recogida de los cultivos biliares, 132 pacientes (87%) estaban recibiendo tratamiento antibiótico. Los principales antibióticos prescritos fueron los carbapenémicos (44%) (29% meropenem o imipenem, y 15% ertapenem) y piperacilina-tazobactam (18%). Otros tratamientos antibióticos se recogen en la tabla 3.

Se intervino a 142 pacientes (93%), siendo los principales procedimientos la colecistectomía abierta (45%) y la colecistectomía laparoscópica (42%). En 8 pacientes (6%) se realizó colecistostomía.

Pacientes con cultivos positivos. De los 152 pacientes, 83 (55%) presentaban cultivos positivos (64% varones, con una media de edad 71 ± 13 años). Los diagnósticos más frecuentes también fueron colecistitis aguda (75%) y colangitis (11%). Se realizó colecistectomía laparoscópica en 38 pacientes (46%), colecistectomía abierta en 32 pacientes (38%) y colecistostomía en 6 pacientes (7%). Siete pacientes murieron durante el ingreso (9%)

Se aislaron 122 microorganismos diferentes, que se recogen en la tabla 4. Entre ellos destacan *Escherichia coli* (31%), *Enterococcus faecium* (13%) y *Klebsiella pneumoniae* (13%). Siete de las enterobacterias aisladas (5,5%) eran productoras

Tabla 2 Infecciones diagnosticadas en los 152 pacientes estudiados.

	n	%
Colecistitis aguda litiasica	93	61
Colecistitis aguda alitiasica	28	18
Colangitis	12	8
Sepsis de origen biliar	3	2
Absceso en área biliar	2	1
No evidencia infección	14	9

Tabla 3 Antibióticos utilizados en el tratamiento y profilaxis de los pacientes estudiados (n=152).

Tratamiento Antibiótico	n	%
Carbapenémicos		
Meropenem	19	13
Imipenem	25	16
Ertapenem	22	15
Piperacilina-tazobactam	28	18
Amoxicilina- clavulánico	21	14
Ciprofloxacino + metronidazol	7	5
Tigeciclina	2	1,5
Otros antibióticos ^a	8	6
Profilaxis antibiótica		
Profilaxis ^b	20	13

^aCeftriaxona + metronidazol (1); vancomicina + aztreonam+metronidazol (1), cefepima + metronidazol (1), linezolid + aztreonam + metronidazol (1); linezolid + gentamicina + metronidazol (1); daptomicina + aztreonam + metronidazol (1); daptomicina + gentamicina + metronidazol (1); linezolid + colistina + metronidazol (1).

^bCefazolina (16); clindamicina + gentamicina en pacientes alérgicos (4).

de AmpC (6 *Enterobacter cloacae* y 1 *Morganella morganii*), y 6 (4,8%) eran productoras de BLEE (5 *E. coli* y 1 *K. pneumoniae*).

En los pacientes en los que finalmente se confirmó la presencia de microorganismos, el antibiótico empleado inicialmente y de manera empírica fue un carbapenem en 45 de ellos (55%), piperacilina-tazobactam en 17 pacientes (20%) y amoxicilina-clavulánico en 8 pacientes (10%).

Respecto a las enterobacterias resistentes, se aisló *E. coli* productor de BLEE en 5 cultivos de bilis (16% de las cepas de *E. coli* aisladas y el 4% del total de cultivos) y se aisló *K. pneumoniae* productora de BLEE en 1 cultivo de bilis (8% de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas, y 0,8% del total de cultivos). Todos los pacientes con bacteriemia por enterobacterias

Tabla 4 Microorganismos aislados en los cultivos biliares (n=122).

	n	%
<i>Escherichia coli</i>	26	21
<i>Escherichia coli</i> productor de BLEE ^a	5	4
<i>Enterococcus faecium</i>	16	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productor de BLEE ^a	1	0,8
<i>Streptococcus</i> spp.	12	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	7
<i>Clostridium</i> spp.	6	5
<i>Citrobacter freundii</i>	4	3
<i>Candida albicans</i>	3	2
<i>Morganella morganii</i>	2	1,6
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,8
Otros ^b	17	14

^aBLEE: betalactamasas de espectro extendido

^b*Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans/hirae*, *Enterococcus gallinarum*, *Haemophilus* spp., *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozanae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus haemolyticus*.

productoras de BLEE tenían al menos un factor de riesgo para presentar infección por las mismas, y un 33% estaba recibiendo carbapenémicos. Por otro lado, en 31 pacientes sin factores de riesgo de infección por microorganismos productores de BLEE estaban recibiendo tratamiento con un carbapenem, lo cual supuso el 46% de los pacientes sin factores de riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, y un 20% del total de pacientes.

Ninguno de los pacientes con enterobacterias productoras de BLEE en los cultivos de bilis falleció. El 66% de estos pacientes presentó infección de herida quirúrgica durante el ingreso, aunque en ninguno de ellos se aislaron microorganismos productores de BLEE en los cultivos de la herida. La estancia media hospitalaria fue mayor en los pacientes que presentaban bacteriobilia por BLEE (22 vs. 14 días), aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,25$).

Complicaciones intrahospitalarias, reingresos y su relación con la bacteriobilia. De los 152 pacientes incluidos en el estudio, 39 (26%) presentaron infecciones a lo largo de su estancia hospitalaria: 15 pacientes (38%) desarrollaron shock séptico y 13 pacientes (33%) presentaron infección de herida quirúrgica.

Los principales microorganismos aislados en las infecciones intrahospitalarias fueron *E. faecium* (20%), *Klebsiella*

pneumoniae (13%) y *Enterobacter cloacae* (13%). Ninguno era productor de BLEE. Un 20% de los cultivos recogidos fueron negativos. En un 62% de los casos no se recogieron cultivos.

No se encontraron diferencias entre los pacientes que presentaban bacteriobilia respecto los que no la presentaban en relación al riesgo de padecer infección durante el tiempo de estancia hospitalaria (20 vs. 19 pacientes, $p=0,62$). Entre los 20 pacientes con bacteriobilia que presentaron infección, ésta se debió al mismo microorganismo aislado en el cultivo de bilis en 7 casos (35%).

No se encontraron diferencias en la duración del ingreso hospitalario cuando se compararon los pacientes que presentaban bacteriobilia respecto a aquellos que no la presentaban (14,7 vs. 15 días, $p=0,84$).

Veintiún pacientes (14%) reingresaron a lo largo del año posterior a haber sido dados de alta. En 10 (48%) de ellos el motivo de reingreso estaba relacionado con la causa inicial de su hospitalización o con la cirugía realizada. No se encontró relación con la existencia de bacteriobilia (22 vs. 17 pacientes, $p=0,79$).

Diecisiete (11%) pacientes fallecieron durante su ingreso hospitalario, siendo la sepsis la principal causa de muerte (59%). No se encontraron diferencias entre los pacientes que habían presentado bacteriobilia y los que no (8 vs. 9 pacientes, $p=0,51$). Tampoco se encontraron diferencias en relación a la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento que se realizó en los 2 años posteriores a la recogida del cultivo de vía biliar (19 pacientes con bacteriobilia vs. 17 pacientes sin bacteriobilia, $p=0,80$).

DISCUSIÓN

En este estudio se presentan 152 pacientes a los que se recogieron cultivos de vía biliar durante 1 año. La edad de estos pacientes fue elevada, siendo en más de la mitad de ellos igual o superior a 65 años. Además, presentaban un alto porcentaje de comorbilidades, especialmente relacionadas de un modo u otro con la inmunosupresión (diabetes mellitus, tratamiento con corticoides, inmunosupresión en pacientes trasplantados) o con afectación del área hepática o biliar.

Es importante destacar que en la gran mayoría de los pacientes (87%) el cultivo de vía biliar se realizó porque presentaban una infección de vías biliares, fundamentalmente colecistitis y colangitis. Sin embargo, es muy escaso el número de pacientes en los que el cultivo biliar se realizó en el contexto de una cirugía por neoplasia de páncreas o de vías biliares. Esto apoya el que más de la mitad de los pacientes estudiados mostraran bacteriobilia (55% de los pacientes), siendo una proporción muy superior a la publicada en voluntarios sanos (4,2%)³, y considerablemente menor a la de los pacientes en los que se había realizado drenaje de vías biliares previo a la cirugía oncológica biliar o pancreática, en los que en algunos casos puede llegar al 100%⁴. Entre nuestros pacientes, el porcentaje de abordaje quirúrgico fue muy alto, pero en la mayoría de los casos el procedimiento se realizó de urgencia, sin haber reali-

zado manipulaciones previas sobre los conductos biliares.

El microorganismo aislado con más frecuencia en nuestros pacientes fue *E. coli*, seguido de *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. y otras enterobacterias. Estos resultados son similares a los objetivados en otros trabajos^{3,4,19-28}. Es de destacar el escaso porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* (menos de un 1%), lo que discrepa con el hecho de que en casi la mitad de los pacientes el antibiótico elegido empíricamente fuese activo frente a dicho microorganismo (29% meropenem o imipenem, y 18% piperacilina-tazobactam).

También llama la atención las discrepancias entre el alto porcentaje de pacientes con riesgo de presentar infección por enterobacterias productoras de BLEE, que son más de la mitad de los casos, y los resultados finales reales, en los que apenas supone un 5%. Esto puede explicarse en parte a que las guías de recomendación de antibioterapia en infección intraabdominal vigentes en 2011³⁶ fueron revolucionarias respecto a la duración de los tratamientos, reduciéndolos considerablemente respecto a la práctica habitual hasta ese momento, a expensas de aumentar el espectro de antibioterapia con un modelo de muy alta sensibilidad. Por contra, la baja especificidad de los criterios sugeridos entonces ha impulsado a reevaluarlos, y recientemente se han publicado nuevas recomendaciones para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias multirresistentes, en las que se propone un modelo más estricto de evaluación del riesgo de aislamiento de microorganismos productores de BLEE³⁵.

No obstante, la alta sensibilidad de los factores de riesgo de presentar infección por enterobacterias productores de BLEE se observaron en nuestros resultados, donde ninguno de los pacientes sin factores de riesgo presentó finalmente dichos microorganismos. Por ello, llama la atención que una quinta parte de pacientes recibiesen carbapenémicos a pesar de no presentar factores de riesgo de infección por BLEE. Lo mismo ocurre con la elección empírica de un antibiótico con actividad frente a *Pseudomonas* spp, por lo que los protocolos de tratamiento empírico deben reevaluarse. Nuestros resultados confirman las alertas emitidas por las diversas Sociedades respecto al uso de espectros de antibioterapia excesivamente amplios, con los que esto conlleva en cuanto a efectos secundarios y al riesgo de desarrollar resistencias³⁵.

Respecto al valor de la bacteriobilia en sí misma en relación al riesgo de complicaciones, no encontramos asociación entre el aislamiento de microorganismos en la vía biliar y un incremento de las infecciones posteriores, siendo además muy pocos los casos en los que el microorganismo aislado originalmente fuese responsable de la infección posterior. Tampoco se encontró asociación entre la presencia de bacteriobilia y la mayor duración de la estancia hospitalaria, con los reingresos, ni con el número de fallecimientos durante el ingreso o a los dos años. Ni siquiera se encontró relación con la mortalidad por causa infecciosa. Estos resultados concuerdan también con los publicados en diversos estudios, en los que se afirmaba la escasa utilidad de la bacteriobilia como predictor de complicaciones o mortalidad^{4,7,9}.

Esto hace que debamos plantearnos la conveniencia de la recogida sistemática de cultivos de vía biliar. En los pacientes con infecciones activas, los cultivos permiten adecuar el antibiótico prescrito empíricamente a los resultados de antibiograma. Sin embargo, dada la escasa rentabilidad pronóstica que parece aportar la bacteriobilia "per se", estos resultados ponen en duda la conveniencia de la recogida en pacientes que no presenten infección, debido a que los gastos económicos y en tiempo y personal que supone la recogida de cultivos innecesarios.

Sin embargo, esta afirmación debemos realizarla con prudencia a la luz de nuestros resultados por las limitaciones de nuestro estudio. La primera es que en más de la mitad de las infecciones diagnosticadas posteriormente a la toma de muestra de vía biliar no se recogieron cultivos, especialmente en las de herida quirúrgica superficial. Es posible que, de haberse hecho (además de haber permitido una mejor adecuación del antibiótico), hubiésemos encontrado mayor concordancia con los microorganismos aislados previamente en la bilis. Por otra parte, en la mayoría de nuestros pacientes el motivo de la recogida de cultivos fue la colecistitis o la colangitis, y en pocos casos se realizó en el contexto de pancreaticoduodenectomía, que es una de las principales entidades donde diversos autores proponen que la demostración de bacteriobilia sí puede aportar información pronóstica³⁷. En este sentido, sería conveniente estudiar un mayor número de pacientes, en el que se incluyan específicamente pacientes intervenidos de una pancreaticoduodenectomía. Por último, como ya se ha comentado, la elección del tratamiento empírico se realizó de acuerdo con recomendaciones³⁶ que posteriormente han sido puntualizadas³⁵.

En conclusión, podemos decir que en pacientes con infección de vías biliares se logra aislar el microorganismo responsable al menos en la mitad de las ocasiones, lo cual permitirá adecuar posteriormente el antibiótico empírico. En el tratamiento antibiótico inicial no parece necesario incluir actividad frente a *Pseudomonas* spp. La prescripción de carbapenémicos debe ser también reevaluada, con el fin de evitar un espectro antibiótico innecesariamente amplio. Por el mismo motivo, deben recogerse cultivos de los focos de las infecciones que tengan lugar durante el ingreso hospitalario, como los abscesos en el lecho quirúrgico o las infecciones superficiales de herida quirúrgica. Por otra parte, la utilidad de los cultivos sistemáticos de vías biliares, con el objetivo de detectar los pacientes con bacteriobilia asintomáticos, sigue siendo objeto de discusión. Será preciso realizar estudios en los que se incluyan un mayor número de estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. Dig Dis Sci 1992;37:689-96.

2. Scott AJ. Bacteria and disease of the biliary tract. *Gut* 1971;12:487-92.
3. Li QW, Ji F. A clinical study of bile cultures and antibiotic susceptibility test in the patients with operation on biliary tract. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47:527-9.
4. Troyano Escribano D, Balibrea Del Castillo JM, Molinos Abós S, Vicente AR, Fernandez-Llamazares Rodriguez J, Oller Sales B. Bactibilia and Antibiotic Resistance in Elective Cholecystectomy: An Updated Ecologic Survey. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:287-92.
5. Herzog T, Belyaev O, Akkuzu R, Hölling J, Uhl W, Chromik AM. The Impact of Bile Duct Cultures on Surgical Site Infections in Pancreatic Surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:443-9.
6. Herzog T, Belyaev O, Hessam S, Suelberg D, Janot M, Schrader H et al. Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage: the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:827-35.
7. Herzog T, Belyaev O, Muller CA, Mittelkotter U, Seelig MH, Weyhe D et al. Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:457-62.
8. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagram A, Tait P, Jackson J et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery* 2007; 142:313-8.
9. Grizas S, Stakyte M, Kincius M, Barauskas G, Pundzius J. Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreaticoduodenectomy. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41:386-91.
10. Darkahi B, Sandblom G, Liljeholm H, Videhult P, Melhus Å, Rasmussen IC. Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:262-5.
11. Howard TJ, Yu J, Greene RB, George V, Wairiuko GM, Moore SA et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:523-31.
12. Sivaraj SM, Vimalraj V, Saravanaboopathy P, Rajendran S, Jeswanth S, Ravichandran P et al. Is bacteribilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9:65-8.
13. Namias N, Demoya M, Sleeman D, Reeve CM, Raskin JB, Ginzburg E et al. Risk of postoperative infection in patients with bacteribilia undergoing surgery for obstructive jaundice. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:323-8.
14. Almirante B, Pigrau C. Acute cholangitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:18-24.
15. Bandyopadhyay M, Kumar S, Bhakta A, Banerjee P, Ghosh S. Bacteribilia due to *Enterococcus* species in a case of periampullary carcinoma. *J Indian Med Assoc* 2012; 110:743-4.
16. Galili O, Eldar S Jr, Matter I, Madi H, Brodsky A, Galis I et al. The effect of bacteribilia on the course and outcome of laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:797-803.
17. Stewart L, Griffiss JM, Jarvis GA, Way LW. Elderly patients have more severe biliary infections: influence of complement-killing and induction of TNFalpha production. *Surgery* 2008; 143:103-12.
18. Truedson H, Elmros T, Holm S. The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. *Acta Chir Scand* 1983; 149:307-13.
19. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from ERCP. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3585-9.
20. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh JH, Kwon HH, Jung JT et al. Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol* 2014; 63:299-307.
21. Tejero A, Riofrio P, Aiquel MJ, Brandago M, Toro X. Bacteriological study of bile from the gallbladder and bile ducts of patients surgically treated for biliary pathology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:565-7.
22. Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:333-6.
23. Suna N, Yıldız H, Yüksel M, Parlak E, Di ibeyaz S, Odemi B et al. The change in microorganisms reproducing in bile and blood culture and antibiotic susceptibility over the years. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25:284-90.
25. Bae WK, Moon YS, Kim JH, Lee SH, Kim NH, Kim KA et al. Microbiological study of the bile culture and antimicrobial susceptibility in patients with biliary tract infection. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51:248-54.
26. Karpel E, Madej A, Bułdak Ł, Duława-Bułdak A, Nowakowska-Duława E, Łabuzek K et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:925-30.
27. Englesbe MJ, Dawes LG. Resistant pathogens in biliary obstruction: importance of cultures to guide antibiotic therapy. *HPB (Oxford)* 2005; 7:144-8.
28. Gotthardt DN, Weiss KH, Rupp C, Bode K, Eckerle I, Rudolph G et al. Bacteribilia and fungibilia are associated with outcome in patients with endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy* 2013; 45:890-6.
29. Kim J, Ihm C. Usefulness of bile cultures and predictive factors for bacteribilia in percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis. *Korean J Lab Med* 2007; 27:281-5.
30. Velázquez-Mendoza JD, Álvarez-Mora M, Velázquez-Morales CA, Anaya-Prado R. Bacteribilia and surgical site infection after open cholecystectomy. *Cir Cir* 2010; 78:239-43.
31. Bang CS, Yoon JH, Kim YJ, Kim JB, Baik GH, Suk KT et al. Clinical impact of BMI on bacteribilia and bacteremia. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:104.
32. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:473-83.
33. Lee JM, Lee SH, Chung KH, Park JM, Lee BS, Paik WH et al. Risk factors of organ failure in cholangitis with bacteribilia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7506-13.

34. Lee BS, Hwang JH, Lee SH, Jang SE, Jang ES, Jo HJ et al. Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58:1091-9.
35. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 337.e1–337.e21
36. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 151-72.
37. Mohammed S, Evans C, VanBuren G, Hodges SE, Silberfein E, Artinyan A et al. Treatment of bacteriemia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2014;16:592-8.

Elena Martínez-Alonso¹
José Manuel Ramos^{2,3}

A systematic review of randomized clinical trials published in *Malaria Journal* between 2008 and 2013

¹Pharmacology and Clinical Assessment Division. Spanish Agency for Medicines and Medical Devices. Madrid, Spain.

²Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, Spain.

³Department of Clinical Medicine. Faculty of Medicine. Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, Campus Sant Joan d'Alacant, Spain.

ABSTRACT

Background. Randomized controlled trials (RCT) are a key component in clinical research and they provide the highest quality clinical results. The objective of this study was to describe the main characteristics of RCTs published in *Malaria Journal*, including research topics, study population and design, funding sources and collaboration between institutions. This may help researchers and funders define future research priorities in this field.

Methods. A retrospective analysis was performed on the RCTs published in *Malaria Journal* between January 1, 2008 and December 31, 2013. A key-word search by "Randomized controlled trial" or "Random*" was carried out in PubMed. RCT indexed to MEDLINE were selected for the analysis.

Results. A total of 108 published articles containing RCTs were analysed. Treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria (n=45, 41.6%), especially the efficacy and safety of antimalarial drugs, and malaria prevention (n=34, 31.5%) were the two main research topics. The majority of trials were conducted in Africa (62.2%) and Asia (27%) and received external funding (private, 42.3% and/or public, 38.6%). Paediatric population was the primary study group (n=63, 58.3%), followed by adults (n=29, 26.9%). Pregnant women (n=7) and geriatric population (n=1) remain underrepresented. Nearly 75% of trials were conducted in individual subjects and 25% in groups of subjects (cluster RCTs). A considerable collaboration between researchers and institutions is noteworthy.

Conclusions. RCTs published in *Malaria Journal* address a

wide range of research topics. Paediatric trials conducted in Africa and Asia are frequently performed, and a significant worldwide collaboration to fight against malaria has been identified.

Keywords: Randomized controlled trial, malaria, funding.

Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicados en *Malaria Journal* entre 2008 y 2013

RESUMEN

Introducción. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados son un componente clave en la investigación clínica y proporcionan la mejor calidad de la evidencia científica. El objetivo de este estudio fue describir las características principales de los ECAs publicados en *Malaria Journal*, incluyendo temas de investigación, diseño del estudio, población, financiación y colaboración entre instituciones. Esto puede ayudar a definir prioridades en la investigación clínica en este campo.

Material y métodos. Se llevó a cabo un análisis sobre los ECAs publicados en *Malaria Journal* entre 2008 y 2013. Se realizó una búsqueda en PubMed mediante las palabras clave "Randomized controlled trial" o "Random*".

Resultados. Se analizaron un total de 108 artículos que contenían ECAs. El tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* (n=45; 41,6%) y la prevención de malaria (n=34; 31,5%) fueron los temas de mayor interés. La mayoría de los estudios fueron realizados en África (62,2%) y Asia (27%) y recibieron financiación externa (privada, 42,3% y/o pública, 38,6%). La población pediátrica fue el grupo más estudiado (58,3%), seguido de los adultos (26,9%). Las mujeres embarazadas (n=7) y la población geriátrica (n=1) permanecen infrarrepresentados. Aproximadamente un 75% de los ensayos fueron llevados a cabo en individuos y un 25% en grupos de sujetos. Se observó una colaboración considerable entre los investigadores y las instituciones.

Correspondencia:
Elena Martínez-Alonso.
Pharmacology and Clinical Assessment Division.
Spanish Agency for Medicines and Medical Devices.
Calle Campezo, 1, Edificio 8, 28022 Madrid, Spain.
E-mail: ele.martinez80@gmail.com

Conclusiones. Los ECAs identificados contienen una amplia variedad de temas de investigación. Los ensayos en pediatría realizados en África y Asia son los más frecuentes y se observa una colaboración global significativa para luchar contra la malaria.

Palabras clave: Ensayo clínico aleatorizado y controlado, malaria, financiación.

INTRODUCTION

Clinical research is crucial for fighting against diseases and for life quality improvement and health promotion. Clinical trials provide the best scientific evidence to make decisions about treatments, preventive measures and global health. However, the low interest of pharmaceutical companies on clinical research for neglected diseases limits the potential improvements in this field¹. As a result, access to universal health such as the right to use effective, safe and affordable medicines is compromised in low-income countries, which contributes to the poverty cycle. Hence, international support (i.e. economic and technical) in public health and multisectoral collaboration between low and high-income countries is needed in order to implement strategies for reduction of morbidity and mortality caused by malaria disease².

Malaria is a tropical disease caused by parasites belonging to the genus *Plasmodium* and transmitted by *Anopheles* mosquito bite. This disease may be potentially fatal if untreated. As a result of the availability of new effective treatments and the strengthening of malaria prevention and control measures, death rate has been reduced 47% globally and 54% in the World Health Organisation (WHO) Africa Region from 2000 to 2013³. However, further global efforts towards malaria control and elimination are necessary.

One of the main concerns worldwide is the resistance to antimalarial drugs which constitute a global and recurrent setback in malaria control. In 1960, malaria resistance to chloroquine was confirmed in the Greater Mekong subregion and in some South American countries (Venezuela, Colombia and Brazil)⁴⁻⁶, and became a major obstacle to tackle malaria eradication. Resistance spread rapidly and extended to Africa in late 1970s^{4,6} dramatically increasing malaria mortality rate⁷. In the 80s, parasite resistance to sulfadoxine and pyrimethamine emerged in South America⁵. Antimalarial drug resistance became a generalised problem during the 80s and 90s⁵. Since then, new treatments have been developed and nowadays the first-line treatments recommended for malaria disease are the artemisinin-based combination therapies (ACT)^{8,9}. The preferred ACTs for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria are artemether-lumefantrine (Coartem[®]) and amodiaquine-artesunate (Coarsucam[®])⁹. However, in 2009 artemisinin resistance in *P. falciparum* malaria was initially reported in the Thailand-Cambodia border, and now has been spread to other areas in Southeast Asia¹⁰⁻¹². Therefore, in 2011 WHO launched a *Global plan for artemisinin resistance containment* including the strengthening of clinical investigation in order to maximize the reduction of the artemisinin resistance and to improve the access to adequate treatments with ACTs¹³.

Overall, although a large and significant progress on malaria control has been achieved, further clinical research on new effective treatments is necessary, especially in order to be prepared for a potential widespread failure of ACTs. Clinical investigation on other health interventions such as prevention measures, vector control strategies, and improved diagnosis also plays an important role in the elimination of malaria. For instance, researchers are currently working on the development of a new vaccine against malaria¹⁴. Furthermore, the benefit of insecticide-treated mosquito nets (ITN) on the incidence and prevalence of malaria have been widely proved^{15,16} and continue to be studied¹⁷. Additional clinical studies related to the effect, durability and community acceptability of long lasting insecticidal treated-nets (LLITN) are also being conducted¹⁸.

Articles published in *Malaria Journal* use different types of clinical investigation methodologies for the data acquisition and analysis. According to the hierarchical pyramid of the scientific evidence that established the quality of evidence, randomized controlled trials are considered the gold standard in clinical research. These trials allow to extract results that provide the highest validity in order to establish a proper relationship between the intervention and the result¹⁹⁻²¹. For this reason, RCTs performed in human subjects have been selected for the analysis.

Research priorities and goals for malaria treatment and prevention are well defined^{2,13,22}. The strategic framework developed by WHO includes global efforts to expand research as one of the main points for the elimination of malaria². Therefore, it is relevant to identify the current main areas of interest in malaria research, which is one of the main objectives of this analysis. The principal characteristics of the RCTs including study design, target population and treatments or interventions assessed may be very informative with regards to the present clinical methodology used and research approach. Moreover, relevant data concerning the topics investigated, countries involved in those trials, collaborations among researchers and funding sources may help researchers and funders define future research priorities in this tropical disease considering the current needs in the present setting.

Overall, this evidence-based medicine analysis on malaria disease is particularly designed to describe the current malaria research lines and to highlight the identified research gaps and the possible future priorities on malaria clinical investigation.

The primary goal is to describe the main characteristics of RCTs recently published in *Malaria Journal*, such as research topics, study population and design, funding sources and countries where RCTs were performed. The secondary objective is expected to describe the collaboration among countries, researchers or institutions.

METHODS

Study design, search strategy and selection criteria of articles. A retrospective analysis of randomized controlled trials published in the 6-year-period from January 1, 2008 to

December 30, 2013 in *Malaria Journal* was performed. This period of time is considered sufficiently representative to characterise the current clinical investigation lines on malaria disease.

In order to identify the randomized controlled trials, a wide and sensitive search was carried out in PubMed including a search by "Randomized controlled trials" according to MEDLINE classification and a non-restrictive search by the term "Random*". This search criteria examines titles, keywords and abstracts by words containing "Randomized controlled trial" or beginning by "Random".

Nonrandomized trials, studies not using humans subjects or groups of humans as the unit of randomization and observation (i.e. malaria vector studies), observational studies (i.e. case and control study, cross-sectional studies, cohort study, longitudinal study), meta-analysis, systematic reviews, surveys, parasitological analysis, epidemiological and genetic studies, risk factors studies, economic studies, etc., were excluded from the analysis. Abstracts and, when necessary, articles were ex-

amined for all articles identified by the MEDLINE search to assess exclusion criteria.

This systematic review has been conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) criteria²³.

The quality of studies was evaluated using the Jadad Scale, which assesses the methodological quality of reports of randomized clinical trials with a score ranging from 0 (worst quality of the publication) to 5 (best quality of the publication)²⁴.

Data collection. Nine variables of interest were measured during the analysis including the total number of authors involved, country of the institution of the first author, number and origin of researchers, countries where the clinical trials were conducted, study design, target population, research topic, clinical intervention or treatment and funding source.

The origin of researchers was categorized as Americans (North America and Canada), Europeans (Europe region) and

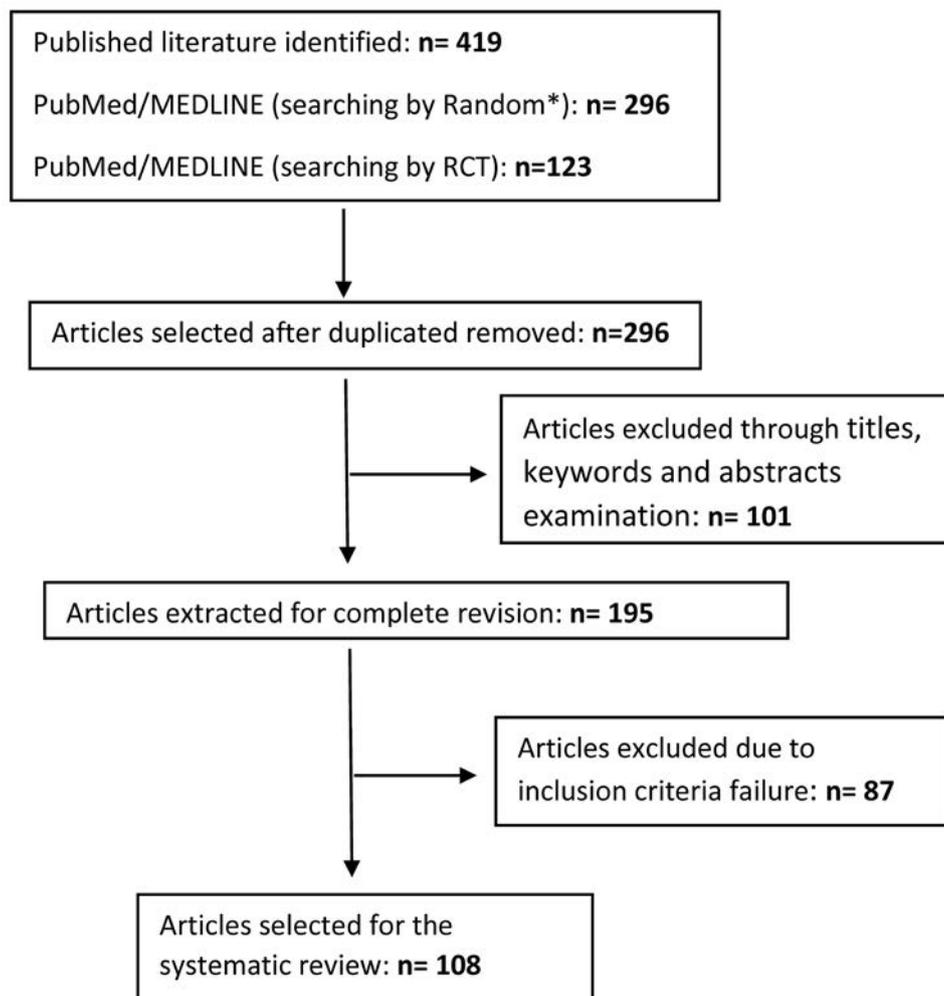


Figure 1 | Flow diagram. Procedure followed for selecting articles.

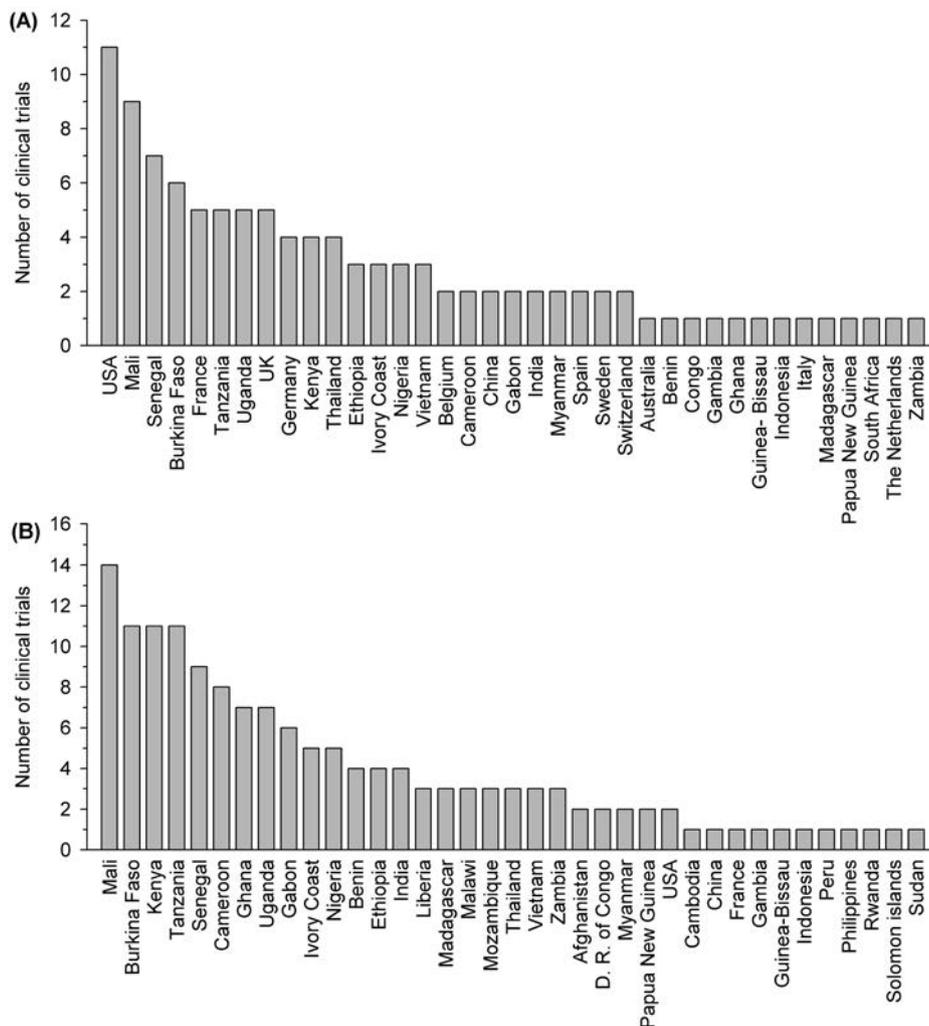


Figure 2 Countries of trials and first author. (A) Number of studies per country of the institution of the first author. (B) Number of studies per country where trials were performed.

other origins (Africa, Asia and South America and Oceania) based on the country of the institution.

The studied population was defined as paediatric population (< 18 years), adults (≥ 18 - < 65 years), elderly (≥ 65 years), pregnant women and general population (when all age ranges were included or if the different groups of age were not specified).

The topic studied in each clinical trial was classified in 4 categories covering treatment (i.e. treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria, *P. vivax* malaria, malaria in pregnancy, complicated malaria, resistant and multiresistant *P. falciparum* malaria, *P. falciparum* malaria in patients with G-6PDH deficiency, severe malarial anaemia, uncomplicated *P. falciparum*, *P. vivax* or mixed malaria and treatment of fever in uncomplicated *P. falciparum* malaria patients), malaria prevention/public health intervention (i.e. insecticide-treated bed nets, intermittent preventive treatment or IPT, vaccine, IPT with home management, malaria chemopro-

phylaxis, treatment of asymptomatic carriers, frequency of *P. falciparum* infection, interruption of malaria transmission, resistance to sulphadoxine-pyrimethamine), malaria diagnosis and others (i.e. pharmacokinetic of antimalarial combinations, bioequivalence study, frequency of G6PD deficiency in malaria patients, impact of vaccination in malarial anaemia, malaria and pneumonia)

According to the study design and unit of randomization, trials were classified as clinical trials in individual subjects or in groups of subjects (i.e. cluster RCT). Treatments or interventions assessed during clinical trials may include drugs, vaccines, insecticide-treated bed nets or other public health intervention. Funding source was classified in the following categories: public (governments, universities and schools), private (private foundations, pharmaceutical and chemical industry), World Health Organisation (WHO) or other International Organisations (e.g. United Nations' Children Fund - UNICEF, Uni-

Areas	Number	Percentage	Specific categories	Number	Percentage
Treatment	60	55.5	Uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria	45	41.6
			<i>P. vivax</i> malaria	4	3.7
			Malaria in pregnancy	3	2.7
			Complicated malaria	2	1.8
			Resistant <i>P. falciparum</i> malaria (including multiresistant malaria)	2	1.8
			<i>P. falciparum</i> malaria in patients with G-6PDH deficiency	1	0.9
			Severe malarial anaemia	1	0.9
			Treatment of fever in uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria patients	1	0.9
			Uncomplicated <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> or mixed malaria	1	0.9
			Prevention/public health intervention	34	31.5
Intermittent preventive treatment (IPT)	9	8.3			
Vaccine	5	4.6			
IPT with home management	3	2.7			
Malaria chemoprophylaxis	2	1.8			
Treatment of asymptomatic carriers	2	1.8			
Frequency of <i>P. falciparum</i> infection	1	0.9			
Interruption of malaria transmission	1	0.9			
Resistance to sulphadoxine-pyrimethamine	1	0.9			
Diagnosis	3	2.8			
Others	11	10.2	Pharmacokinetic of antimalarial medication	5	4.6
			Bioequivalence study	3	2.7
			Frequency of G6PD deficiency in malaria patients	1	0.9
			Impact of vaccination in malarial anaemia	1	0.9
			Malaria and pneumonia	1	0.9

ted Nations Development Programme - UNDP, World Bank), public-private organizations, European Commission or other European Institutions or unfunded. Trials were considered industry sponsored if a company provided any funding or free medicines or nets for the study.

Primary data analysis. The results were analysed using the SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Categorical variables were codified for the statistical analysis. The description of data collected has been carried out through absolute and relative count using table of frequencies and graphs. Quantitative variables have been described using statistical measures of central tendency (mean and median) and their respective measures of dispersion (standard deviation and interquartile range).

RESULTS

After searching in PubMed, 123 articles with keyword "Randomized controlled trials" and 296 with the term "Ran-

dom*" were assessed for study inclusion. All articles identified by "Randomized controlled trials" search were also included in the group of articles identified by "Random*". Of these 296 articles, 188 were excluded: 69 were surveys (i.e. cross-sectional surveys, house to house surveys, cluster surveys, entomological surveys), 19 observational studies (i.e. case and control studies, cross-sectional studies, cohort studies, longitudinal studies), 11 reviews and/or meta-analysis, 10 genetic studies, 7 malaria prevention and control studies, 7 vector studies, 6 case reports, 5 health economic studies (i.e. cost-effectiveness, cost analysis and cost benefit studies), 2 non-randomized studies and 52 were included under "others" category. This left a total of 108 articles eligible for the present study analysis (figure 1).

The mean number of authors involved in each article was 10 (standard deviation = 4.2), with a minimum of 3 and a maximum of 29. The origin of the institution of the first author most frequently observed was USA (10.1%), Mali (8.3%), Sene-

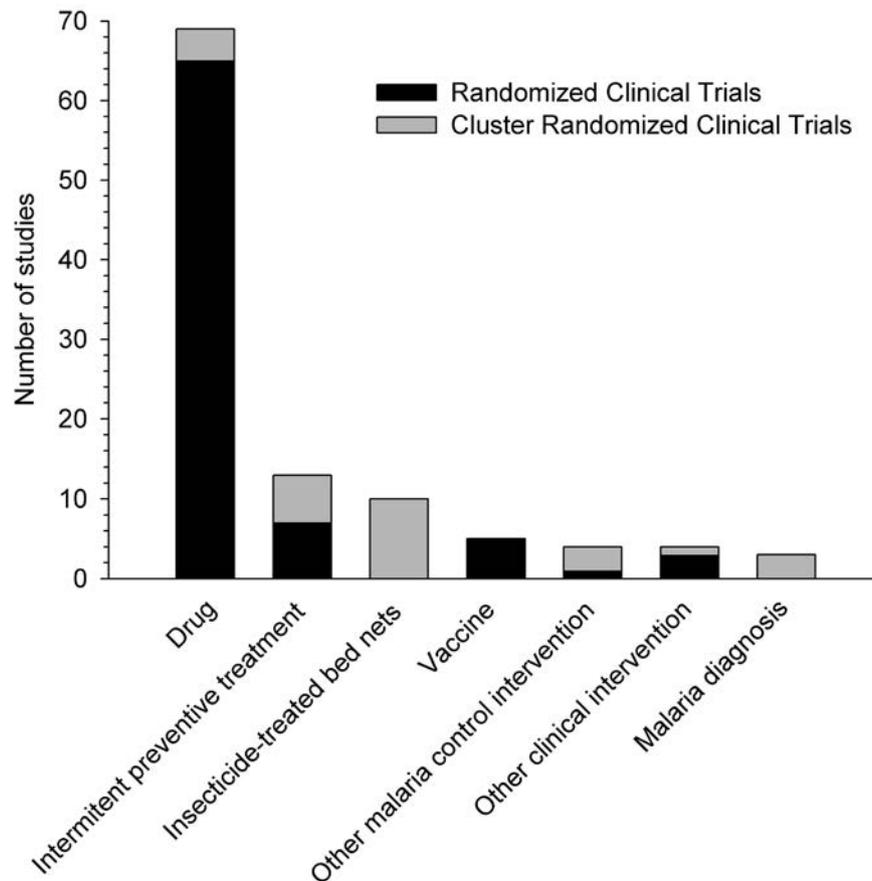


Figure 3 Clinical trial design and type of malaria intervention. Frequency of trials in relation to clinical trial design and type of malaria intervention.

gal (6.5%) and Burkina Faso (5.6%), among a total of 37 countries (figure 2A). By geographic area these institutions belonged mainly to Africa with 57 articles (52.8%), followed by Europe (15.7%), Asia (13%), North America (10.2%), and Australia (1.9%). Furthermore, 70 European researchers, 25 American researchers and 105 researchers from other countries (generally African and Asiatic countries) collaborated in the development of the 108 selected studies.

Clinical trials were conducted in 37 different countries. These were mainly from Africa (62.2%) and Asia (27%), although a 10.8% were also distributed between North America, South America, Europe and Oceania. The countries with higher number of RCTs performed were Mali, Burkina Faso, Kenya and Tanzania (figure 2B). In general, among the 108 studies evaluated, 95 (87.9%) were performed in one country. The rest of studies (n=13) were performed in more than one country (2 to 7 countries).

The target study group was mainly paediatric population (63 studies, 58.3%). Yet, 26.9% of studies included adults and 18.5% of trials covered all age groups or do not specify the age. Only 7 studies included pregnant women (6.5%) and elderly patients (≥ 65 years) were only studied in one RCT.

Uncomplicated *P. falciparum* malaria treatment and malaria prevention were the two main research topics of the clinical trials (41.7% and 20.4%, respectively) (table 1).

The most common clinical intervention was the use of drugs in order to determine their efficacy and safety in patients suffering from malaria (63.9%). Other frequent clinical interventions included prevention and control measures such as intermittent preventive treatment (12%), insecticide treated bed nets (9.3%), and vaccines (4.6%) (figure 3).

Considering clinical trial design and unit of randomization, approximately 75% of trials were categorized as clinical trials in individual subjects and 25% as cluster RCTs in which groups of subjects were assigned at random to an intervention group. It is to be noted that the majority of cluster RCTs (70%) were focused on malaria control. Of them, more than half investigated the effect of using insecticide-treated bed net on the reduction of malaria illness. The rest were intended to study intermittent preventive treatment, malaria diagnosis and other malaria control interventions (figure 3).

The great majority of RCTs published in the selected articles (98.4%) were sponsored. A total of 89 different institutions funded these investigations. Only three studies (1.6%) were

Funding source	Number	Percentage	Main institutions	Number	Percentage
Private	80	42.3	Private foundations and other institutions:	43	22.7
			- Bill and Melinda Gate Foundation	8	
			- The Wellcome Trust	7	
			- Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)	5	
			- Médecins Sans Frontières	5	
			- Gates Malaria Partnership at the London School of Hygiene and Tropical Medicine	3	
			- Global Fund for AIDS, Tuberculosis and Malaria	3	
			- PATH Malaria Vaccine Initiative	3	
			- Others	9	
			Pharmaceutical and chemical industries (excluding medicines or nets donation):	24	12.7
			- Novartis S A	5	
			- Sanofi	4	
			- DafraP harma Belgium	3	
			- GlaxoSmithKline (GSK)	3	
- Kunming Pharmaceutical Corp	3				
- Pfizer	2				
- Others	4				
Companies that donate medicines or nets:	13	6.9			
- Sanofi	4				
- Kunming Pharmaceutical Corp	3				
- Novartis S A	2				
- Others	4				
Public	73	38.6	Government (national institutes or agencies, ministries of health)	55	29.1
			Universities and Schools	18	9.5
International	17	9	WHO (including UNICEF/UNDP/World Bank/WHO and MIM/TDR)	14	7.4
			International Atomic Energy, Agency (IAEA)	3	1.6
European	11	5.8	European institutions:	11	5.8
			- European Commission	10	
			- European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)	1	
Public-private	5	2.6	Medicines for Malaria Venture (MMV)	5	2.6
Unfunded	3	1.6	No funding institutions	3	1.6

* UNICEF (United Nations's Children Fund), UNDP (United Nations Development Programme), MIM/TDR (Multilateral Initiative of Malaria/Tropical Disease Research)

not supported by any institution. Private organizations funded 42.3% of the studies, covering private foundations (22.7%) and pharmaceutical or chemical companies (19.6%). It should be highlighted that 13 studies (6.9%) were supported by the deployment of drugs or nets free of charge from pharmaceutical or chemical companies. Approximately 39% of manuscripts received funding from public institutions including governments (29.1%) and universities (9.5%). The rest of trials' funding came from European (i.e. European Commission) or International institutions (i.e. WHO). Most of the trials were sponsored by one (99 studies) or two institutions (48 studies) although in some cases 4 to 5 institutions took part in the trial funding. The financial institutions most commonly involved in the funding of the malaria trials selected were government institutions (55

studies), universities and schools (18 studies), World Health Organization (WHO) or other international organizations (14 studies), European Commission (10 studies), Bill and Melinda Gates Foundation (8 studies), Sanofi Aventis (8 studies), The Wellcome Trust (7 studies) and Novartis S.A (7 studies) (table 2).

The mean quality of the studies selected was 1.83 using the Jadad Scale. Seventy two out of 108 studies had ≥ 2 points (7 with a score of 5). The reports of RCTs with less than 2 points were considered of low methodological quality.

DISCUSSION

The primary analysis is based on a descriptive assessment of the principal characteristics of RCTs published in *Malaria*

Journal and the capacity of collaboration among countries, researchers or institutions. This information may provide interesting data concerning the current lines of investigation in malaria disease as well as the potential research gaps considering the current needs in this field. Consequently, this RCT analysis may offer an opportunity to strengthen certain malaria research areas in the future.

The results indicate that RCTs identified in *Malaria Journal* addressed a wide range of malaria research topics, which are in line with the global malaria elimination goals². Treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria and malaria prevention are the two topics most represented.

The principal strategic priority in the fight against malaria seems to be related to therapeutic innovation. The study of the efficacy and safety of new combinations of antimalarials, new routes of administrations or new dose regimens are mainly investigated in most of the studies. In addition, the already authorised malaria treatments are also being studied in order to guarantee their positive benefit-risk balance in the clinical practice. Drug-resistance to artemisinin drugs and sulphadoxine-pyrimethamine is also considered a major problem and some studies related to these topics have been identified. The majority of the above mentioned studies were designed as RCT in individuals.

The second and relevant milestone is related to malaria prevention. Different interventions to control malaria are being investigated, especially the efficacy of using insecticide-treated bed nets in endemic areas. Moreover, chemoprophylaxis including intermittent preventive treatment and other management strategies, prophylactic vaccines, treatment of carriers, and so on are also important areas of research. Currently, RTS,S vaccine is being studied in order to obtain a marketing authorization.

Following WHO recommendations², malaria diagnosis is also a key point in the elimination of malaria. However, low quantity of RCTs related to malaria diagnosis was identified in this analysis.

Studies related to malaria prevention and malaria diagnosis were principally performed in groups of subjects (i.e. cluster RCTs), which is not unexpected. These type of trials are noted to be very useful in the field of public health to study the effectiveness of community interventions^{25,26}. Moreover, these studies are very practical in low-income countries where the belief and cultural differences limit the performance of clinical trials in individual subjects.

Trials received support from one or more public or private institutions, being government institutions, universities, WHO, European Commission, Bill and Melinda Gates Foundation, The Wellcome Trust, Drugs for Neglected Diseases initiative - DNDi, Médecins Sans Frontière and Novartis S.A the ones that most contributed to funding. Pharmaceutical or Chemical companies sponsored a low number of studies and some of them provided medicines or nets for free. Only 3 trials did not receive external funding. Overall, this information reflects the relevance of external funding sources in the development of clinical trials for malaria.

Paediatric patients, one of the most vulnerable groups to malaria disease in endemic countries²⁷, were the primary study population followed by adults. Pregnant women and elderly were underrepresented, which is not unexpected. Pregnant women are generally less studied due to ethical considerations concerning the potential foetal risks. However, given that malaria in pregnancy increases the risk of maternal and foetal problems²⁴, the development of clinical trials in this population would need to be strengthened. Elderly are less likely to be enrolled in clinical trials given that the incidence of malaria is lower compared to other age groups and the life expectancy at birth in low-income countries is limited to approximately 60 years²⁸.

Centres conducting clinical trials were primarily situated in Africa and Asia, which is reasonable regarding the epidemiological profile of malaria. Collaboration between countries and institutions is highly notable, being African, Asiatic and European researchers the most involved in these trials, followed by North American researchers. These findings may reflect that a global cooperation is essential and is currently being a benchmark in the fight against malaria.

In relation to the assessment risk of bias in each article, it is remarkable that all RCTs included in the articles selected were reported to be randomized as it was established in the search criteria using PubMed. However, several RCTs were not blinded to the study arms after allocation due to the nature of the malaria interventions (e.g. cluster randomized trials). This may justify the identification of some reports with less than 2 points (low methodological quality) using the Jadad scale.

This study has several important limitations. Firstly, only RCTs in *Malaria Journal* were evaluated. RCTs related to malaria published in other general medicine journals such as *The Lancet* or *The Nature Medicine* were not included in this analysis. Therefore, although this analysis provides a general view about the predominant trends in malaria research, its results should be interpreted with caution. Nevertheless, the topics studied in this analysis seem to be well-represented given that *Malaria Journal* is considered the main reference in malaria field. Secondly, it is likely that the search strategy performed failed in the identification of some RCTs published in *Malaria Journal* during the time period analysed. This may affect to the final number of selected studies for the analysis. Finally, the results of the clinical trials evaluated are based on the information reported by the authors. Data included in the abstract regarding the characteristics of the study depends on a single author and may be reported in a different manner by another author. This may lead to a misclassification of the clinical study. Moreover, funding source data may be underreported in the published articles and therefore the percentage of external funding will be underestimated. Therefore, information bias cannot be ruled out in this malaria RCTs' revision.

In conclusion, RCTs identified in *Malaria Journal* provide an insight into the main activity areas on malaria research, the principal study population, the current patterns of randomized trials funding and the collaboration between countries and

institutions. Malaria disease is a global health challenge that requires further efforts to be controlled and reduced. Therefore, it is expected that this analysis may be useful for malaria researchers and funders.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Martin Venturas for English language editing and Diego Macías Saint-Gerons for the recommendations provided concerning the assessment risk of bias in randomized trials.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

JMR conceived this study. JMR and EMA formulated the study protocol, extracted data, analysed the data and prepared the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Additional information

Appendix 1. Articles selected for this analysis. This file contains the 108 references of the articles from *Malaria Journal* evaluated in this study.

Appendix 2. Search strategy for the identification of reports of randomized controlled trials using PubMed.

REFERENCES

- Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. *Lancet Glob Health* 2013; 1, e371–e379.
- World Health Organization. Global technical strategy for malaria 2016–2030. Report by the Secretariat. 2015. http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/draft_strategy/en/. Accessed 09 March 2016.
- World Health Organization. World malaria report 2014. Geneva, World Health Organization. 2014. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/. Accessed 18 May 2015.
- Payne D. Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today*. 1987; 3:241–6.
- Cortese JF, Caraballo A, Contreras CE, Plowe CV. Origin and dissemination of *Plasmodium falciparum* drug-resistance mutations in South America. *J Infect Dis* 2002; 186:999–1006.
- Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001; 184:770–6.
- Trape JF, Pison G, Preziosi MP, Enel C, du Loû AD, Delaunay V, et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III* 1998; 321:689–97.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva, World Health Organization; 2015.
- Anthony MP, Burrows JN, Duparc S, Moehrle J, Wells TN. The global pipeline of new medicines for the control and elimination of malaria. *Malar J* 2012; 11:18.
- Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009; 361:455–67.
- Greenwood B. Treatment of Malaria – A Continuing Challenge. *N Engl J Med* 2014; 371:474–5.
- Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014; 371:411–23.
- World Health Organization. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC). Geneva, World Health Organization; 2011.
- The RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: A Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. *PLoS Med* 2014; 11: e1001685.
- Lengeler, C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD000363.
- Eisele TP, Larsen DA, Walker N, Cibulskis RE, Yukich JO, Zikusooka CM, et al. Estimates of child deaths prevented from malaria prevention scale-up in Africa 2001–2010. *Malar J* 2012; 11:93.
- Smithuis FM, Kyaw MK, Phe UO, van der Broek I, Katterman N, Rogers C, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on the incidence and prevalence of malaria in children in an area of unstable seasonal transmission in western Myanmar *Malar J* 2013; 12:363.
- Bhatt RM, Sharma SN, Urugayala S, Dash AP, Kamaraju R. Effectiveness and durability of Interceptor® long-lasting insecticidal nets in a malaria endemic area of central India. *Malar J* 2012; 11:189.
- Pocock SJ. Introduction: The rationale of Clinical Trials. In: *Clinical trials: a practical approach*. England: John Wiley & Sons Inc.; 2013. p. 4 – 5.
- Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Accessed 08 June 2015.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20: 21–35.
- Targett GA, Moorthy VS, Brown GV. Malaria vaccine research and development: the role of the WHO MALVAC committee. *Malar J*. 2013; 12:362.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther* 2009; 89: 873–80.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- Campbell MJ, Donner A, Klar N. Developments in cluster randomized trials and Statistics in Medicine. *Stat Med* 2007; 26: 2–19.

26. Sim J, Dawson A. Informed consent and cluster-randomized trials. *Am J Public Health* 2012; 102: 480-5.
27. World Health Organization. Malaria. High-risk groups. http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/en/. Accessed 08 June 2015.
28. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Life expectancy. http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/. Accessed 08 June 2015.

Appendix 1

Articles selected for this analysis. This appendix contains the 108 references of the articles from *Malaria Journal* evaluated in this study

- Abanyie FA, McCracken C, Kirwan P, Molloy SF, Asaolu SO, Holland CV, et al. Ascaris co-infection does not alter malaria-induced anaemia in a cohort of Nigerian preschool children. *Malar J.* 2013; 12:1.
- Abdulla S, Amuri B, Kabanywany AM, Ubben D, Reynolds C, Pascoe S, et al. Early clinical development of artemether-lumefantrine dispersible tablet: palatability of three flavours and bioavailability in healthy subjects. *Malar J.* 2010; 9:253.
- Abdulla S, Salim N, Machera F, Kamata R, Juma O, Shomari M, et al. Randomized, controlled trial of the long term safety, immunogenicity and efficacy of RTS, S/AS02 (D) malaria vaccine in infants living in a malaria-endemic region. *Malar J.* 2013; 12:11.
- Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, Alifrangis M, Hoegberg LC, Kitcher ED, et al. Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J.* 2008; 7:127.
- Agarwal A, McMorro M, Onyango P, Otieno K, Odero C, Williamson J, et al. A randomized trial of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine in the treatment of uncomplicated malaria among children in western Kenya. *Malar J.* 2013; 12:254.
- Allen EN, Little F, Camba T, Cassam Y, Raman J, Boule A, et al. Efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine with or without artesunate for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in southern Mozambique: a randomized controlled trial. *Malar J.* 2009; 8:141.
- Ambler MT, Dubowitz LM, Arunjerda R, Hla EP, Thwai KL, Viladpainguen J, et al. The neurological assessment in young children treated with artesunate monotherapy or artesunate-mefloquine combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Malar J.* 2009; 8:207.
- Anvikar AR, Sharma B, Shahi BH, Tyagi PK, Bose TK, Sharma SK, et al. Artesunate-amodiaquine fixed dose combination for the treatment of Plasmodium falciparum malaria in India. *Malar J.* 2012; 11:97.
- Atkinson JA, Bobogare A, Vallely A, Boaz L, Kelly G, Basifiri W, et al. A cluster randomized controlled cross-over bed net acceptability and preference trial in Solomon Islands: community participation in shaping policy for malaria elimination. *Malar J.* 2009; 8:298.
- Awab GR, Pukrittayakamee S, Imwong M, Dondorp AM, Woodrow CJ, Lee SJ, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus chloroquine to treat vivax malaria in Afghanistan: an open randomized, non-inferiority, trial. *Malar J.* 2010; 9:105.
- Ayede IA, Falade AG, Sowunmi A, Jansen FH. An open randomized clinical trial in comparing two artesunate-based combination treatments on Plasmodium falciparum malaria in Nigerian children: artesunate/sulphamethoxypyrazine/pyrimethamine (fixed dose over 24 hours) versus artesunate/amodiaquine (fixed dose over 48 hours). *Malar J.* 2010; 9:378.
- Banek K, Kilian A, Allan R. Evaluation of Interceptor long-lasting insecticidal nets in eight communities in Liberia. *Malar J.* 2010; 9:84.
- Bassat Q, González R, Machevo S, Nahum A, Lyimo J, Maiga H, et al. Similar efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem®) in African infants and children with uncomplicated falciparum malaria across different body weight ranges. *Malar J.* 2011; 10:369.
- Batwala V, Magnussen P, Nuwaha F. Comparative feasibility of implementing rapid diagnostic test and microscopy for parasitological diagnosis of malaria in Uganda. *Malar J.* 2011; 10:373.
- Bell DJ, Wootton D, Mukaka M, Montgomery J, Kayange N, Chimpeni P, et al. Measurement of adherence, drug concentrations and the effectiveness of artemether-lumefantrine, chlorproguanil-dapsone or sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Malawi. *Malar J.* 2009; 8:204.
- Bertin G, Briand V, Bonaventure D, Carrieu A, Massougbody A, Cot M, et al. Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine during intermittent preventive treatment of pregnant women in Benin. *Malar J.* 2011; 10:196.
- Bhatt RM, Sharma SN, Urugayala S, Dash AP, Kamaraju R. Effectiveness and durability of Interceptor® long-lasting insecticidal nets in a malaria endemic area of central India. *Malar J.* 2012; 11:189.
- Buchholz U, Kobbe R, Danquah I, Zanger P, Reither K, Abruquah HH, et al. Multiplicity of Plasmodium falciparum infection following intermittent preventive treatment in infants. *Malar J.* 2010; 9:244.
- Carter N, Pamba A, Duparc S, Waitumbi JN. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria patients from six African countries enrolled in two randomized anti-malarial clinical trials. *Malar J.* 2011; 10:241.
- Chandra RS, Orazem J, Ubben D, Duparc S, Robbins J, Vandembroucke P. Creative solutions to extraordinary challenges in clinical trials: methodology of a phase III trial of azithromycin

and chloroquine fixed-dose combination in pregnant women in Africa. *Malar J.* 2013; 12:122.

Chilengi R, Juma R, Abdallah AM, Bashraheil M, Lodenyo H, Nyakundi P, et al. A phase I trial to evaluate the safety and pharmacokinetics of low-dose methotrexate as an anti-malarial drug in Kenyan adult healthy volunteers. *Malar J.* 2011; 10:63.

Chongsuvivatwong V. Effects of malaria volunteer training on coverage and timeliness of diagnosis: a cluster randomized controlled trial in Myanmar. *Malar J.* 2012; 11:309.

Deribew A, Alemseged F, Birhanu Z, Sena L, Tegegn A, Zeynudin A, et al. Effect of training on the use of long-lasting insecticide-treated bed nets on the burden of malaria among vulnerable groups, south-west Ethiopia: baseline results of a cluster randomized trial. *Malar J.* 2010; 9:121.

Deribew A, Birhanu Z, Sena L, Dejene T, Reda AA, Sudhakar M, et al. The effect of household heads training about the use of treated bed nets on the burden of malaria and anaemia in under-five children: a cluster randomized trial in Ethiopia. *Malar J.* 2012; 11:8.

Deribew A, Birhanu Z, Sena L, Dejene T, Reda AA, Sudhakar M, et al. The effect of household heads training on long-lasting insecticide-treated bed nets utilization: a cluster randomized controlled trial in Ethiopia. *Malar J.* 2012; 11:99.

Dhabangi A, Mworozzi E, Lubega IR, Cserti-Gazdewich CM, Maganda A, Dzik WH. The effect of blood storage age on treatment of lactic acidosis by transfusion in children with severe malarial anaemia: a pilot, randomized, controlled trial. *Malar J.* 2013; 12:55.

Dicko A, Konare M, Traore D, Testa J, Salamon R, Doumbo O, et al. The implementation of malaria intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in infants reduced all-cause mortality in the district of Kolokani, Mali: results from a cluster randomized control. *Malar J.* 2012; 11:73.

Dicko A, Sagara I, Djimdé AA, Touré SO, Traore M, Dama S, et al. Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine one year after implementation of intermittent preventive treatment of malaria in infants in Mali. *Malar J.* 2010; 9:9.

Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, Kone M, et al. Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. *Malar J.* 2008; 7:123.

Ellis RD, Fay MP, Sagara I, Dicko A, Miura K, Guindo MA, et al. Anaemia in a phase 2 study of a blood stage falciparum malaria vaccine. *Malar J.* 2011; 10:13.

Espie E, Lima A, Atua B, Flevaud L, Sompwe EM, Palma Urrutia PP, et al. Efficacy of fixed-dose combination artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine for uncomplicated childhood Plasmodium falciparum malaria in Democratic Republic of Congo: a randomized non-inferiority trial. *Malar J.* 2012; 11:174.

Faye B, Kuété T, Kiki-Barro CP, Tine RC, Nkoa T, Ndiaye JL, et

al. Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new paediatric formulation of artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the management of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. 2012. *Malar J.* 2012; 11:433.

Gargano N, Ubben D, Tommasini S, Bacchieri A, Corsi M, Bhat-tacharyya PC, et al. Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. *Malar J.* 2012; 11:233.

Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FT, Ky C, Brabin BJ, D'Alessandro U. A community effectiveness trial of strategies promoting intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women in rural Burkina Faso. *Malar J.* 2008; 7:180.

Graz B, Dicko M, Willcox ML, Lambert B, Falquet J, Forster M, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malar J.* 2008; 7: 242.

Gutman J, Green M, Durand S, Rojas OV, Ganguly B, Quezada WM, et al. Mefloquine pharmacokinetics and mefloquine-artesunate effectiveness in Peruvian patients with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Malar J.* 2009; 8:58.

Gürkov R, Eshetu T, Miranda IB, Berens-Riha N, Mamo Y, Girma T, et al. Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of falciparum malaria: a randomized trial. *Malar J.* 2008; 7:179.

Hien TT, Thuy-Nhien NT, Phu NH, Boni MF, Thanh NV, Nha-Ca NT, et al. In vivo susceptibility of Plasmodium falciparum to artesunate in Binh Phuoc Province, Vietnam. *Malar J.* 2012; 11:355.

Hombhanje FW, Linge D, Saweri A, Kuanch C, Jones R, Toraso S, et al. Artemisinin-naphthoquine combination (ARCO) therapy for uncomplicated falciparum malaria in adults of Papua New Guinea: a preliminary report on safety and efficacy. *Malar J.* 2009; 8:196.

Howard N, Durrani N, Sanda S, Beshir K, Hallett R, Rowland M. Clinical trial of extended-dose chloroquine for treatment of resistant falciparum malaria among Afghan refugees in Pakistan. *Malar J.* 2011; 10:171.

Juma EA, Obonyo CO, Akhwale WS, Ogutu BR. A randomized, open-label, comparative efficacy trial of artemether-lumefantrine suspension versus artemether-lumefantrine tablets for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children in western Kenya. *Malar J.* 2008; 7:190.

Kalyango JN, Alfven T, Peterson S, Mugenyi K, Karamagi C, Rutebemberwa E. Integrated community case management of malaria and pneumonia increases prompt and appropriate treatment for pneumonia symptoms in children under five years in Eastern Uganda. *Malar J.* 2013; 12:340.

Kangwana BP, Kedenge SV, Noor AM, Alegana VA, Nyan-digisi AJ, Pandit J, et al. The effect of an anti-malarial subsidy programme on the quality of service provision of artemisinin-based combination therapy in Kenya: a clus-

- ter-randomized, controlled trial. *Malar J.* 2013; 12:1-13.
- Kayentao K, Doumbo OK, Pénali LK, Offianan AT, Bhatt KM, Kimani J, et al. Pyronaridine-artesunate granules versus artemether-lumefantrine crushed tablets in children with *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. *Malar J.* 2012; 11:364.
- Kayentao K, Maiga H, Newman RD, McMorrow ML, Hoppe A, Yattara O, et al. Artemisinin-based combinations versus amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in Faladje, Mali. *Malar J.* 2009; 8:5.
- Keating J, Hutchinson P, Miller JM, Bennett A, Larsen DA, Hamainza B, et al. A quasi-experimental evaluation of an interpersonal communication intervention to increase insecticide-treated net use among children in Zambia. *Malar J.* 2012; 11:313.
- Kobbe R, Klein P, Adjei S, Amemasor S, Thompson WN, Heidemann H, et al. A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Malar J.* 2008; 7:261.
- Kofoed PE, Ursing J, Rodrigues A, Rombo L. Paracetamol versus placebo in treatment of non-severe malaria in children in Guinea-Bissau: a randomized controlled trial. *Malar J.* 2011; 10:148.
- Kone AK, Sagara I, Thera MA, Dicko A, Guindo A, Diakite S, et al. *Plasmodium falciparum* clearance with artemisinin-based combination therapy (ACT) in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mali. *Malar J.* 2010; 9:332.
- Kouyaté B, Somé F, Jahn A, Coulibaly B, Eriksen J, Sauerborn R, et al. Process and effects of a community intervention on malaria in rural Burkina Faso: randomized controlled trial. *Malar J.* 2008; 7:50.
- Krezanoski PJ, Comfort AB, Hamer DH. Effect of incentives on insecticide-treated bed net use in sub-Saharan Africa: a cluster randomized trial in Madagascar. *Malar J.* 2010; 9:186.
- Leach A, Vekemans J, Lievens M, Ofori-Anyinam O, Cahill C, Owusu-Agyei S, et al. Design of a phase III multicenter trial to evaluate the efficacy of the RTS, S/AS01 malaria vaccine in children across diverse transmission settings in Africa. *Malar J.* 2011; 10:224.
- Lefèvre G, Bhad P, Jain JP, Kalluri S, Cheng Y, Dave H, et al. Evaluation of two novel tablet formulations of artemether-lumefantrine (Coartem®) for bioequivalence in a randomized, open-label, two-period study. *Malar J.* 2013; 12:312.
- Liu H, Yang HL, Xu JW, Wang JZ, Nie RH, Li CF. Artemisinin-naphthoquine combination versus chloroquine-primaquine to treat vivax malaria: an open-label randomized and non-inferiority trial in Yunnan Province, China. *Malar J.* 2013; 12:409.
- Lusingu JP, Gesase S, Msham S, Francis F, Lemnge M, Seth M, et al. Satisfactory safety and immunogenicity of MSP3 malaria vaccine candidate in Tanzanian children aged 12-24 months. *Malar J.* 2009; 8:163.
- Macareo L, Lwin KM, Cheah PY, Yuentrakul P, Miller RS, Nosten F. Triangular test design to evaluate tinidazole in the prevention of *Plasmodium vivax* relapse. *Malar J.* 2013; 12:173.
- Maiteki-Sebuguzi C, Jagannathan P, Yau VM, Clark TD, Njama-Meya D, Nzarubara B, et al. Safety and tolerability of combination antimalarial therapies for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children. *Malar J.* 2008; 7:106.
- Matsiégui PB, Missinou MA, Necek M, Mavoungou E, Issifou S, Lell B, Kremsner PG. Antipyretic effect of ibuprofen in Gabonese children with uncomplicated falciparum malaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Malar J.* 2008; 7:91.
- May J, Adjei S, Busch W, Gabor JJ, Issifou S, Kobbe R, et al. Therapeutic and prophylactic effect of intermittent preventive anti-malarial treatment in infants (IPTi) from Ghana and Gabon. *Malar J.* 2008; 7:198.
- Mbacham WF, Evehe MS, Netongo PM, Ateh IA, Mimche PN, Ajua A, et al. Efficacy of amodiaquine, sulphadoxine-pyrimethamine and their combination for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroon at the time of policy change to artemisinin-based combination therapy. *Malar J.* 2010; 9:34.
- Menan H, Faye O, Same-Ekobo A, Oga ASS, Faye B, Kiki Barro CP, et al. Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperazine-trimethoprim versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. *Malar J.* 2011; 10:185.
- Ménard D, Ratsimbaoa A, Randrianarivojosia M, Rabarijaona LP, Raharimalala L, Domarle O, et al. Assessment of the efficacy of antimalarial drugs recommended by the National Malaria Control Programme in Madagascar: up-dated baseline data from randomized and multi-site clinical trials. *Malar J.* 2008; 7:55.
- Mens PF, Sawa P, van Amsterdam SM, Versteeg I, Omar SA, Schallig HD, et al. A randomized trial to monitor the efficacy and effectiveness by QT-NASBA of artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperazine for treatment and transmission control of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in western Kenya. *Malar J.* 2008; 7:237.
- Meremikwu MM, Odey F, Oringanje C, Oyo-ita A, Effa E, Esu EB, et al. Open-label trial of three dosage regimens of fixed-dose combination of artemisinin and naphthoquine for treating uncomplicated falciparum malaria in Calabar, Nigeria. *Malar J.* 2012; 11:413.
- Michael OS, Gbotosho GO, Folarin OA, Okuboyejo T, Sowunmi A, Oduola AM, et al. Early variations in *Plasmodium falciparum* dynamics in Nigerian children after treatment with two artemisinin-based combinations: implications on delayed parasite clearance. *Malar J.* 2010; 9:335.
- Miller RS, Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Melendez V, et al. Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: phase 1b study. *Malar J.* 2012; 11:255.

- Minzi OM, Marealle IA, Shekalaghe S, Juma O, Ngaimisi E, Chemba M, et al. Comparison of bioavailability between the most available generic tablet formulation containing artemether and lumefantrine on the Tanzanian market and the innovator's product. *Malar J.* 2013; 12:174.
- Mombo-Ngoma G, Supan C, Dal-Bianco MP, Missinou MA, Matsiegui PB, Ospina Salazar CL, et al. Phase I randomized dose-ascending placebocontrolled trials of ferroquine-a candidate anti-malarial drug-in adults with asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection. *Malar J.* 2011; 10:53.
- Muehlenbachs A, Nabasumba C, McGready R, Turyakira E, Tumwebaze B, Dhorda M, et al. Artemether-lumefantrine to treat malaria in pregnancy is associated with reduced placental haemozoin deposition compared to quinine in a randomized controlled trial. *Malar J.* 2012; 11:150.
- Nahum A, Erhart A, Ahounou D, Bonou D, Van Overmeir C, Menten J, et al. Extended high efficacy of the combination sulphadoxine-pyrimethamine with artesunate in children with uncomplicated *falciparum* malaria on the Benin coast, West Africa. *Malar J.* 2009; 8:37.
- Nakibuuka V, Ndeez G, Nakiboneka D, Ndugwa CM, Tumwine JK. Presumptive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine versus weekly chloroquine for malaria prophylaxis in children with sickle cell anaemia in Uganda: a randomized controlled trial. *Malar J.* 2009; 8:237.
- Nambozi M, Van Geertruyden JP, Hachizovu S, Chaponda M, Mukwamataba D, Mulenga M, et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Zambian children. *Malar J.* 2011; 10:50.
- Ndiaye JL, Faye B, Diouf AM, Kuété T, Cisse M, Seck PA, et al. Randomized, comparative study of the efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine, administered as a single daily intake versus two daily intakes in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. *Malar J.* 2008; 7:16.
- Ndiaye JL, Faye B, Gueye A, Tine R, Ndiaye D, Tchania C, et al. Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malar J.* 2011; 10:237.
- Ndiaye JL, Randrianariveolosia M, Sagara I, Brasseur P, Ndiaye I, Faye B, et al. Randomized, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ—a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J.* 2009; 8:125.
- Ngasala B, Mubi M, Warsame M, Petzold MG, Masseur AY, Gustafsson LL, et al. Impact of training in clinical and microscopy diagnosis of childhood malaria on antimalarial drug prescription and health outcome at primary health care level in Tanzania: a randomized controlled trial. *Malar J.* 2008; 7:199.
- Nsimba B, Guiyedi V, Mabika-Mamfoumbi M, Mourou-Mbina JR, Ngoungou E, Bouyou-Akotet M. Sulphadoxine/pyrimethamine versus amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Gabon: a randomized trial to guide national policy. *Malar J.* 2008; 7:31.
- Ollivier L, Romand O, Marimoutou C, Michel R, Pognant C, Todesco A, et al. Use of short message service (SMS) to improve malaria chemoprophylaxis compliance after returning from a malaria endemic area. *Malar J.* 2009; 8:236.
- Otsyula N, Angov E, Bergmann-Leitner E, Koech M, Khan F, Bennett J, et al. Results from tandem Phase 1 studies evaluating the safety, reactogenicity and immunogenicity of the vaccine candidate antigen *Plasmodium falciparum* FVO merozoite surface protein-1 (MSP142) administered intramuscularly with adjuvant system AS01. *Malar J.* 2013; 12:29.
- Pell C, Straus L, Phuanukoonnon S, Lupiwa S, Mueller I, Senn N, et al. Community response to intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) in Papua New Guinea. *Malar J.* 2010; 9:369.
- Phu NH, Tuan PQ, Day N, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, et al. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe *falciparum* malaria. *Malar J.* 2010; 9:97.
- Sagara I, Rulisa S, Mbacham, W, Adam I, Sissoko K, Maiga H, et al. Efficacy and safety of a fixed dose artesunate-sulphamethoxy-pyrazine-pyrimethamine compared to artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria across Africa: a randomized multi-centre trial. *Malar J.* 2009; 8:63.
- Schellenberg J, Maokola W, Shirima K, Manzi F, Mrisho M, Mushi A, et al. Cluster-randomized study of intermittent preventive treatment for malaria in infants (IPTi) in southern Tanzania: evaluation of impact on survival. *Malar J.* 2011; 10:387.
- Schramm B, Valeh P, Baudin E, Mazinda CS, Smith R, Pinoges L, et al. Efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine fixed-dose combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria among children aged six to 59 months in Nimba County, Liberia: an open-label randomized non-inferiority trial. *Malar J.* 2013; 12:251.
- Schramm B, Valeh P, Baudin E, Mazinda CS, Smith R, Pinoges L, et al. Tolerability and safety of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine fixed dose combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: two open-label, randomized trials in Nimba County, Liberia. *Malar J.* 2013; 12:250.
- Sedlmayr R, Fink G, Miller JM, Earle D, Steketee RW. Health impact and cost-effectiveness of a private sector bed net distribution: experimental evidence from Zambia. *Malar J.* 2013; 12:102.
- Sesay S, Milligan P, Touray E, Sowe M, Webb EL, Greenwood BM, et al. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. *Malar J.* 2011; 10:2.
- Shekalaghe SA, Drakeley C, van den Bosch S, ter Braak R, van den Bijllaardt W, Mwanziva C, et al. A cluster-randomized trial of mass drug administration with a gametocytocidal drug

combination to interrupt malaria transmission in a low endemic area in Tanzania. *Malar J.* 2011; 10:247.

Sirima SB, Tiono AB, Gansané A, Diarra A, Ouédraogo A, Konaté AT, et al. The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of amodiaquine and artesunate in young African children with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum*. *Malar J.* 2009; 8:48.

Smith LA, Jones C, Adjei RO, Antwi GD, Afrah NA, Greenwood B, et al. Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: user acceptability. *Malar J.* 2010; 9:18.

Smithuis FM, Kyaw MK, Phe UO, van der Broek I, Katterman N, Rogers C, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on the incidence and prevalence of malaria in children in an area of unstable seasonal transmission in western Myanmar. *Malar J.* 2013; 12:363.

Song J, Socheat D, Tan B, Seila S, Xu Y, Ou F, et al. Randomized trials of artemisinin-piperaquine, dihydroartemisinin-piperaquine phosphate and artemether-lumefantrine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in Cambodia-Thailand border area. *Malar J.* 2011; 10:231.

Stepniewska K, Taylor W, Sirima SB, Ouedraogo EB, Ouedraogo A, Gansané A, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and amodiaquine in African children. *Malar J.* 2009; 8:200.

Takeuchi R, Lawpoolsri S, Imwong M, Kobayashi J, Kaewkungwal J, Pukrittayakamee S, et al. Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of *Plasmodium vivax* malaria on the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 2010; 9:308.

Tekete M, Djimde AA, Beavogui AH, Maiga H, Sagara I, Fofana B, et al. Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali. *Malar J.* 2009; 8:34.

Tekete MM, Toure S, Fredericks A, Beavogui AH, Sangare CP, Evans A, et al. Effects of amodiaquine and artesunate on sulphadoxine-pyrimethamine pharmacokinetic parameters in children under five in Mali. *Malar J.* 2011; 10:275.

Thanh NX, Trung TN, Phong NC, Quang HH, Dai B, Shanks GD, et al. The efficacy and tolerability of artemisinin-piperaquine (Artequick) versus artesunate-amodiaquine (Coarsucam) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in south-central Vietnam. *Malar J.* 2012; 11:217.

Tine RCK, Faye B, Ndour CT, Ndiaye JL, Ndiaye M, Bassene C, et al. Impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children less than 10 years in a rural area of Senegal: a cluster randomized trial. *Malar J.* 2011; 10:358.

Tine RCK, Faye B, Sylla K, Ndiaye JL, Ndiaye M, Sow D, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of artesunate-mefloquine for the treatment of uncomplicated malaria in adult in Senegal: open randomized trial. *Malar J.* 2012; 11:416.

Tine RCK, Ndiaye P, Ndour CT, Faye B, Ndiaye JL, Sylla K, et al.

Acceptability by community health workers in Senegal of combining community case management of malaria and seasonal malaria chemoprevention. *Malar J.* 2013; 12:467.

Tiono AB, Ouedraogo A, Bougouma EC, Diarra A, Konaté AT, Nébié I, et al. Placental malaria and low birth weight in pregnant women living in a rural area of Burkina Faso following the use of three preventive treatment regimens. *Malar J.* 2009; 8:224.

Tiono AB, Ouédraogo A, Ogotu B, Diarra A, Coulibaly S, Gansané A, et al. A controlled, parallel, cluster-randomized trial of community-wide screening and treatment of asymptomatic carriers of *Plasmodium falciparum* in Burkina Faso. *Malaria J.* 2013; 12(1): 1.

Tiono AB, Sirima SB, Hamed K. Fulani show decreased susceptibility to *Plasmodium falciparum* infection versus Mossi: data from a community-wide screening and treatment of asymptomatic carriers in Burkina Faso. *Malar J.* 2013; 12:163.

Tjitra E, Hasugian AR, Siswanto H, Prasetyorini B, Ekowatiningsih R, Yusnita EA, et al. Efficacy and safety of artemisinin-naphthoquine versus dihydroartemisinin-piperaquine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia. *Malar J.* 2012; 11:153.

Toure OA, Penali LK, Yapi JD, Ako BA, Toure W, Djerea K, et al. A comparative, randomized clinical trial of artemisinin/naphthoquine twice daily one day versus artemether/lumefantrine six doses regimen in children and adults with uncomplicated falciparum malaria in Côte d'Ivoire. *Malar J.* 2009; 8:148.

Valea I, Tinto H, Drabo MK, Huybregts L, Sorgho H, Ouedraogo JB, et al. An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. *Malar J.* 2012; 11:71.

Whegang SY, Tahar R, Foumane VN, Soula G, Gwét H, Thalabard JC, et al. Efficacy of non-artemisinin-and artemisinin-based combination therapies for uncomplicated falciparum malaria in Cameroon. *Malar J.* 2010; 9:56.

Yavo W, Faye B, Kuete T, Djohan V, Oga SA, Kassi RR, et al. Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2011; 10:198.

Appendix 2

Search strategy for the identification of reports of randomized controlled trials using PubMed
--

((("Malaria journal"[Journal]) AND ("2008/01/01"[Date - Publication] : "2013/31/12"[Date - Publication]))): 2278 results

((("Malaria journal"[Journal]) AND ("2008/01/01"[Date - Publication] : "2013/31/12"[Date - Publication])) AND Random*): 296 results

Search ((("Malaria journal"[Journal]) AND ("2008/01/01"[Date - Publication] : "2013/31/12"[Date - Publication])) Filters: Randomized Controlled Trial: 123 results.

Vanessa Moya-Dionisio¹
Mikel Díaz-Zabala¹
Aleida Ibáñez-Fernández¹
Pilar Suárez-Leiva²
Venancio Martínez-Suárez³
Flor Ángel Ordóñez-Álvarez¹
Fernando Santos-Rodríguez¹

Patrón de aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana en urocultivos positivos obtenidos de una población pediátrica

¹Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

³Centro de Salud El Llano, Gijón.

RESUMEN

Introducción. El conocimiento de los uropatógenos y sus perfiles de sensibilidad antibiótica deben ser la base del tratamiento empírico racional en las infecciones urinarias.

Material y métodos. Se analizaron retrospectivamente el patrón bacteriano y la sensibilidad antimicrobiana en los urocultivos positivos pediátricos identificados en un periodo de 5 años (2009-2013) de un Hospital de tercer nivel, y se compararon los resultados con un estudio previo realizado en el mismo Hospital entre 1995 y 1999.

Resultados. Se aislaron un total de 2,762 cultivos de orina positivos en el periodo de estudio referido. *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (58,9%), seguido de *Enterococcus* sp. (11,6%) y *Proteus mirabilis* (10,9%). Más del 95% de las cepas de *E. coli* no productoras de BLEE fueron sensibles a fosfomicina, nitrofurantoina, cefotaxima y aminoglucósidos. Por contra, el 56, 49 y 22% de los aislados de *E. coli* fueron resistentes a ampicilina, cefalosporinas orales de primera generación y cotrimoxazol, respectivamente. Ampicilina y amoxicilina/clavulánico fueron los antibióticos más eficaces para tratar *Enterococcus* sp. y *P. mirabilis*, respectivamente. La distribución porcentual de gérmenes y la sensibilidad antimicrobiana obtenidas en el estudio no presentaron cambios sustanciales respecto a las publicadas en el mismo hospital en la década de los noventa.

Conclusiones. *E. coli* fue el germen mayoritariamente aislado, con un alto porcentaje de resistencias a ampicilina, cefalosporinas orales de primera generación y cotrimoxazol. Este patrón urinario de aislamientos y sensibilidad antimicrobiana fue similar al reportado en otros estudios pediátricos y tam-

co se modificó respecto a una serie comparable de la década de los noventa, por lo que puede considerarse que las recomendaciones actuales del tratamiento antibiótico empírico en las infecciones urinarias se mantienen vigentes.

Palabras clave: infección urinaria, infancia, uropatógeno, sensibilidad, antibioterapia.

Uropathogen pattern and antimicrobial susceptibility in positive urinary cultures isolates from paediatric patients

ABSTRACT

Introduction. Knowledge of uropathogens and antibiotic susceptibility should be used to assist with empirical urinary tract infection treatment.

Material and methods. We retrospectively analysed local bacterial pattern and antimicrobial susceptibility in positive urinary isolates from paediatric patients collected in the period 2009-2013. Results were compared with a previous study carried out in the same sanitary area between 1995 and 1999.

Results. We identified 2,762 urinary isolates. *Escherichia coli* was the most common uropathogen (58.9%), followed by *Enterococcus* sp. (11.6%) and *Proteus mirabilis* (10.9%). More than 95% of non extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *E. coli* were susceptible to nitrofurantoin, fosfomicin, cefotaxime and aminoglycosides. However, 56%, 49%, and 22% of the *E. coli* isolates were resistant to ampicillin, oral first-generation cephalosporins, and trimethoprim-sulfamethoxazole, respectively. Ampicillin and amoxicillin-clavulanate were the most effective antibiotics to treat *Enterococcus* sp. and *P. mirabilis*, respectively. Not significant modifications were found compared to results published at the same area in the '90s.

Conclusions. *E. coli* was the mostly isolated uropathogen, with a high percentage of resistance to ampicillin, oral first-generation cephalosporins, and trimethoprim-sulfameth-

Correspondencia:
Vanessa Moya-Dionisio
Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
E-mail: vanemd@hotmail.es

oxazole. These urinary isolates and antimicrobial susceptibility patterns were similar to those reported in other paediatric studies and did not show significant changes compared to local previously published results. Thus, it can be considered that the current recommendations about empiric antibiotic therapy in paediatric urinary tract infections remain applicable nowadays.

Keywords: Urinary tract infection, children, uropathogen, susceptibility, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica pediátrica, representando la segunda infección bacteriana más frecuente en la infancia¹. Su frecuencia varía de acuerdo a la edad y sexo. En torno al 5% de las niñas y el 2% de los niños sufren al menos una ITU durante la edad pediátrica, estimándose su prevalencia global en el 7% en menores de 2 años de edad². Aunque se trate de una patología habitualmente benigna, existen complicaciones potenciales a corto y largo plazo³, por lo que se asume la indudable necesidad de un diagnóstico precoz, un tratamiento efectivo y un seguimiento clínico apropiado^{2,4}.

Además de bien tolerado por el paciente, el tratamiento antibiótico utilizado debe ser efectivo en la eliminación del microorganismo causante³, lo que depende de una concentración adecuada en el tracto urinario⁵ y de la elección correcta del fármaco, basada periódicamente en los patrones de aislamiento y sensibilidad antimicrobiana de los patógenos implicados^{2,6,7}. Por tanto, la realización de estudios clínicos que describan el perfil de aislamientos bacterianos asociados a las ITU y determinen su resistencia antibiótica en cada medio específico de actuación fomenta mayores tasas de curación y el uso más racional de antibióticos⁸. En el presente trabajo se revisan los microorganismos aislados en cultivos de orina realizados en

una población pediátrica, analizando su perfil de sensibilidad frente a los antibióticos habitualmente utilizados. Además, se comparan los resultados obtenidos con un estudio de similares características realizado en este mismo medio en la década de los años 90, con vistas a identificar modificaciones temporales con potencial implicación clínica.

MÉTODOS

Revisión retrospectiva de los aislamientos bacterianos de un solo germen procesados en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias) en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2013 en población pediátrica menor de 14 años. El estudio incluyó muestras de orina de pacientes hospitalizados, Urgencias de Pediatría y de los Centros de Salud de Atención Primaria del Área Sanitaria IV del Principado de Asturias, obtenidas mediante micción directa, bolsa adhesiva, sondaje vesical o punción suprapúbica. La estimación semicuantitativa de la bacteriuria se realizó mediante el recuento de colonias, interpretándose como bacteriuria significativa la presencia de $\geq 10^5$ UFC/mL de orina en las muestras recogidas mediante micción directa, más de 10^4 UFC en aquellas recogidas por sondaje o cualquier crecimiento en las tomadas por punción suprapúbica. Las muestras se sembraron en agar sangre y agar CLED (Becton and Dickinson) y fueron incubadas en estufa a 35°C. En cada aislamiento se realizó estudio de sensibilidad a los antibióticos de uso común, utilizando para ello el método de microdilución en panel comercial (Microscan 96 SI, Beckman Coulter). Los antibióticos empleados fueron para enterobacterias: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefalotina, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, norfloxacino, ciprofloxacino, fosfomicina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, tobramicina y amikacina; para *Pseudomonas* y bacilos gramnegativos no fer-

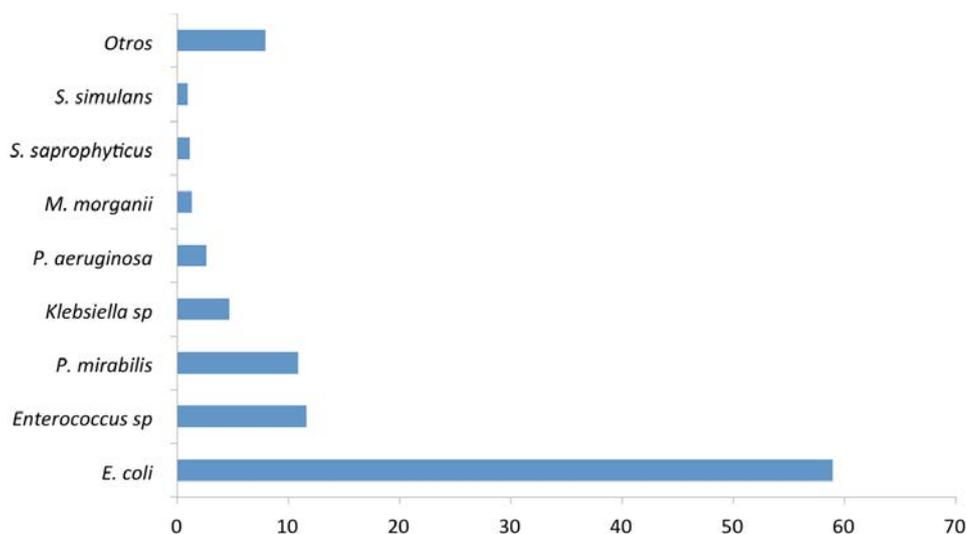


Figura 1 Distribución de frecuencia de los aislamientos bacterianos en 2.762 cultivos positivos.

mentadores: piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, ciprofloxacino, levofloxacino, colistina, gentamicina, tobramicina, amikacina y aztreonam; y para enterococos: ampicilina, ciprofloxacino, tetraciclina y fosfomicina. La interpretación de las pruebas de sensibilidad se realizó según criterios de CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*). Se recogieron datos sobre procedencia, microorganismo aislado y patrón de sensibilidad antibiótica.

Se compararon los datos obtenidos con una muestra similar recogida en la misma Área Sanitaria entre los años 1995-1999, con el objetivo de conocer posibles variaciones en el perfil de microorganismos causantes de infección y en su patrón de sensibilidad¹.

RESULTADOS

Durante el período de estudio de 5 años se identificaron un total de 2762 cultivos de orina positivos. El 53% de estas muestras positivas de orina fueron recogidas en los Centros de Salud de Atención Primaria, el 37% en Urgencias hospitalarias y el 10% restante en pacientes hospitalizados.

En la figura 1 se representa la distribución de frecuencia de los gérmenes aislados. El 81,4% de los aislamientos correspondió a tres gérmenes: *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp. y *Proteus mirabilis*, siendo el primero de ellos el microorganismo más frecuentemente aislado (58,9% del total de urocultivos positivos).

Enterococcus sp. y *P. mirabilis* siguieron en frecuencia a *E. coli*, con un 11,6% y 10,9%, respectivamente, de los aislamientos totales. Otros microorganismos menos frecuentemente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella oxytoca* en un 3,4%, 2,6% y 1,3% de los casos, respectivamente.

En comparación con el estudio previo realizado entre 1995-1999 (tabla 1), la frecuencia de los gérmenes fue similar en cuanto a *E. coli* y *Enterococcus* sp. Sin embargo, se apreció un ligero aumento de aislamientos de *P. mirabilis* (10,9% vs 6%) y un descenso de *K. pneumoniae* (3,4% vs 6%) y *P. aeruginosa* (2,6% vs 8%).

Respecto a la sensibilidad antimicrobiana, el 2,9% de los *E. coli* fueron productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Más del 95% de las cepas de *E. coli* no productoras de BLEE fueron sensibles a fosfomicina (99%), nitrofurantoina (99%), cefalosporinas segunda y tercera generación (cefuroxima 98%, cefotaxima 99% y cefixima 99%) y aminoglucósidos (amikacina 100%, gentamicina 96% y tobramicina 96%). En el 86% de los casos fueron sensibles a amoxicilina/clavulánico. Por el contrario, el 54% de las cepas de *E. coli* fueron resistentes a ampicilina, el 49% a cefalosporinas de primera generación y el 22% a cotrimoxazol. El 100% de los aislamientos de *Enterococcus faecalis* fueron sensibles a ampicilina, nitrofurantoina y fosfomicina, mientras que en el caso de *P. mirabilis*, el 99% de las cepas fueron sensibles a amoxicilina/clavulánico.

Tabla 1 Comparación entre frecuencia de principales uropatógenos aislados en nuestra serie (años 2009-2013) y la serie histórica realizada en el mismo medio en el período 1995-1999¹.

	Período 2009-2013 (%)	Período 1995-1999 (%)
<i>E. coli</i>	58,9	57
<i>Enterococcus</i> sp.	11,6	11
<i>P. mirabilis</i>	10,9	6
<i>Klebsiella</i> sp.	4,7	6
<i>P. aeruginosa</i>	2,6	8

Tabla 2 Distribución de la sensibilidad antibiótica de los tres gérmenes aislados con más frecuencia.

	<i>E. coli</i> (%)	<i>E. faecalis</i> (%)	<i>P. mirabilis</i> (%)
Aminoglucósidos	98		94
Ampicilina	46	100	76
Amoxicilina/clavulánico	86		99
Cefalosporinas 1ª	51		94
Cefalosporinas 2ª y 3ª	98		100
Cotrimoxazol	78		83
Fosfomicina	99	100	75
Nitrofurantoina	99	100	0

Tabla 3 Sensibilidad antibiótica comparada frente a *E. coli* en diferentes estudios publicados.

	2009-13	1995-99 ¹	Gijón 2006 ¹³	Gijón 1993 ¹⁴	Zamora ¹⁵
Ampicilina	46	49	39,8	39,4	36,7
Amoxicilina/clavulánico	86		95,3	90,6	93,3
Cefuroxima	98	97	98,1	99,4	99,3
Cefotaxima	99	100	98,1	100	100
Gentamicina	97	96	97,6	100	96,6
Cotrimoxazol	78	82	79,6	61,9	77,3

La sensibilidad antimicrobiana de los tres gérmenes aislados con más frecuencia en nuestro estudio (*E. coli*, *Enterococcus* sp. y *P. mirabilis*) y su comparación con otros estudios publicados similares se recogen, respectivamente, en las tablas 2 y 3.

DISCUSIÓN

Aunque el diagnóstico de las ITU recae en la confirmación microbiológica en una muestra de orina obtenida de forma

adecuada, está ampliamente aceptada la recomendación de iniciar un tratamiento antibiótico empírico precoz en la mayor parte de los casos sospechosos, con vistas a tratar de evitar las potenciales complicaciones derivadas del cuadro infeccioso⁹.

Resulta sumamente importante, por tanto, conocer tanto el perfil etiológico de los gérmenes relacionados con las ITU como su patrón de sensibilidad, ya que ambos factores (porcentaje específico de uropatógenos y sensibilidad antimicrobiana) son dependientes de diversos aspectos clínicos, entre los que se encuentran elementos de variabilidad a nivel temporal y geográfico^{10,11}. El presente estudio analizó un elevado número de urocultivos positivos en una población pediátrica, superior a otros estudios similares realizados en el mismo ámbito regional^{11,12,13}, y de muestras de orina procedentes del ámbito de Atención Primaria y hospitalario, por lo que los resultados pueden considerarse altamente representativos de la situación microbiológica local. *E. coli* continuó siendo el germen aislado con más frecuencia, presente en casi el 60% de los urocultivos positivos analizados, sin existir diferencias destacables al analizar este porcentaje en relación al origen (Atención Primaria, Urgencias hospitalarias o pacientes hospitalizados) de las muestras de orina. Este hallazgo coincide con la mayoría de las publicaciones y confirma el papel estelar de este germen en las ITU durante la edad pediátrica, donde el porcentaje de aislamientos de *E. coli* oscila entre el 56,7 y el 81,2% de los cultivos positivos, dependiendo de los estudios consultados^{1,6,12-16}.

A *E. coli* le siguieron en frecuencia *Enterococcus* sp. y *P. mirabilis*, con un 11,6 y 10,9% de los aislamientos, respectivamente, de tal forma que la suma de las tres especies microbianas supusieron más del 80% de los urocultivos positivos de nuestra serie.

Como consecuencia práctica, estos resultados hacen mantener vigente la recomendación general de proporcionar una cobertura empírica adecuada principalmente frente a *E. coli*, bajo la premisa adicional de que los fármacos antimicrobianos deben previamente estar guiados por sus patrones de resistencia local.

Más del 95% de los *E. coli* aislados en nuestro estudio fueron sensibles a fosfomicina, nitrofurantoína, cefalosporinas de segunda y tercera generación y aminoglucósidos y, por tanto, deberían ser considerados antibióticos de primera elección en el tratamiento empírico de las ITU pediátricas en nuestro medio de trabajo. Aunque parece existir una creciente tasa de resistencias¹⁷, también podría incluirse en este grupo de antibióticos de primera línea la amoxicilina/clavulánico (86% de cepas sensibles de *E. coli*).

La elección entre las diversas opciones antibióticas debe depender de factores adicionales. Entre ellos, el diagnóstico de presunción de ITU de vías bajas o altas tiene una gran trascendencia clínica, por cuanto los antibióticos orales que se excretan en la orina pero no alcanzan concentraciones séricas adecuadas, como fosfomicina o nitrofurantoína, no deben ser rutinariamente indicados en niños pequeños con fiebre y/o sospecha de afectación parenquimatosa renal, ya que sus concentraciones terapéuticas son habitualmente insuficientes

para tratar de forma óptima la posibilidad de una pielonefritis aguda o para prevenir sus potenciales complicaciones¹⁰.

Debido a que los estudios han mostrado similar efectividad en cuanto a antibioterapia oral y parenteral en las ITU febriles fuera del período neonatal, las opciones orales (cefalosporinas de segunda y tercera generación y amoxicilina/clavulánico) podrían considerarse de primera elección en la mayor parte de las ocasiones en nuestro ámbito de actuación clínica, y únicamente en casos seleccionados (recién nacidos, vómitos persistentes, sepsis, fallo terapéutico previo, inmunosupresión, etc) debería considerarse el tratamiento parenteral con las posibilidades disponibles, en este caso, cefalosporinas de segunda-tercera generación o aminoglucósidos¹⁷.

Por contra, el análisis de nuestros resultados también demostró que cerca del 50% de los *E. coli* aislados en la serie fueron resistentes a ampicilina y cefalosporinas de primera generación, más del 20% lo fue al cotrimoxazol y el 2,9% fueron productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Por tanto, dado el peso específico de este germen en la etiología local de las ITU pediátricas y la recomendación extendida de no utilizar empíricamente antibióticos con una resistencia teórica superior al 20%^{6,18}, debemos descartar como terapia empírica en las ITU de nuestro ámbito de estudio el uso de amoxicilina, cefalosporinas de primera generación y cotrimoxazol. Estos hallazgos también coinciden prácticamente en su totalidad con la mayor parte de los estudios publicados en los últimos años^{6,19,20}.

Es preciso hacer dos puntualizaciones acerca de las recomendaciones previas: por un lado, existen datos contradictorios respecto a las cefalosporinas de primera generación, aún útiles como tratamiento empírico para algunos autores, probablemente por su bajo empleo durante los últimos años^{6,21}, aunque con nuestros hallazgos su recomendación de uso no puede extenderse actualmente a nuestro ámbito clínico. Por otro, la sospecha clínica sólida de ITU por *Enterococcus* sp. (neonatos, sondaje vesical, manipulación del tracto urinario o anomalía anatómica) podría aconsejar la utilización empírica de amoxicilina o ampicilina, ya que ambos antibióticos mantienen una alta eficacia frente a *Enterococcus* sp., alcanzando el 100% de sensibilidad en nuestra serie. El segundo de los objetivos del estudio fue comparar los resultados con una serie histórica pediátrica de los años noventa en la misma área sanitaria¹. A este respecto, la distribución porcentual de gérmenes obtenida en el estudio actual no presentó cambios sustanciales en relación a la publicada en el mismo hospital en el período 1995-1999, donde *E. coli* supuso el 57% (vs 58,9%) del total aislamientos bacterianos. Los resultados de otra publicación pediátrica¹² en la misma Comunidad Autónoma, pero de diferente área sanitaria, también fueron cualitativamente similares a los de nuestra serie. En este estudio, *E. coli* fue el microorganismo aislado más frecuente (71,4% del total), sumando junto con *Proteus* y *E. faecalis* el 90% de los agentes causales de las ITU.

Tampoco el patrón de sensibilidad antibiótica se modificó de forma destacable al comparar la serie actual y la histórica de Martínez et al¹. Únicamente el cotrimoxazol, que continúa con un alto grado de resistencia actual frente a *E. coli*, parece

mostrar una discreta recuperación de la sensibilidad respecto al estudio anterior, quizás relacionado con la disminución de su uso durante los últimos años.

Como limitación del estudio, comentar que la mayor parte de los aislamientos bacterianos en orina de nuestra serie procedieron de pacientes ambulatorios, y únicamente un mínimo porcentaje de casos fue de pacientes hospitalizados en el momento de la recogida de la muestra. Obviamente, el diferente perfil bacteriano y sensibilidad antimicrobiana de las muestras urinarias en pacientes ingresados y ambulatorios⁶ obligaría a tener en cuenta esta distinción para optimizar la selección de los antibióticos empíricos en ambas circunstancias. Sin embargo, ya que no se planteó en nuestro estudio el acceso a las historias clínicas individuales de los pacientes, no podemos considerar este factor en el análisis global de nuestros resultados.

En resumen, *E. coli* fue el germen mayoritariamente aislado, con un alto porcentaje de resistencias a ampicilina, cefalosporinas orales de primera generación y cotrimoxazol. Fosfomicina, nitrofurantoína, cefalosporinas de segunda y tercera generación y aminoglucósidos supusieron opciones terapéuticas válidas para el tratamiento empírico de primera línea de las ITU durante la edad pediátrica. Este patrón de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana fue similar al reportado en otros estudios pediátricos y no se modificó significativamente respecto a una serie histórica de características similares de la década de los noventa, por lo que puede considerarse que las recomendaciones actuales del tratamiento antibiótico empírico en las ITU se mantienen vigentes. Se considera necesario que esta información sea actualizada periódicamente para continuar con la utilización racional de los antibióticos basada en los patógenos más prevalentes y su patrón de sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez V, Cimadevilla R, Amil B, Ordóñez FA, Pérez S, Santos F et al. Patrón de sensibilidad a antimicrobianos en uropatógenos aislados en niños. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14:63-8.
- Vélez Echeverri C, Serna-Higuaita LM, Serrano AK, Ochoa-García C, Rojas Rosas L, María Bedoya A et al. Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a university hospital, 2010-2011. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45:39-44.
- Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 Suppl:42-50.
- Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1053-8.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2096.
- Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190:222-7.
- Copp HL, Shapiro DJ, Hersh AL. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007. *Pediatrics* 2011; 127:1027-33.
- Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2010; 125:664-72.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67:546-58.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128:595-610.
- Ramlakhan S, Singh V, Stone J, Ramtahal A. Clinical options for the treatment of urinary tract infections in children. *Clin Med Insights Pediatr* 2014; 8:31-7.
- Pardo R, Morán M, Fernández EM, Díaz E, Villar M, Otero L. Estudio comparativo de las infecciones urinarias en un área sanitaria (1992-2006). *Bol Pediatr* 2008; 48: 271-5.
- Díaz E, Solís G, Viejo de la Guerra G, Cuervo JJ, Fernández JM, Matesanz JL. Estudio de la sensibilidad in vitro de los agentes etiológicos de la infección urinaria del niño. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49: 487-90.
- Ochoa Sangrador C, Santos Fernández MI, Brezmes Valdivieso MF, Marugán Isabel V, García Mangas MJ, Carrascal Tejado A. Tendencias en la sensibilidad a antimicrobianos de los uropatógenos en la infancia (1995-2001). *Bol Pediatr* 2004; 44:3-8.
- Herrera C, Navarro D, Täger M. Etiology and antimicrobial resistance profile of urinary tract infection in children, Valdivia 2012. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31:757-8.
- Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C; Grupo Investigador del Proyecto. Etiological profile of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:461-8.
- Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr* 2016 Jan 13. pii: S0022-3476(15)01633-9 (en prensa)
- de Lucas Collantes C, Cela Alvargonzalez J, Angulo Chacón AM, García Ascaso M, Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Urinary tract infections: antibiotic resistance and clinical follow up. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76:224-8.
- Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. *Prim Care* 2015; 42(1):33-41.
- Mirsoleymani SR, Salimi M, Shareghi Brojeni M, Ranjbar M, Mehtarpoor M. Bacterial pathogens and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infections: a four-year surveillance study (2009-2012). *Int J Pediatr* 2014;2014:126142.
- Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(4):267-71.

Original breve

Maria Cristina Diaz¹
Rossanna Camponovo²
Ingrid Araya²
Ann Cerda³
María Paola Santander³
Alfonso-Javier Carrillo-
Muñoz⁴

Identificación y sensibilidad antifúngica *in vitro* de *Candida* spp. de origen vaginal a fluconazol, clotrimazol y nistatina

¹Universidad de Chile, Facultad de Medicina, ICBM, Programa de Microbiología y Micología (MCD), Chile.

²Laboratorio Integramédica, Santiago, Chile (RC,IA).

³Alumnas Escuela Tecnología Médica, Santiago, Chile (AC,MPS).

⁴Dpto. Microbiología-Micología, ACIAM, Barcelona, España.

RESUMEN

Objetivo. Identificar especie y determinar la sensibilidad *in vitro* a clotrimazol, fluconazol y nistatina de 145 aislamientos de *Candida* spp.

Material y métodos. Se utilizó un método de microdilución en caldo (M27-A3) para determinar la concentración inhibitoria mínima (CMI) y además las CMI₅₀ y CMI₉₀ de los antifúngicos. De los 145 aislamientos, 126 correspondieron a *C. albicans*, 16 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis* y 1 *C. tropicalis*.

Resultados. La CMI₅₀ y CMI₉₀ de fluconazol frente a *C. albicans* fueron de 0,25 mg/L y 1 mg/L y para *C. glabrata* de 8 y 16 mg/L, respectivamente. Cinco aislados de *C. albicans* y un aislado de *C. tropicalis* fueron resistentes a fluconazol (M27-S4). Las CIM₅₀ y CIM₉₀ de clotrimazol frente a *C. albicans* fueron 0,03 mg/L y 0,06 mg/L y para *C. glabrata* de 0,25 mg/L y 1 mg/L, mientras que para nistatina fueron de 1 mg/L y de 2 mg/L, respectivamente para *C. albicans* y *C. glabrata*. Cinco aislados de *C. glabrata* y 1 de *C. tropicalis* fueron resistentes a clotrimazol.

Conclusión. En este estudio, *C. albicans* es la levadura más frecuentemente aislada, seguida de *C. glabrata*. Los antifúngicos evaluados resultaron ser activos *in vitro* para las cepas aisladas, excepto en 6 aislados para fluconazol y 6 para clotrimazol.

Palabras clave: *Candida*, candidiasis, vulvovaginal, sensibilidad, clotrimazol, fluconazol, nistatina

Identification and *in vitro* antifungal susceptibility of vaginal *Candida* spp. isolates to fluconazole, clotrimazole, and nystatin

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to identify and determine the *in vitro* antifungal susceptibility testing to clotrimazole, fluconazole, and nystatin of 145 clinical isolates of *Candida* spp.

Material and methods. M27-A3 microdilution method was used to determine minimal inhibitory concentrations (MIC) and partial MICs (MIC₅₀ and MIC₉₀) of drugs. A total of 145 isolates were studied, 126 were *C. albicans*, 16 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis* y 1 *C. tropicalis*.

Results. MIC₅₀ and MIC₉₀ for FLZ against *C. albicans* were 0.25 mg/L and 1 mg/L respectively and for *C. glabrata* was achieved at 8 mg/L and 16 mg/L for fluconazole. Five isolates of *C. albicans* and one isolate of *C. tropicalis* were *in vitro* resistant to fluconazole (M27-S4). In *C. albicans* MIC₅₀ and MIC₉₀ for clotrimazole were of 0.03 mg/L and 0.06 mg/L, respectively. These values for *C. glabrata* were 0.25 mg/L and 1 mg/L, respectively. Five *C. glabrata* and 1 *C. tropicalis* were *in vitro* resistant to clotrimazole. MIC₅₀ and MIC₉₀ of nystatin were of 1 mg/L and 2 mg/L, respectively for *C. albicans* and *C. glabrata*.

Conclusion. In this study, *C. albicans* is the most frequently isolated yeast, followed by *C. glabrata*. The antifungals tested were found to be *in vitro* active for the isolates, except for 6 isolates for fluconazole and 6 to clotrimazole.

Key words: *Candida*, vulvovaginal candidiasis, susceptibility, clotrimazole, fluconazole, nystatin.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por especies del género *Candida*, denominadas candidiasis, pueden afectar a diversos ór-

Correspondencia:
Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz.
Dpto. Microbiología-Micología. ACIAM. Barcelona. P.O. Box 10178.
E-08080 Barcelona.
E-mail: acarrillo@aciam.es

ganos y tejidos del organismo humano. Las presentaciones clínicas pueden ser superficiales e invasoras, destacando entre ellas la candidiasis vulvovaginal aguda o recurrente como una de las infecciones superficiales más frecuentes del tracto genital femenino¹⁻³. Se estima que aproximadamente un 75% de las mujeres experimentan al menos un episodio de candidiasis vulvovaginal en su vida y un 10% de ellas la padecen en forma recurrente, existiendo variaciones geográficas en estos porcentajes⁴⁻⁸. Pese a que *Candida albicans* es el agente etiológico más frecuente en este tipo de infecciones, estudios recientes permiten considerar un aumento del número de aislamientos correspondientes a otras especies¹⁻⁸. Por otro lado, la aparición de resistencia en aislamientos de *C. albicans* a fluconazol, que es el tratamiento de elección en pacientes con candidiasis vulvovaginal puede constituir un problema a la vez que especies distintas a *C. albicans* aisladas presentan resistencia natural a fluconazol⁷. El objetivo de este estudio fue identificar la especie y determinar su sensibilidad *in vitro* a tres antifúngicos, fluconazol (FLZ), clotrimazol (CLZ) y nistatina (NYS) de uso frecuente tanto por vía oral como tópica.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio descriptivo se seleccionaron al azar 145 cepas de *Candida* spp. aisladas de muestras de flujo vaginal recibidas para cultivo durante un mes en un laboratorio de Santiago, que fueron remitidas al laboratorio de Micología Médica del Programa de Microbiología y Micología del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, para su identificación y estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos. Todos los aislamientos eran procedentes de diferentes pacientes, la identificación se realizó de acuerdo a los procedimientos estándares empleados en micología médica y la sensibilidad *in vitro* a tres antifúngicos, de uso común en ginecología FLZ, CLZ y NYS se determinó por el método de microdilución en medio líquido (M27-A3)⁹⁻¹¹. Así se obtuvieron los rangos de CMI para cada uno de los antifúngicos y además las concentraciones inhibitorias parciales (CMI₅₀ y CMI₉₀), correspondientes a las concentraciones mínimas que inhibieron el 50% y 90% respectivamente de los aislamientos estudiados.

Los criterios usados para determinar los puntos de corte (M27-S4), correspondieron a FLZ, sensible (S) ≤ 2 mg/L, sensible dependiente de la dosis (SDD) 4 mg/L y resistente (R) ≥ 8 mg/L para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*; *C. glabrata*, SDD ≤ 32 mg/L y R ≥ 64 mg/L¹⁰. En cambio para CLZ y NYS los criterios de corte de interpretación no figuran en los documentos, siendo aceptados los valores descritos en la literatura para anfotericina B en el caso de NYS (S ≤ 2 mg/L) y en el de CLZ (R $\geq 0,5$ mg/L)^{12,13}.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos con las cepas control estuvieron dentro de los rangos especificados por el documento del CLSI (M27-A3) para FLZ^{9,10}. En la tabla 1 se presentan los rangos de CMI, CMI₅₀ y CMI₉₀ obtenidos para los antifúngicos ensayados frente a las distintas especies de *Candida* identificadas. Aunque existieron diferencias entre la sensibilidad *in vitro* según la especie ensayada, cinco aislamientos de *C. albicans* y uno de *C. tropicalis* fueron resistentes a FLZ (3,4%) según los criterios de clasificación de la sensibilidad expresados en el documento del M27-S4¹⁰. Un total de seis aislamientos (4,13%), cinco de *C. glabrata* y uno de *C. tropicalis* resultaron ser resistentes *in vitro* a CLZ.

DISCUSIÓN

C. albicans es el agente etiológico implicado en los cuadros de candidiasis vulvovaginal con mayor frecuencia sin embargo, se ha descrito recientemente un aumento de otras especies como *C. glabrata*, *C. krusei* o *C. tropicalis* como responsables de esta patología infecciosa^{6,9,14}. El fármaco de elección para el tratamiento de este cuadro clínico es FLZ, a pesar de la aparición de la resistencia *in vitro* de *C. albicans* así como la presencia de cierta resistencia intrínseca *in vitro* en *C. krusei* y a la vez del aumento en la CMI de los azoles en *C. glabrata*. Estas razones pueden estar en la base de los nuevos criterios de puntos de corte más restrictivos expresados en el documento M27-S4¹⁵.

Los datos obtenidos en este estudio, a partir de 145 aislamientos de *Candida* spp. procedentes de muestras de flujo

Tabla 1 Distribución de las especies de *Candida* y actividad antifúngica *in vitro* (mg/L) de fluconazol, clotrimazol y nistatina (CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de CMI)

Especie	Fluconazol			Clotrimazol			Nistatina					
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	M27-S4			CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango
				S	SDD	R						
<i>Candida albicans</i> (n=126)	0,25	1	0,25-8	114	8	5	0,03	0,06	0,03-0,5	1	2	0,5-2
<i>Candida glabrata</i> (n=16)	8	16	0,25-32	-	16	-	0,25	1	0,03-1	1	2	0,15-2
<i>Candida parapsilosis</i> (n=2)	-	-	0,25	2	-	-	-	-	0,03	-	-	0,25-1
<i>Candida tropicalis</i> (n=1)	-	-	32	-	-	1	-	-	1	-	-	2
Total (n=145)	0,25	1	0,25-32	116	24	6	0,03	0,06	0,03-1	1	2	0,5-2

S = sensible; SDD = sensible dependiente de la dosis; R = resistente.

vaginal recibidas para cultivo confirman que *C. albicans* fue el principal agente etiológico involucrado, con una frecuencia del 86,9%, seguido por *C. glabrata* (11%), *C. parapsilosis* (1,37%) y *C. tropicalis* (0,68%) (tabla 1).

Tanto *C. albicans* como *C. glabrata*, mostraron un amplio rango de CMI frente a FLZ. La CMI₉₀ de FLZ frente a *C. glabrata* fue notablemente mayor en comparación con *C. albicans* (tabla 1). Al categorizar los resultados de las CMI en los aislamientos estudiados, según los criterios de susceptibilidad frente a FLZ, aparecieron 5 aislados de *C. albicans* y uno *C. tropicalis* que fueron resistentes *in vitro*. La CMI₉₀ para FLZ fue 1 mg/L, con un 90% de *C. albicans* sensibles. Además los 16 *C. glabrata* fueron sensibles dosis dependientes a este antifúngico (tabla 1) existiendo diferencias con otros estudios sin duda debido a la aplicación de criterios más restrictivos M27-S4¹⁶. El único aislado de *C. tropicalis* estudiado, resultó ser resistente *in vitro* a FLZ según el criterio de interpretación (CMI = 32 mg/L). Los 2 aislamientos de *C. parapsilosis* encontrados fueron sensibles a FLZ (CMI= 0,25 mg/L).

Seis aislados presentaron una CMI $\leq 0,5$ a CLZ mg/L (5 *C. glabrata* y 1 *C. tropicalis*), siendo el rango más amplio de CMI el obtenido con *C. glabrata*. Sin embargo, la CMI₅₀ y CMI₉₀ de CLZ para las distintas especies de *Candida*, resultó ser notablemente menor en comparación con la de FLZ y NYS (tabla 1).

La CMI de NYS mostró los rangos de menor variación entre *C. albicans* y *C. glabrata* que además estuvo inhibido en la totalidad de los casos a CMI ≤ 2 mg/L puede afirmarse que en el presente estudio no se encontraron aislamientos de *Candida* spp. resistentes a NYS.

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se puede concluir que existe una amplia variedad de especies de *Candida*, siendo *C. albicans* la más frecuente, seguida por *C. glabrata*; hallazgos que coinciden ampliamente con lo reportado en estudios realizados con aislamientos en otros países^{16,17}. Se hace necesario un estudio posterior de carácter clínico que permita dar respuesta a interrogantes en torno a la aparición de fenómenos de resistencia relacionados con fenómenos de re-infección, recidiva o la existencia de un tratamiento previo con alguno de estos antifúngicos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Laboratorio de Micología, Programa de Microbiología y Micología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Chile

BIBLIOGRAFÍA

- Kalkanci A, Güzel AB, Jabban II, Aydin M, Ilkit M, Kuştimur S. *Candida* vaginitis in non-pregnant patients: a study of antifungal susceptibility testing and virulence factors. J Obstet Gynaecol 2013;33:378-83.
- Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. J Low Genit Tract Dis 2014;18: 31-8
- Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. J Low Genit Tract Dis 2013;17:340-5.
- Sobel JD. Vulvovaginal Candidosis. Lancet 2007;369:1961-71.
- Chew SY, Than LT. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. Mycoses 2016: (in press).
- Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-*albicans Candida* Species: New Insights. Curr Infect Dis Rep 2010;12:465-70
- Fosch S, Fogolín N, Azzaroni E, Pairetti N, Dana L, Minacori H, et al. Vulvovaginitis: correlación con factores predisponentes, manifestaciones clínicas y estudios microbiológicos. Rev Argent Microbiol 2006;38:202-5.
- Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol 2015 21:1-23
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. M27-A3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. M27-S4. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Fourth International supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Cantón E, Martín-Mazuelos E, Espinel-ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica. Rev Iberoam Micol 2007:1-6.
- Pelletier R, Peter J, Antin C, González C, Wood L, Walsh T. Emergence of resistance of *Candida albicans* to clotrimazole in human immunodeficiency virus-infected children: in vitro and clinical correlation. J Clin Microbiol 2000;38:1563-8.
- Arredondo-García JL, Amábile-Cuevas CF, RedMic2 Study Group. Susceptibility of Mexican isolates of yeasts and moulds to amphotericin B and triazole antifungals. J Infect Dev Ctries 2009;3:398-401.
- Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. Obstet Gynecol 2012;120:1407-14.
- Khan ZU, Ahmad S, Al-Obaid I, Al-Sweih NA, Joseph L, Farhat D. Emergence of resistance to amphotericin B and triazoles in *Candida glabrata* vaginal isolates in a case of recurrent vaginitis. J Chemother 2008;20:488-9.
- Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:34-8.

17. Arechavala AI, Bianchi MH, Robles AM, Santiso G, Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. Rev Iberoam Micol 2007;24:305-8.

Brief report

Javier de Teresa-Alguacil¹
Miguel Gutiérrez-Soto²
Javier Rodríguez-Granger³
Antonio Osuna-Ortega¹
José María Navarro-Mari³
José Gutiérrez-Fernández^{3,4}

Clinical interest of *Streptococcus bovis* isolates in urine

¹UGC de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibsggranada.

²Centro de Salud "Polígono Guadalquivir". Córdoba.

³Laboratorio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibsggranada.

⁴Departamento de Microbiología – Universidad de Granada-ibsggranada.

ABSTRACT

Introduction. *Streptococcus bovis* includes variants related to colorectal cancer and non-urinary infections. Its role as urinary pathogen is unknown. Our objective was to assess the presence of urinary infection by *S. bovis*, analysing the patients and subsequent clinical course.

Material and Methods. Observational study, with longitudinal data collection, performed at our centre between all the cultures requested between February and April 2015. Clinical course of the patients and response to treatment were analysed.

Results. Two thousand five hundred and twenty urine cultures were analysed, of which 831 (33%) had a significant microbial count. *S. bovis* was isolated in 8 patients (0.96%). In 75% of these cases the urine culture was requested because of urinary tract infection symptoms; the remaining 25% because of fever of uncertain source; during the follow-up period no evidence of cancer or endocarditis was detected. *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* was the only variant observed (100%). The clinical response to initial treatment was favourable in all cases.

Conclusions. *S. bovis* bacteriuria may have clinical significance, especially when *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* is isolated in cases with underlying urinary tract disease.

Keywords: *Streptococcus bovis*, urinary tract infection, urine culture, *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus*.

Significado clínico de los aislados de *Streptococcus bovis* en orina

RESUMEN

Introducción. *Streptococcus bovis* comprende multitud de variantes de especie relacionados con infecciones no urinarias y cáncer colorrectal. Su papel como patógeno urinario es desconocido. Nuestro objetivo fue valorar la presencia de infección urinaria por *S. bovis*, analizando los pacientes y su evolución clínica posterior.

Material y métodos. Estudio observacional, con obtención de datos longitudinal, realizado en nuestro centro entre todos los urocultivos solicitados durante entre los meses de febrero y abril de 2015. Se analizó la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

Resultados. Se analizaron 2.520 urocultivos, de los que en 831 (33%) hubo un recuento microbiano significativo. Se aisló *S. bovis* en 8 (0,96%) pacientes. En el 75% de estos casos el urocultivo fue solicitado por clínica de infección del tracto urinario. El 25% restante por fiebre sin foco evidente clínicamente, no objetivando historia de cáncer y/o endocarditis durante el periodo seguimiento. La única variante presente fue *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* (100%). La respuesta clínica al tratamiento inicial fue favorable en todos los casos.

Conclusiones. La bacteriuria por *S. bovis* puede tener significación clínica, sobre todo cuando se aísla *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus*, en pacientes con patología previa del aparato urinario.

Palabras clave: *Streptococcus bovis*, infección del tracto urinario, urocultivo, *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus*.

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández
Laboratorio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibsggranada.
Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada
E-mail: josegf@go.ugr.es

INTRODUCTION

Streptococcus bovis bacterial species is a group of bacteria that colonize the intestine of animals and humans. Nowadays, with the application of molecular techniques, this bacterial complex is composed of 3 subtypes (*Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus*, *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus* and *Streptococcus infantarius* subspecies *infantarius* (or *Streptococcus lutetiensis*). This multitude of genetic variants are associated with human infection, causing bacteraemia, endocarditis, meningitis, or infection of the bile duct, and is most frequently associated with colorectal cancer¹.

The findings of a systematic review² showed that 69% of patients infected by *S. bovis* had concomitantly colorectal neoplasia, mostly those infected by the variant *S. gallolyticus* subspecies *gallolyticus* (biotype I). On the other hand, subgroup *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* has been associated with other infections different from – endocarditis and has not been associated with colorectal cancer³⁻¹⁰. However, most studies to date do not differentiate between varieties or subspecies of *S. bovis*³, which represents a significant limitation for the analysis of the results. Finally, until now, its role as a urinary tract infection (UTI) pathogen is not well known, mainly because it has not been properly studied¹¹ and more research is needed.

Our objective was to analyse the clinical significance of the presence of significant *S. bovis* counts in urine, as well as the clinical response after receiving antibiotic treatment.

MATERIAL AND METHODS

It was an observational study, with longitudinal data collection, between the months of February and April 2015, from Granada University Hospital Complex Microbiology Lab. (Hospital Virgen de las Nieves). This hospital is a reference centre in Andalusia, which serves a population of about 440,000 subjects. During this-period of time urine specimens, from hospitalized patients and followed-up in the outpatient clinic were processed, following the previously described criteria¹². The sample was first inoculated on CHROMagar Orientation® medium (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) in a quantitative manner using a 1-µl calibrated loop (COPAN, Brescia, Italy); in cases with underlying urinary tract disease, an additional 10 µl was inoculated on Columbia blood agar (Becton Dickinson). *S. bovis* suspicious colonies were identified using Gram stain, routine biochemical tests (MicroScan; Siemens Healthcare, Rockville, MD, USA) and mass spectrophotometry, using system Biotyper® (Bruker Daltonics, Coventry, UK). This allows the identification of subspecies. We investigated the sensitivity of isolates to penicillin, levofloxacin, fosfomicin and nitrofurantoin by microdilution (MicroScan). The isolates were classified as sensitive, intermediate or resistant to each antibiotic in accordance with the recommendations of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing¹³.

Clinical data. Once patients were identified with a *S. bovis* isolation in urine they were classified as symptomatic or asymptomatic. The presence of UTI was recorded as lower (defined by the existence of dysuria, urinary frequency and/or urinary urgency) or upper (if it was accompanied by fever and/or back or flank pain). Demographic and clinical data were collected and analysed: age, sex, race, underlying pathology (*diabetes melli-*

Table 1 Patient's characteristics and strains of *Streptococcus bovis*

Patients	Age	Sex	Urine culture (microorganism)	Blood culture	Charlson' co-morbidity index	Underlying condition	Antibiotic treatment	Clinical course and outcome
1	63	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Negative	6.3	High blood pressure (HBP), Stroke, AVB (auricular-ventricular blockade)	Amoxicillin-clavulanic	ICU admission-Favourable
2	48	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	0.8	Unknown	Amoxicillin	Favourable
3	49	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	4.9	Amyloidosis, Still disease, CKD-Kidney transplant recipient, OSA.	Fosfomicin	Favourable
4	37	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	1.7	None	Ciprofloxacin	Favourable
5	38	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	3.8	Transplant Kidney recipient , Acute Pulmonary embolism (APE)	Ciprofloxacin	Favourable
6	65	M	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	2.5	BPH (Benign Prostatic Hyperplasia)	Unknown	Favourable
7	78	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	9.8	HBP, Hypertensive cardiomyopathy , Type II Diabetes, Diabetic nephropathy, Hydronephrosis	Cefuroxime	Favourable
8	85	F	<i>S. gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	Not performed	6.5	UTI, Metrorragy	Cefuroxime	Favourable

Table 2 Susceptibility of *Streptococcus bovis* strains.

Patients	Subspecies	CFU/ml	Levofloxacin MIC (mg/L)	Penicillin Susceptibility level / MIC (mg/L)	Fosfomycin MIC (mg/L)	Nitrofurantoin MIC (mg/L)
1	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>10.000	2	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
2	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	10.000-100.000	≤ 1	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
3	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>100.000	>4	I / 2	≤ 32	≤ 32
4	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>100.000	≤ 1	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
5	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>100.000	≤ 1	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
6	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>100.000	2	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
7	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>100.000	2	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32
8	<i>Gallolyticus</i> spp. <i>pasteurianus</i>	>10.000	2	S/≤ 0,03	≤ 32	≤ 32

S= susceptible, I= intermedia, R= resistant

tus - DM-, renal, urologic, hepatic or cardiovascular disease) and if receiving chronic immunosuppressive therapy. The existence of gastrointestinal disease (malignancy or not), cardiac disease and antibiotic treatment received was recorded as well as the observed clinical response. The baseline condition of each patient was classified according to the Charlson' Comorbidity Index (CCI)¹⁴. Finally, *S. bovis* subspecies associated with UTI as well as the probability of subsequent complications were examined. The data were analysed using the statistical package SPSS 15.0.

RESULTS

During the study period a total of 2,520 samples of urine were analysed, of which 831 (33%) had a significant microbial count, with identification and antibiotic susceptibility study. *S. bovis* was isolated in 8 (0.96%) patients (table 1). Table 2 contains the antibiogram for each case. The median age of the patients was 56 years, being the majority of them women (87.5%). 50% had some underlying nephro-urologic condition: two patients had received a kidney transplant, one patient was carrying a percutaneous nephrostomy catheter and a double "J" for chronic hydronephrosis and another patient had benign prostatic hyperplasia.

The mean value of CCI was 4.53. In 75% (6/8) cases the urine culture was requested by symptoms compatible with UTI; the remaining 25% by fever without evident clinically focus; no evidence of cancer or endocarditis history was detected during the follow-up period. Microhaematuria was present in 37.5% (3/8) of the cases and pyuria in 25% (2/8). Also 25% of the patients were deceased donor kidney transplant recipients with

functioning graft and chronic immunosuppressive treatment. 25% had co-infections with *Escherichia coli*. The *S. bovis* variant isolated was *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus* (100% of the cases), being all susceptible to penicillin. The clinical course during the follow-up was favourable in 87% (7/8) of the patients, but one patient was admitted to the ICU for ischemic stroke. The survival rate was 100% during the study period.

DISCUSSION

To date the importance of *S. bovis* as producer of UTI is unknown, and its pathogenesis is not well known. So, we set ourselves the objective of go further in this sense. Our research is useful to bring our experience, providing more data on this topic.

Matesanz et al.¹¹ have recently described the involvement of the *S. bovis* as genitourinary pathogen, mainly the subspecies *S. pasteurianus*, informing that the infection is most commonly acquired in the community and affects women more frequently. Given that our population corresponds to hospitalized patients and patients followed-up at our outpatient clinic we cannot compare this fact and only describe their presence on patients attending at the hospital. In addition, *S. bovis* colonies shared phenotypic microbiological characteristics with *Enterococcus* spp. and *Streptococcus viridans* group^{11,15}, as well as in the macroscopic and microscopic morphology and biochemical tests, and may be confused with these in the laboratory. Due to the fact that *Enterococcus* spp. is frequently a causal pathogen of UTIs^{11,16} and sometimes we can be confused with *S. viridans* group this problem is especially important since the

frequency of UTI by *S. bovis* could have been underestimated in epidemiological studies.

It has been published that bacteraemia caused by *S. bovis* and *Enterococcus* spp. could have a urinary origin^{11,15}. In our series blood culture was only taken in one patient, which was negative, so we cannot compare this fact and only refer that patients did not need it.

Different studies^{11,17-19} highlight the role as uropathogen of the variant of *S. bovis* called *S. gallolyticus* subspecies *pasteurianus*, and similarly all our isolates corresponded to this subspecies. Other subspecies of *S. bovis*, such as *S. infantarius* and *S. gallolyticus*, have been less isolated in urine¹¹. Therefore, our findings confirm the importance of *S. pasteurianus* as urinary pathogens, mainly by being present in symptomatic patients and for a meaningful count. In the literature episodes of renal failure in patients with endocarditis by *S. bovis* has been published, although they do not specify the subspecies, including cases of acute tubular necrosis associated with sepsis, immune complexes glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis and kidney failure associated with antibiotic treatment²⁰.

In conclusion, *S. bovis*, mainly the subspecies *S. pasteurianus*, can cause UTIs in cases with underlying urinary tract disease. However, it is advisable to continue studying the relationship of the UTI with this agent analysing populations.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest

FUNDING

None to declare

REFERENCES

- Corredoira-Sánchez J, García-Garrote F, Coira A, López-Agreda H, Alonso-García MP. Colorectal neoplasia associated with *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus*. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 272-3.
- Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53:70-8.
- Corredoira J, Grau I, García-Rodríguez JF, Alonso-García P, García-Pais MJ, Rabuñal R, et al. The clinical epidemiology and malignancies associated with *Streptococcus bovis* biotypes in 506 cases of bloodstream infections. *J Infect* 2015; 71: 317-25.
- Ruoff K, Miller S, Garner C, Ferraro M, Calderwood S. Bacteriemia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification of isolates. *J Clin Microbiol* 1989; 27:305-8.
- Corredoira JC, Alonso MP, García JF, Casariego E, Coira A, Rodríguez A, et al. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteriemia and *Streptococcus bovis* bacteriemia: a prospective 16 year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:250-5.
- Vaska V, Foaagali J. *Streptococcus bovis* bacteriemia: identification within organism complex and association with endocarditis and colonic malignancy. *Pathology* 2009; 41:183-6.
- Lee R, Woo P, To A, Lau S, Wong S, Yuen K. Geographical difference of disease association in *Streptococcus bovis* bacteriemia. *J Med Microbiol* 2003; 52:903-8.
- Jean S, Teng L, Hsueh P, Ho S, Luh K. Bacteriemic *Streptococcus bovis* infections at a university hospital. 1992-2001. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:118-23.
- Corredoira J, Alonso P, Coira A, Varela J. Association between *Streptococcus infantarius* (Formerly *S. bovis* II/1) bacteriemia and noncolonic cancer. *J Clin Microbiol* 2008; 16:1570.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. The International collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169: 463-73.
- Matesanz M, Rubal D, Iñiguez I, Rabuñal R, García-Garrote F, Coira A, et al. Is *Streptococcus bovis* a urinary pathogen?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:719-25.
- Gutiérrez-Fernández J, Rojo Martín MD, Bautista Marín, MF. Procedimiento normalizado de trabajo. Cultivo cuantitativo de orina para estudio de microorganismos aerobios/facultativos de crecimiento rápido. 2015. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.1317411> Retrieved, Aug 27, 2015.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. URL:<http://www.eucast.org>. Retrieved, Aug 27, 2015.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
- Hoppes WL, Lemer PI. Non enterococcal group-D streptococcal endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. *Ann Intern Med* 1974; 81:588-93.
- Sorlózano A, Jiménez-Pacheco A, Luna JD, Sampedro A, Martínez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014; 42:1033-8.
- Lazarovitch T, Shango M, Levine M. The relationship between the new taxonomy of *Streptococcus bovis* and its clonality to colon cancer, endocarditis and biliary disease. *Infection* 2013; 41:329-37.
- Klatte JM, Claridge JE 3rd, Bratcher D, Selverangan R. A longitudinal case series description of meningitis due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* in infants. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 57-60.
- Thatrimontrichai A, Chanvitan P, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneelil G. Early onset neonatal bacterial meningitis caused by *Streptococcus gallolyticus* subs. *pasteurianus*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 43:145-51.
- Thongprayoon Ch, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Ungprasert P. Renal involvements in reported cases of *Streptococcus bovis* endocarditis. *Intern J Cardiol* 2015;181:179.

Carta al Director

M^a José Zamora-López
Patricia Álvarez-García
Jesús Martínez-López
M^a Ángeles Pallarés-
González
Marta García-Campello

Staphylococcus epidermidis resistente a linezolid en paciente con prótesis articular

Servicio de Microbiología. Hospital de Pontevedra.

Sr. Editor: el aumento progresivo en los últimos años de los *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN), y especialmente de *Staphylococcus epidermidis* en infecciones de origen nosocomial, asociado a diferentes grados de inmunosupresión o a la presencia de dispositivos intravasculares y materiales protésicos¹, es objeto de especial preocupación.

El tratamiento de estas infecciones es complicado debido a la pérdida de sensibilidad de los patógenos habituales a β -lactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, glucopéptidos y quinolonas. Linezolid supone una alternativa terapéutica en las infecciones de prótesis articulares (IPAs) producidas por *S. epidermidis* resistentes a metilina (SERM)² y por su buena biodisponibilidad oral, una ventaja en el tratamiento secuencial ambulatorio requerido en el manejo de este tipo de pacientes³.

En el presente manuscrito, se describe un caso clínico donde se aísla un SERM resistente a linezolid en un paciente portador de prótesis de cadera, y se realiza una revisión de la literatura científica.

Mujer de 80 años de edad, portadora de una prótesis de cadera izquierda desde el año 2002, y que nueve años más tarde, presenta coxalgia derecha y es diagnosticada clínica y radiológicamente de coxartrosis, la cual no mejora con tratamiento conservador. Es intervenida de nuevo quirúrgicamente y se implanta una prótesis total de cadera. La evolución clínica, analítica y radiológica es satisfactoria siendo dada de alta con tratamiento rehabilitador. Seis meses más tarde, la paciente presenta IPA y/o aflojamiento aséptico y se programa una nueva intervención para recambio de prótesis. Se recogieron muestras intraoperatorias de fémur y acetábulo que se enviaron al Departamento de Microbiología, donde fueron procesadas de acuerdo con los procedimientos estándar. Tras

la toma de muestras, se inició tratamiento antibiótico con daptomicina (CMI <0,5 mg/L) hasta negativización de los cultivos. Los controles clínicos, bioquímicos y radiológicos fueron satisfactorios, por lo que el paciente fue dado de alta e inició tratamiento rehabilitador. Tras 6 meses de evolución, no se mostraron signos de infección.

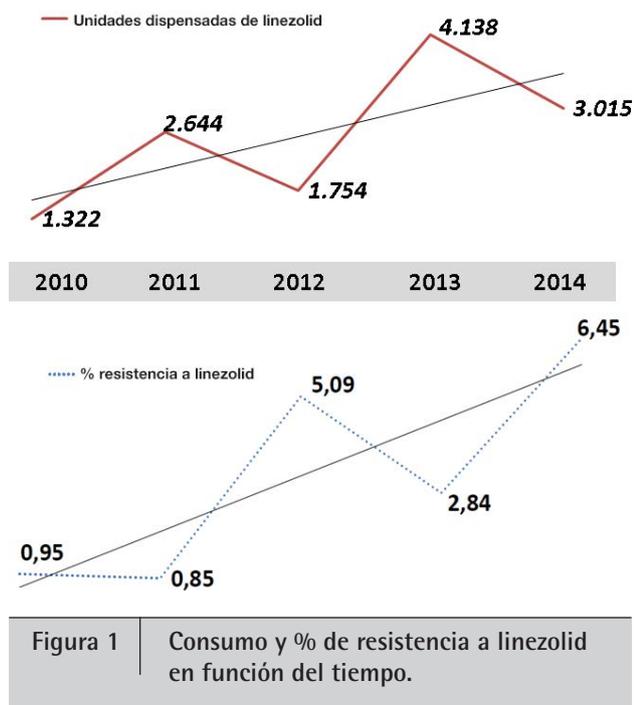
El microorganismo se aisló en dos de las tres muestras intraoperatorias enviadas y reveló por los criterios de Atkins, una probable infección por *S. epidermidis*. El aislado fue resistente a oxacilina (CMI >2 mg/L) y presentó una CMI a vancomicina, teicoplanina y linezolid de 2, 3 y >32 mg/L, respectivamente. El aislado clínico fue remitido al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) donde se confirmó la presencia de la mutación G2576T en el gen 23S ARNr (rrn) del dominio V como mecanismo responsable de la resistencia a LZD, fuertemente asociada al consumo de LZD⁴. El análisis descartó la presencia del gen *cfr*.

S. epidermidis forma parte de la microbiota normal de la piel humana y membranas mucosas superficiales⁵. Sin embargo, también se ha convertido en el patógeno más importante en las infecciones relacionadas con materiales de cuerpos extraños, como en prótesis articulares y válvulas cardíacas^{1,2}. Junto a otros SCN es responsable del 47% de IPAs y causa demostrada de infección postoperatoria temprana¹.

El aislamiento de SERM en nuestro entorno se muestra invariable con respecto a años anteriores, un 84% en el año 2013, y sin cambios significativos en la resistencia a diferentes antimicrobianos de acuerdo a los criterios de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

De entre las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America para las infecciones de SERM en materiales protésicos, vancomicina, daptomicina o linezolid en monoterapia o asociados a otros antibióticos como rifampicina o quinolonas, linezolid supone una alternativa terapéutica altamente activa frente a los biofilms de estafilococos con la posibilidad

Correspondencia:
M^a José Zamora-López
Hospital de Pontevedra. Servicio de Microbiología.
C/Benito Corbal 42 5^oB - Pontevedra 36001 (Pontevedra) España
Tfno: 627 52 61 74
E-mail: mjzamoralopez@hotmail.com



de administración por vía parenteral y oral. Sin embargo la aparición de resistencias en tratamientos prolongados podría ser una limitación a este enfoque terapéutico. La resistencia de *S. epidermidis* a linezolid en nuestro centro ha experimentado un progresivo aumento durante los últimos años (figura 1), de forma análoga a la evolución observada para esta especie en otros estudios internacionales⁵⁻⁷ que por otro lado es paralela al creciente uso de linezolid en EEUU y Europa⁷. Como se observa en la figura 1, en nuestro centro las unidades de linezolid dispensadas en el periodo analizado triplican a las dispensadas en el año 2010.

El aislamiento de cepas de SERM resistentes a linezolid ocurrió en pacientes hospitalizados de larga estancia con múltiples complicaciones médicas y/o quirúrgicas. El 97,87% de los casos fueron de origen nosocomial, siendo el 40,43% y 14,89% de los casos aislados en Anestesia y Reanimación y Unidad de Cuidados Intensivos, respectivamente.

El tratamiento prolongado de los pacientes con linezolid favorece la aparición de mutaciones en la subunidad 23S ribosomal de diferentes especies de estafilococos⁶. Aunque este caso no aplica directamente a nuestro paciente, el aumento del consumo de linezolid en nuestro centro sería responsable de la aparición de cepas de SERM resistentes a linezolid y su diseminación y transmisión a través de los cuidados sanitarios causa probable de infección nosocomial.

Linezolid en monoterapia o en combinación con otros antibióticos como rifampicina es una alternativa de segunda línea en el tratamiento de IPAs, especialmente en pacientes crónicos con SERM². El tratamiento intravenoso puede prolongarse hasta 4 semanas, pero en muchos casos, se requiere tratamiento ambulatorio, que puede ampliarse hasta 6 meses,

siendo necesario el seguimiento y control de los efectos secundarios.

Concluyendo, la vigilancia y conocimiento de la prevalencia de *Staphylococcus spp* resistentes a linezolid en nuestro entorno es esencial para un tratamiento empírico y específico; y el uso indiscriminado de linezolid podría llevar a una situación similar de resistencia a meticilina por *Staphylococcus aureus*⁵.

En el caso descrito, la aparición de resistencia a linezolid se produce en un paciente sin tratamiento previo con este antibiótico, siendo la explicación probable una transmisión horizontal de microorganismos resistentes o de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos, debido a un aumento gradual en el consumo de linezolid y la resistencia de *S. epidermidis* en nuestro centro.

BIBLIOGRAFÍA

- Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007;55(1):1-7.
- Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al. Linezolid plus Rifampin as a Salvage Therapy in Prosthetic Joint Infections Treated without Removing the Implant. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4308-10.
- Mogenet I, Raetz-Dillon S, Canonge JM, Archambaud M, Bonnet E. Successful treatment of *Staphylococcus epidermidis* hip prosthesis infection with oral linezolid. *Ann Pharmacother* 2004;38(6):986-8.
- Treviño M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung PA, Giráldez JM, Alvarez-Escudero J, Regueiro BJ. Endemic linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in a critical care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(5):527-33.
- Potoski BA, Adams J, Clarke L, Shutt K, Linden PK, Baxter C, et al. Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci. *Clin Infect Dis* 2006;43:165-71.
- Bonilla H, Guband MD, Seidel J, Schmidt H, Lescoe M, McCurdy SP, et al. Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a cfr-containing strain. *Clin Infect Dis* 2010;51:796-800.
- Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN. Linezolid surveillance program results for 2008 (LEADER Program for 2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:392-403.

Carta al Director

Sara Hernández-Egido¹
Antonio Puerta-Mateo¹
Olaia Cores-Calvo¹
Elena Ruiz-Ferraras²

Peritonitis por *Moraxella osloensis*: a propósito de un caso y revisión de la literatura

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

²Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Sr. Editor: paciente de 83 años que acude a consulta de diálisis peritoneal refiriendo intenso dolor abdominal de menos de 48h de evolución, con predominio en región derecha, continuo, no irradiado. No fiebre, náuseas ni vómitos y mantiene hábito intestinal normal. Presenta discreta inflamación de extremidades inferiores. En el momento de la consulta, se encuentra en tratamiento con norfloxacin 400mg/12 horas por sospecha de infección urinaria. En el drenaje de líquido peritoneal se percibe cierta turbidez, solicitándose estudio bioquímico. El recuento celular fue de 3027 leucocitos/ μ L (91% polimorfonucleares). La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina estaban elevadas (28,12 mg/dL y 1,22 ng/mL, respectivamente).

Se ingresa a la paciente en la Unidad de Agudos para antibioterapia empírica por vía intraperitoneal según protocolo (cefazolina + ceftazidima), previa extracción de líquido peritoneal para estudio microbiológico. Además, se solicita tinción de Gram al microbiólogo de guardia, informando éste de la presencia de abundantes polimorfonucleares y escasos cocos grampositivos con morfología compatible con estreptococos/enterococos (figura 1). En el Servicio de Microbiología, se procede a sembrar la muestra en placas de agar sangre (Oxoid®) y agar chocolate (Oxoid®) incubándose en aerobiosis con 10% de CO₂ a 37°C y agar Mac Conkey (Oxoid®) y agar Sabouraud con cloranfenicol y gentamicina (Oxoid®) en aerobiosis a 37°C. Tras 24 horas de incubación, se observan colonias redondeadas, pequeñas y no hemolíticas de aspecto grisáceo en agar sangre y agar chocolate. Se realizan las pruebas de identificación y sensibilidad en el sistema automatizado Wider para grampositivos (Fco. Soria Melguizo®) y mediante el método de difusión en disco. El Servicio de Nefrología mantiene el tratamiento antibiótico inicial y asocia linezolid oral.

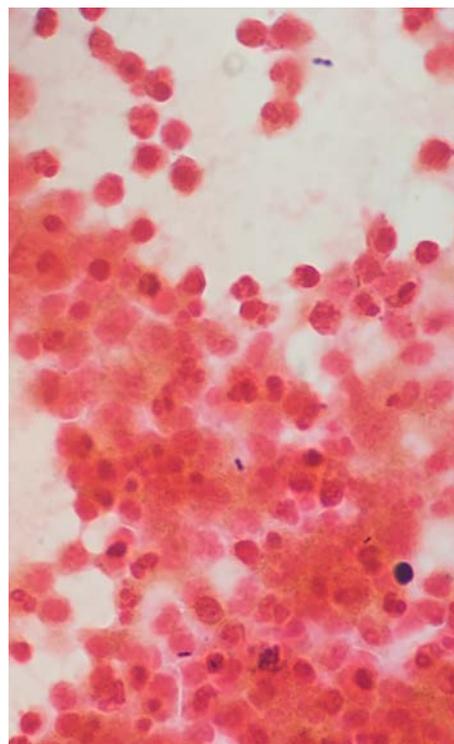


Figura 1 | Tinción de Gram de líquido peritoneal. Se observan escasos cocos grampositivos con morfología compatible con estreptococos/enterococos.

Al día siguiente, durante la lectura del antibiograma, se observa resistencia a vancomicina, teicoplanina y daptomicina, apreciándose un halo para linezolid. La identificación de las colonias se hace mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker), obteniéndose como resultado *Moraxella osloen-*

Correspondencia:
Sara Hernández Egido
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca Paseo de San Vicente nº 58-182 C.P. 37007
Salamanca
E-mail: sathassa@hotmail.com

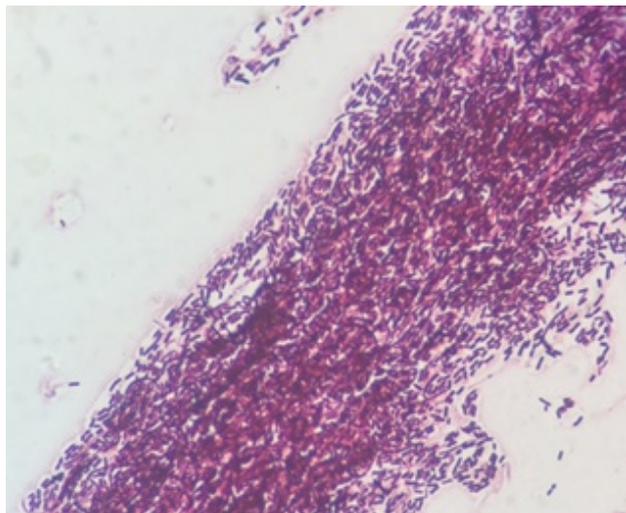


Figura 2 Tinción de Gram del aislamiento en agar sangre. Se observan bacterias con morfología y tinción variable.

sis (score >2). La catalasa y oxidasa fueron positivas. Tras la identificación definitiva, se realizan las pruebas de sensibilidad con los antimicrobianos habitualmente testados para este microorganismo (amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina y azitromicina) y una tinción de Gram de las colonias, observándose cocos y bacilos gram variables (figura 2).

Se procede al alta hospitalaria por la buena evolución clínica y analítica. Tras el informe definitivo del Servicio de Microbiología, el Servicio de Nefrología decide cambiar la pauta a amoxicilina/ácido clavulánico oral y ceftazidima intraperitoneal, suspendiendo linezolid y cefazolina.

La mayor parte de las peritonitis relacionadas con diálisis peritoneal suelen estar producidas por bacterias grampositivas (>60%) pertenecientes a la microbiota de la piel. Las bacterias gramnegativas son menos frecuentes, siendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* las principalmente implicadas. Estas infecciones habitualmente son monomicrobianas¹. En este caso, se aísla *M. osloensis*, especie poco asociada a infecciones peritoneales ya que se considera un microorganismo oportunista con poder patógeno controvertido². Las bacterias del género *Moraxella* son aerobias, gramnegativas, oxidasa positivas³ y forman parte de la flora habitual de las mucosas⁴. El género incluye diferentes especies que pueden aislarse en distintas localizaciones anatómicas. Sin embargo, hay descritos en la literatura casos de bacteriemia, endocarditis, neumonía, meningitis, peritonitis, artritis, piomiositis, osteomielitis, endoftalmítis, ophthalmia neonatorum⁴. Las cepas de *M. osloensis* suelen ser sensibles a penicilina, cefalosporinas de 3ª generación, amoxicilina/ácido clavulánico y aminoglucósidos⁵. Es característico del género que presenten una betalactamasa, aunque en nuestro caso no fue así. *In vitro*, pueden presentar cierta actividad frente a linezolid⁶, como vimos en la cepa aislada.

Desde la descripción de *M. osloensis* como una especie propia en 1967¹, sólo ha habido alrededor de una treintena casos publicados. Con la introducción de la espectrometría de masas en la rutina de los laboratorios de Microbiología clínica para la identificación bacteriana, se ha conseguido diferenciar especies como *M. osloensis* que, hasta hace poco tiempo, resultaba complicado mediante pruebas bioquímicas convencionales⁷.

Las discrepancias percibidas en ambas tinciones de Gram, desde cocos a bacilos junto con la tinción Gram variable, fue lo que nos planteó un punto interesante a considerar, sobre todo, por el hecho de que se solicitó un Gram urgente para orientar al clínico a ajustar el tratamiento antimicrobiano empírico, aunque bien es cierto que los protocolos actuales de tratamiento empírico contemplan el uso de cefalosporinas de 3ª generación, que son eficaces frente a *M. osloensis*⁸. Este pleomorfismo observado, que ya se encuentra descrito en la literatura², junto con la complejidad que existía anteriormente en la identificación a nivel de especie, hacen pensar que este microorganismo pudiera estar infradiagnosticado.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- García Sánchez JE, García García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico Microbiológico de las infecciones intraabdominales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(4):230-9.
- Tan L, Grewal PS. Pathogenicity of *Moraxella osloensis*, a bacterium associated with the nematode *Phasmarhabditis hermaphrodita*, to the slug *Deroceras reticulatum*. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67(11):5010-6.
- Shah SS, Ruth A, Coffin SE. Infection due to *Moraxella osloensis*: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 30:179-81.
- Han XY, MD, PhD, Tarrand JJ. *Moraxella osloensis* blood and catheter infections during anticancer chemotherapy, clinical and microbiologic studies of 10 cases. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 581-7.
- Mensa J, Gatell JM, García Sánchez JE, Letang E, López- Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Antares ed. 2014, p.353
- Kyoung HR, Chang Ki Kim, EunmiKoh, Myung SK, Dongeon Y, Soo CP, Kyungwon L et al. Three Cases of *Moraxella osloensis* Meningitis: A Difficult Experience in Species Identification and Determination of Clinical Significance. *J Korean Med Sci* 2010; 25(3): 501-4.
- Carmona PM, Romá E, Monte E, García J, Gobernado M. Papel de

linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(1):30-41.

8. Gagnard JC, Hidri N, Grillon A, Jesel L, Denes E. *Moraxella osloensis*, an emerging pathogen of endocarditis in immunocompromised patients? *Swiss Med Wkly* 2015; 145:w14185
9. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30(4):393-423.

Carta al Director

Alicia Valverde-Mejías¹
Fernando González-Romo²
Juan Antonio Saez³
Ramón Torres-Imaz¹
Julián García-Feijoo^{1,4}
Paloma Merino²

Endoftalmitis por *Abiotrophia defectiva* tratada con éxito

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Departamento de Medicina (Área de Microbiología). Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

³Departamento de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁴Departamento de Oftalmología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. Red Temática de Investigación Cooperativa en Oftalmología (RETICS), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Sr. Editor: la endoftalmitis infecciosa requiere una rápida intervención y un tratamiento agresivo, pero suele terminar con una pérdida parcial o completa de la visión. Los cultivos positivos son infrecuentes y suelen revelar bacterias grampositivas cuando el origen es postquirúrgico. Presentamos un raro caso de grave endoftalmitis por *Abiotrophia defectiva* con recuperación anatómica y funcional completa. Una mujer de 73 años acudió al Servicio de Urgencias por dolor y pérdida de visión con enrojecimiento del ojo izquierdo (movimiento de manos a 5 cm). Dos días antes la visión en ese ojo era de 100% gracias a un trasplante de córnea recibido dos años atrás. Utilizaba un colirio de corticoides cada 24 horas para prevenir recidiva de rechazo corneal y llevaba una lente de contacto de recambio mensual para evitar el roce de una sutura parcialmente expuesta. En la exploración en lámpara de hendidura se apreciaba un infiltrado blanco cristalino arborescente en el estroma corneal en torno a la sutura (figura 1), indemnidad del epitelio corneal, reacción inflamatoria de cámara anterior con hipopión, membrana de fibrina pupilar y cuatro cruces de Tyndall. El humor vítreo formaba opacidades densas blanquecinas que no permitían explorar el fondo de ojo. La ecografía mostraba vítreo posterior adherido y totalmente infiltrado. Se extrajeron muestras de humor acuoso y vítreo que se enviaron al Servicio de Microbiología Clínica y se realizó inyección intravítrea de ceftazidima y vancomicina (2,25 y 1 mg en 0,1 ml, respectivamente). Se prescribieron también los mismos antibióticos por vía tópica (50 mg por ml) cada dos horas.

La visión cayó a solo percepción luminosa en las siguientes 24 horas. Los cultivos en agar sangre y chocolate incubados a 37°C en atmósfera aerobia con 5% de CO₂ y el agar brucella en atmósfera anaerobia eran negativos a las 48 horas. Se rea-

lizó vitrectomía 23 G vía pars plana y dos días más tarde se inyectó 0,1 ml de dexametasona intravítrea. Las muestras se habían inoculado también en frascos Bactec® (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) siendo positiva la de humor acuoso a las 24 horas y la de humor vítreo a los 4 días y mostrando ambas cocobacilos pleomórficos grampositivos en la tinción de Gram (figura 2). En las placas de subcultivo, a las 48 horas, aparecieron pequeñas colonias alfa-hemolíticas de cocobacilos grampositivos distribuidos en cadenas que se identificaron como *A. defectiva* por MALDI-TOF (BrukerDaltonik GmbH, Bremen, Alemania) con un score de 1,874. La secuenciación de un fragmento de 1198 pb del ARN ribosomal 16s confirmó la identificación al encontrar una homología del 99,8% con *A. defectiva* (Gene Bank número de acceso AY879307 y AY879308). La sensibilidad por E-test (bioMérieux, MarcyL'Etoile, France)

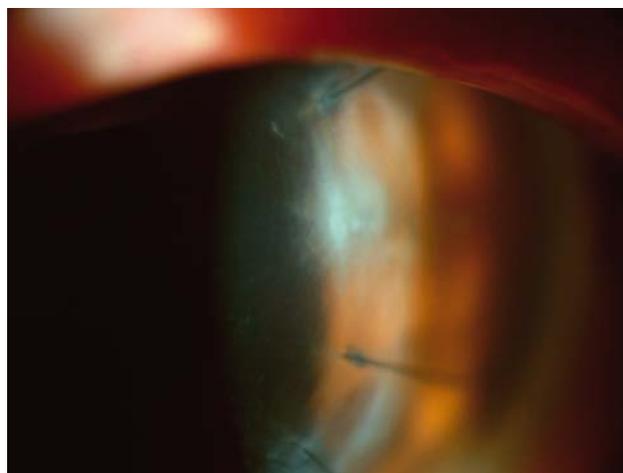


Figura 1 | Imagen de lámpara de hendidura de la córnea. Se aprecia la opacidad estromal blanquecina en forma de helecho en la localización de la sutura extirpada. El epitelio corneal se encuentra intacto.

Correspondencia:
Fernando González-Romo
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
c/ Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid.
Tel: +34 913303486
Email: fgromo@salud.madrid.org

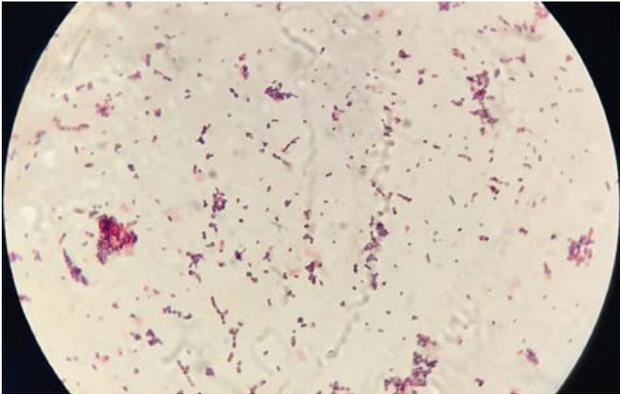


Figura 2 Tinción de Gram mostrando los cocobacilos grampositivos aislados, que serían identificados como *Abiotrophia defectiva* mediante MALDI-TOF y secuenciación de ARN ribosomal 16s.

se estudió para los siguientes antibióticos (CMI en mg/L): vancomicina (0,5), linezolid (1,5), penicilina (0,5), ceftazidima (4), eritromicina (0,25), clindamicina (0,5) e imipenem (0,19). Cinco días después de la cirugía, la visión mejoró a cuenta dedos a un metro. Al alta se prescribió linezolid 600 mg/12 horas/v.o. durante 2 semanas. Al año la recuperación era total.

El cuadro clínico que se describe es una queratopatía cristalina infecciosa, un tipo específico de infección corneal donde típicamente se muestran bacterias entre las lamelas del estroma corneal, sin respuesta inflamatoria¹. Entre los responsables descritos con mayor frecuencia se encuentran *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Propionibacterium acnes*. Existe un número creciente de casos comunicados sobre afectación corneal debidos a *A. defectiva* que podrían haber sido infradiagnosticados hasta ahora o atribuidas a otros patógenos como *Streptococcus* del grupo *viridans*¹⁻⁴. En el 40-50% de los pacientes con endoftalmitis el agente etiológico no se consigue identificar mediante las técnicas microbiológicas comunes⁵. *A. defectiva* es un microorganismo de especiales requerimientos nutricionales que dificultan su crecimiento en medios de cultivo habituales⁵.

Los cuadros clínicos más conocidos ocasionados por *A. defectiva* son las endocarditis⁷, asociadas a mayor morbilidad y mortalidad que las ocasionadas por otros estreptococos. Conllevan fallo del tratamiento antibiótico hasta en un 40% de los casos y hasta la mitad de ellos precisan cirugía. También se han descrito abscesos pancreáticos y cerebrales, infecciones protésicas y de piel y partes blandas⁴. En el campo de la oftalmología, se ha aislado en casos relacionados con trasplantes corneales⁴. Los pacientes suelen requerir nueva cirugía de trasplante y cuando provoca endoftalmitis, el resultado visual con la aplicación de las guías actuales suele ser pésimo³. El manejo actual es mediante inyecciones de antibióticos intravítreos de forma empírica, normalmente vancomicina y ceftazidima. La cirugía se considera un tratamiento de segunda elección. A pesar de su baja virulencia, estudios en endocarditis han mostrado que

A. defectiva posee un factor de virulencia que le permite unirse a la fibronectina⁸, precisamente una de las glicoproteínas presentes en la unión entre vítreo y retina⁹, lo que posiblemente motiva el contacto persistente del patógeno localizado en el vítreo con las fibras nerviosas retinianas, dañando la visión de manera irreversible en poco tiempo. La cirugía de vitrectomía sería eficaz para separar las bacterias de las fibras nerviosas mediante el despegamiento de la superficie posterior del humor del vítreo (desprendimiento del vítreo posterior inducido).

Definir el agente etiológico implicado en la endoftalmitis es importante no solo para iniciar el tratamiento más apropiado sino para establecer la profilaxis más eficaz. Técnicas de biología molecular más accesibles y estandarizadas podrán ayudar en el futuro a la identificación precisa de estos microorganismos de difícil cultivo. La Sociedad Europea de Catarata y Cirugía Refractiva (ESCRS) recomendó en su Guía de 2013 guardar por separado una gota de humor acuoso y otra de vítreo en tubos Eppendorf a -20°C para realizar PCR en caso de negatividad de los cultivos¹⁰ tras reconocerse a *A. defectiva* como causa emergente y especialmente grave de endoftalmitis³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abry F, Sauer A, Riegel P, Saleh M, Gaucher D, Speeg-Schatz C, et al. Infectious crystalline keratopathy caused by *Streptococcus Abiotrophia defectiva*. *Cornea* 2010; 29: 934-6.
2. Manderwad G, Somasheila M and Motukupally S. Postheratoplasty keratitis caused by *Abiotrophia defectiva*: an unusual cause of graft infection. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 383-5.
3. Horstkotte MA, Dobinsky S, Rohde H, Knobloch JK, Hassenstein A, Kalitzky M, et al. *Abiotrophia defectiva* endophthalmitis with retinal involvement and infiltrative keratitis: case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:727-31.
4. Paulus YM, Cockerham GC. *Abiotrophia defectiva* causing infectious crystalline keratopathy and corneal ulcer after penetrating keratoplasty: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013; 3:20.
5. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1479-96.
6. Christensen JJ, Facklam RR. *Granulicatella* and *Abiotrophia* species from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3520-3.
7. Kiernan TJ, O'Flaherty N, Gilmore R, Ho E, Hickey M, Tolan M, et al. *Abiotrophia defectiva* endocarditis and associated hemophagocytic syndrome—a first case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008; 12:478-82.
8. Senn L, Entenza JM, Prod'homme G. Adherence of *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species to fibronectin: is there a link with endovascular infections? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 215-7.
9. Kohno T, Sorgente N, Ishibashi T, Goodnight R, Ryan SJ. Immunofluorescence studies of fibronectin and laminin in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28: 506-14.

10. Barry P, Cordovés L, Garder S. European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. Disponible en <http://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf> (último acceso 20 de enero de 2016).

Carta al Director

Ana Blanco¹
Rosa María Girón²
Juan Antonio Sáez-Nieto³
Teresa Alarcón¹

Colonización crónica por *Bordetella petrii*. Primer caso en España

¹Servicio Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

²Servicio Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

³Laboratorio de Taxonomía, Área de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

Sr. Editor: el género *Bordetella* está incluido en la familia *Alcaligenaceae* y consta de nueve especies, de las cuales *Bordetella petrii* es la única que no se asocia con un huésped¹. Fue descrita por primera vez en 2001, tras su aislamiento en un biorreactor anaeróbico enriquecido con sedimento de río² y su papel como patógeno no está claro, si bien se han descrito algunos casos de infección en humanos: osteomielitis mandibular³, mastoiditis supurativa⁴, colonización de pacientes con fibrosis quística^{5,6}, artritis séptica y osteomielitis⁷, fractura ósea⁸ y colonización de un paciente con bronquiectasias¹, en un caso muy similar al que a continuación se describe.

Se trata de un hombre de 66 años de edad con los siguientes antecedentes de interés: fumador durante 20 años de un paquete al día, miocardiopatía hipertrofica de dudoso origen genético, taquicardia ventricular con episodio de presíncope que conllevó la implantación de un desfibrilador intracavitario automático y diagnosticado en 2006 de bronquiectasias en el lóbulo inferior derecho por tomografía de alta resolución, con episodios de expectoración amarillenta diaria y en ocasiones hemoptoica durante los últimos 10 años, disnea de medianos a grandes esfuerzos y que se encuentra colonizado de forma crónica a nivel respiratorio por *B. petrii*. El paciente se ha seguido en nuestro centro desde Mayo de 2010 hasta Abril de 2015. Durante este periodo, se cultivaron 14 muestras de esputo, de las cuales 12 fueron valorables según los criterios de Barlett-Murray-Washington para la tinción de Gram.

El primer aislamiento de *B. petrii* se hizo en Mayo de 2013, coincidiendo con un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente consistentes en auscultación de estertores crepitantes en base derecha y patrón obstructivo en las pruebas funcionales con un volumen espiratorio en el primer segundo

de 2,5L (75%). Tras sembrar la muestra de modo convencional e incubar durante toda la noche, se observaron gran cantidad de pequeñas colonias de un cocobacilo gramnegativo en los medios Chocolate+PoliViteX y Agar Columbia con 5% de sangre de cordero (bioMérieux). La identificación bioquímica y el antibiograma se realizaron mediante el panel NC54 MicroScan Walkaway (Siemens *Healthcare* Diagnostics) y el resultado fue *Alcaligenes sp.* con una probabilidad del 67,1%. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se interpretaron de acuerdo a las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para Otras No-*Enterobacteriaceae* (tabla 1).

El microorganismo se sometió a identificación por espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker Daltonics) utilizando la librería BDAL y el resultado fue *B. petrii* con un score de 2,11. La cepa se identificó, así mismo, por análisis de la secuencia del rDNA 16S utilizando un método previamente descrito⁹ y la similitud con las secuencias de *B. petrii* recogidas en GenBank fue del 99,6%.

Ante este hallazgo, se trató al paciente de acuerdo al antibiograma con cotrimoxazol 800/160 mg cada 12h. En el cultivo de control al mes siguiente persistía el microorganismo, pero presentaba resistencia a cotrimoxazol y también a penicilinas y cefalosporinas, como otros autores han descrito^{6,10} (tabla 1). Se instauró entonces tratamiento con minociclina 100 mg cada 12h y los siguientes aislamientos (Noviembre de 2013, Enero de 2014 y Junio 2014) presentaron reversión del estado de resistencia, observándose el mismo patrón que en Mayo de 2013. *B. petrii* se aisló de nuevo en Septiembre de 2014 y Abril de 2015, presentando el mismo patrón de resistencia que el aislado de Junio de 2013, lo que sugiere la co-existencia de dos cepas diferentes. En un estudio reciente⁷, los autores sugieren que cotrimoxazol, tetraciclinas, piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos son buenas opciones de tratamiento. En nuestro caso, 3/7 aislados presentaron resistencia a cotrimoxazol y piperacilina-tazobactam. Se ha descrito resistencia a tetraciclina³, pero pensamos que minociclina debería evaluarse como opción terapéutica, ya que ninguno de los 6 aislados probados fue resistente.

Correspondencia:
Ana Blanco Suárez
Servicio de Microbiología y Parasitología
Hospital Universitario La Princesa
C/Diego de León, 62, CP. 28006, Madrid
E-mail: anablasu@hotmail.com

Tabla 1 CMI (mg/L) obtenidas con el panel NC54 e interpretadas según las guías del CLSI para los 7 aislados de *B. petrii*.

Antibiótico	Muestra						
	Mayo 2013	Junio 2013	Noviembre 2013	Enero 2014	Junio 2014	Septiembre 2014	Abril 2015 ^a
Ampicilina/sulbactam	8/4	>16/8	8/4	8/4	8/4	8/4	≤8/4
Piperacilina/tazobactam	≤8 (S)	>64 (R)	≤8 (S)	≤8 (S)	(S)	>64 (R)	>64 (R)
Ticarcilina	64 I	>64 (R)	≤16 (S)	≤16 (S)	>64 (R)	>64 (R)	
Aztreonam	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)
Ceftazidima	2 (S)	>32 (R)	2 (S)	4 (S)	4 (S)	>32 (R)	>16 (R)
Cefepima	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)	>16 (R)
Imipenem	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤2 (S)
Meropenem	≤1 (S)	2 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)	≤1 (S)
Amikacina	16 (S)	16 (S)	16 (S)	16 (S)	16 (S)	32 (I)	16 (S)
Gentamicina	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)	8 (I)	4 (S)
Tobramicina	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)	4 (S)
Ciprofloxacino	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)
Levofloxacino	4 (I)	>4 (R)	4 (I)	4 (I)	>4 (R)	>4 (R)	>4 (R)
Colistina	≤2 (S)	≤2 (S)	≤2 (S)	≤2 (S)	≤2 (S)	≤2 (S)	≤2 (S)
Fosfomicina	64	>64	>64	64	64	>64	>32
Cotrimoxazol	≤2/38 (S)	>2/38 (R)	≤2/38 (S)	≤2/38 (S)	≤2/38 (S)	>2/38 (R)	4/76 (R)
Minociclina	≤4 (S)	≤4 (S)	≤4 (S)	≤4 (S)	≤4 (S)	≤4 (S)	

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute; R: resistente; I: intermedio; S: sensible.

^aCMI obtenidas mediante el panel MIC37.

De acuerdo a esto, *B. petrii* debería considerarse un cocobacilo gramnegativo emergente, que puede persistir en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas e infecciones óseas, cuya identificación puede suponer un reto para los laboratorios sin acceso a técnicas proteómicas o moleculares de identificación, ya que las similitudes entre los géneros *Bordetella* y *Alcaligenes* (ambos pertenecientes a la familia *Alcaligenaceae*) conllevan errores de identificación mediante técnicas bioquímicas convencionales^{1,4-6,8}. Dado que el tratamiento también resulta complicado, pensamos que debería evaluarse la posibilidad de utilizar minociclina en aquellas cepas que, como en nuestro caso, presenten resistencia a numerosos antimicrobianos.

Hasta la fecha, este es el primer caso de colonización crónica por *B. petrii* descrito en España.

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. Le Coustumier A, Njamkepo E, Cattoir V, Guillot S, Guiso N. *Bordetella petrii* infection with long-lasting persistence in human. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:612-8.
2. Wintzingerode F von, Schattke A, Siddiqui RA, Rösick U, Göbel UB, Gross R. *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus *Bordetella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51:1257-65.
3. Fry NK, Duncan J, Malnick H, Warner M, Smith AJ, Jackson MS, et al. *Bordetella petrii* clinical isolate. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1131-3.
4. Stark D, Riley LA, Harkness J, Marriott D. *Bordetella petrii* from a clinical sample in Australia: isolation and molecular identification. *J Med Microbiol* 2007; 56:435-7.
5. Spilker T, Liwiński AA, LiPuma JJ. Identification of *Bordetella* spp. in respiratory specimens from individuals with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:504.
6. Biederman L, Rose MR, Bobik BS, Roberts AL. *Bordetella petrii* recovered from chronic pansinusitis in an adult with cystic fibrosis. *IDCases* 2015; 2(4): 97-8.
7. Nogi M, Bankowski MJ, Pien FD. Septic arthritis and osteomyelitis due to *Bordetella petrii*. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1024-7.

8. Kwon SS, Kim JO, Kim KH, Jeong SH, Lee K. Persistent *Bordetella petrii* infection related to bone fractures. *Ann Lab Med* 2016; 36(1): 70-2.
9. Drancourt M, Bollet C, Carlouz A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacteria isolates. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3623-30.
10. Zelazny AM, Ding L, Goldberg JB, Mijares LA, Conlan S, Conville PS, et al. Adaptability and persistence of the emerging pathogen *Bordetella petrii*. *PLoS ONE* 2013;8:e65102.

Letter to the editor

Joaquín Bartolomé-Álvarez¹
Juan Antonio Sáez-Nieto²
Ángel Escudero-Jiménez¹
Nuria Barba-Rodríguez³
Jorge Galán-Ros¹
Gema Carrasco²
María Paz Muñoz-Izquierdo³

Cutaneous abscess due to *Gordonia bronchialis*: case report and literature review

¹Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Spain.

²Laboratorio de Taxonomía. Área de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain.

³Centro de Salud de Almansa. Almansa. Spain.

Sir,

The genus *Gordonia* is currently composed of 38 species mainly isolated from soil, sludge and other environments. Eight of them have been isolated from clinical samples (*G. terrae*, *G. aichiensis*, *G. sputi*, *G. bronchialis*, *G. otitidis*, *G. iterans*, *G. effusa*, and *G. araii*). This genus is of increasing industrial interest due to the metabolic capabilities of many of its members. These few species have been found to cause infections in humans¹. Furthermore other species have been recently identified in the Laboratory of Taxonomy from various clinical samples where there were previously not detected (*G. polyisoprenivorans* and *G. alkanivorans*, were isolated from blood, sputum, abscess and wounds) [Sáez Nieto et al. Unpublished data].

Gordonia bronchialis was originally isolated from human clinical specimens². Since then, a number of case reports have been published³⁻¹⁴, but a complete understanding of the pathogenic potential of *G. bronchialis* is still lacking.

Here we report on a patient who developed an abscess by *G. bronchialis* at the site of a needle injection and review the previously reported cases of infection by this species.

A 50-year old nurse gave herself an injection with a nativist product in the right upper quadrant of the right buttock. She was previously healthy with no medical history. One month later, she noted a hard, warm, painful mass at the site of injection. An aspirate of the lesion was sent to the microbiology laboratory for bacterial culture. The patient was prescribed oral amoxicillin-clavulanate for five days, and the induration resolved. Gram stain of the aspirate showed abundant polymorphonuclear leukocytes and very few intracellular branched grampositive bacilli. Cultures on chocolate and blood

agar grew a few dry, nonhaemolytic, yellow-orange coloured colonies after 48 hours of incubation. The colonies became orange-salmon with prolonged incubation. Anaerobic plate (Schaedler agar) was negative. The organism was a weakly acid-fast grampositive bacillus which also showed rare branching. It was initially identified as an aerobic actinomycete. The confirmation of isolate identity was obtained by sequencing of a fragment of 1,202 bp from 16s rRNA using a previously reported method¹⁵. The sequence obtained showed a 100% homology with the *G. bronchialis* sequences deposited in GenBank, accession nº NR074529, HQ316192 among others.

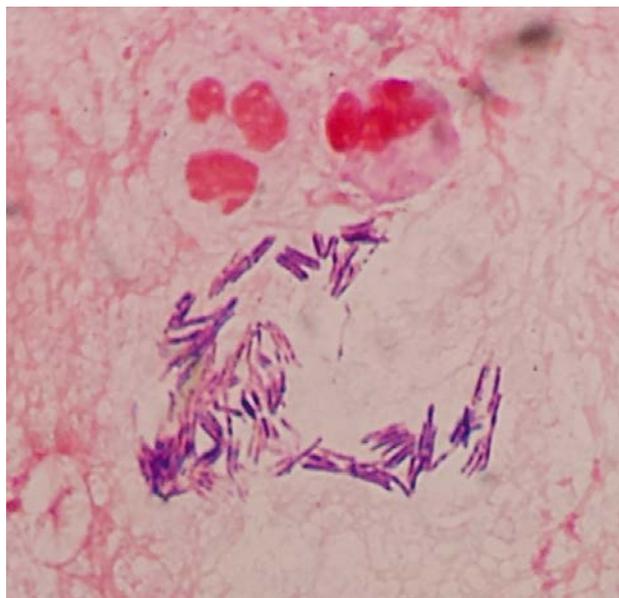


Figura 1 Gram staining of the abscess aspirate showing grampositive bacilli in parallel arrays (original magnification, x1,000).

Correspondence:

Joaquín Bartolomé-Álvarez
Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Albacete.
C/ Hermanos Falcó, 37; 02006 Albacete. Spain.
E-mail: jbartolome@sescam.jccm.es

Table 1 Case reports of human infections due to *Gordonia bronchialis*.

Type of infection	Number of patients	Age	Sex	Underlying condition	Year of publication
Sternal wound	7 (cluster)	51-68	Male	Sternotomy	1991 ³
Bacteraemia	1	58	Female	Sequestered lung, diabetes	2004 ⁴
Breast abscess	1	43	Female	None	2005 ⁵
Ventriculitis	1	45 days	N.s.	Intraventricular shunt, premature neonate	2007 ⁶
Bacteraemia, pleural infection	1	52	Female	Splenectomy, chronic pleuropulmonary disease	2011 ⁷
Tibial osteomyelitis	1	22	Female	Surgery, hardware implantation	2012 ⁸
Sternal wound	3 (cluster)	56-80	Male	Sternotomy	2012 ⁹
Sternal osteomyelitis	1	76	Female	Sternotomy	2013 ¹⁰
Sternal osteomyelitis	1	69	Female	Sternotomy, diabetes	2014 ¹¹
Sternal wound	3 (cluster)	N.s.	N.s.	Sternotomy	2014 ¹²
Peritonitis	1	70	Male	Continuous ambulatory peritoneal dialysis, diabetes	2014 ¹³
Peritonitis	1	64	Female	Continuous ambulatory peritoneal dialysis	2015 ¹⁴
Abscess	1	50	Female	Prior needle injection	This case

N.s.: not specified.

Table 2 Susceptibility of *G. bronchialis* isolates to antimicrobial agents.

Antibiotic	No. of susceptible isolates /No. tested isolates ^a	% susceptible isolates
Imipenem	20/20	100
Gentamicin	13/13	100
Ciprofloxacin	20/21	95
Amikacin	19/20	95
Linezolid	18/19	95
Tobramycin	16/17	94
Amoxicillin-clavulanic acid	7/7	100
Ceftriaxone	8/8	100
Minocycline	14/17	82
Cefepime	11/14	79
TMP-SMX	4/19	21

^aData are from references 3-5,7,8,10,11,14,16,18, and the present case.

In the following 2-3 months the affected area enlarged again and pain returned. The abscess was thoroughly drained by needle aspiration, and a new sample was sent for culture. Gram stain of aspirate showed many inflammatory cells and grampositive bacilli arranged in clusters in which the bacilli frequently showed a parallel orientation (figure 1). Culture of the abscess aspirate grew moderate colonies of *G. bronchialis*. Antimicrobial susceptibility testing was done using E-test. The

organism was found to be susceptible to amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, imipenem, amikacin, cefotaxime, and linezolid, and resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole.

The patient was treated with oral amoxicillin-clavulanate for 10 days, and the lesion healed, with residual hyperpigmentation.

G. bronchialis was initially isolated from sputum of patients with cavitary tuberculosis and bronchiectasis, but there was no information about the clinical significance of these isolates². In 1991, *G. bronchialis* was reported as a cause of sternal wound infection³, and since then 23 cases of human infection has been documented³⁻¹⁴ (table 1). Three outbreaks of sternal wound infection account for 13 of the 23 reported cases. In two outbreaks, a colonized nurse was identified as the source of the infection^{3,9}. In 19 of 23 cases, *G. bronchialis* infection followed a surgical procedure that resulted in the implantation of foreign material: surgical wires in sternotomy^{3,9-12}, a polymer screw⁸, an intraventricular shunt⁶, and a peritoneal dialysis catheter^{13,14}. Two cases of bacteraemia in patients with chronic pulmonary disease and immunocompromise (diabetes in one patient and splenectomy in another) have been reported^{4,7}. A breast abscess occurred in an immunocompetent female without known risk factors⁵. In our case, a previously healthy immunocompetent female developed an abscess following a needle injection.

In other studies, the significance of isolation of *G. bronchialis* from human clinical samples is unclear or not documented. Aoyama et al.¹⁶ described antimicrobial susceptibility of 13 clinical isolates of *G. bronchialis*, but provided no clinical details of the patients. Brust et al.¹⁷ reported on the isolation of *G. bronchialis* from blood cultures of a patient with hyper-

osmolar coma, but in this case *G. bronchialis* was finally considered to be either a contaminant or a colonizer. Ramanan et al.¹⁸ isolated *G. bronchialis* from blood cultures (one out of two sets) in a patient with herpes simplex virus encephalitis, but the clinical significance of this finding was not clear.

Most of the cases in table 1 were published in recent years, in parallel with the increased use of 16S rRNA gene sequencing and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for bacterial identification in clinical laboratories. Infection by *G. bronchialis* has probably been underdiagnosed in the past due to the difficulties in identifying *Gordonia* species by conventional biochemical methods.

In the original description of the genus *Gordonia*, Tsukamura stated that cells of *G. bronchialis* were rod-shaped and showed a compact grouping (like cord)². This description of *G. bronchialis* cells closely resembles the appearance of the gram-positive bacilli we observed in the Gram stain of the 2nd clinical specimen (figure 1). Figure 1 shows that the characteristic cellular arrangement of *G. bronchialis* can also be observed *in vivo*.

The optimal antibiotic therapy for *Gordonia* infections is unknown. The patients in table 1 were treated with a variety of antimicrobial regimens, usually for several weeks or months, with good outcome in most cases³⁻¹⁴. Table 2 summarizes antibiotic susceptibility results for isolates that were reported to date. Imipenem, gentamicin, amikacin, tobramycin, ciprofloxacin, linezolid, amoxicillin-clavulanic acid, and ceftriaxone showed good *in vitro* activity against >90% of tested isolates^{3-5,7,8,10,11,14,16,18}. In contrast, trimethoprim-sulfamethoxazole had poor activity, as it has been reported for other *Gordonia* species¹⁹.

In summary, *G. bronchialis* is an emerging cause of human infections. Most of the published cases occurred in immunocompetent patients and were foreign body or medical device related infections. Careful attention to the characteristic appearance of *G. bronchialis* in Gram stain and cultures is needed in order to correctly identify this bacterium in clinical samples.

FUNDING

No funding to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare.

REFERENCES

- Drzyzga O. The strengths and weaknesses of *Gordonia*: a review of an emerging genus with increasing biotechnological potential. *Crit Rev Microbiol* 2012; 38: 300-16.
- Tsukamura M. Proposal of a new genus, *Gordonia*, for slightly acid-fast organisms occurring in sputa of patients with pulmonary disease and in soil. *J Gen Microbiol* 1971; 68: 15-26.
- Richet HM, Craven PC, Brown JM, Lasker BA, Cox CD, McNeil MM, et al. A cluster of *Rhodococcus (Gordonia) bronchialis* sternal-wound infections after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1991; 324: 104-9.
- Sng LH, Koh TH, Toney SR, Floyd M, Butler WR, Tan BH. Bacteremia caused by *Gordonia bronchialis* in a patient with sequestered lung. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2870-1.
- Werno AM, Anderson TP, Chambers ST, Laird HM, Murdoch DR. Recurrent breast abscess caused by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3009-10.
- Blaschke AJ, Bender J, Byington CL, Korgenski K, Daly J, Petti CA, et al. *Gordonia* species: emerging pathogens in pediatric patients that are identified by 16S ribosomal RNA gene sequencing. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 483-6.
- Johnson JA, Onderdonk AB, Cosimi LA, Yawetz S, Lasker BA, Bolcen SJ, et al. *Gordonia bronchialis* bacteremia and pleural infection: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1662-6.
- Siddiqui N, Toumeh A, Georgescu C. Tibial osteomyelitis caused by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3119-21.
- Wright SN, Gerry JS, Busowski MT, Klochko AY, McNulty SG, Brown SA, et al. *Gordonia bronchialis* sternal wound infection in 3 patients following open heart surgery: intraoperative transmission from a healthcare worker. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 1238-41.
- Vasquez MA, Marne C, Villuendas MC, Arazo P. Subacute sternal osteomyelitis caused by *Gordonia bronchialis* after open-heart surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 559-60.
- Chang JH, Ji M, Hong HL, Choi SH, Kim YS, Chung CH, et al. Sternal osteomyelitis caused by *Gordonia bronchialis* after open-heart surgery. *Infect Chemother* 2014; 46: 110-4.
- Nguyen DB, Gupta N, Aboud-Daoud A, KleKamp BG, Rhone C, Winston T, et al. A polymicrobial outbreak of surgical site infections following cardiac surgery at a community hospital in Florida, 2011-2012. *Am J Infect Control* 2014; 42: 432-5.
- Ma TK, Chow KM, Kwan BC, Lee KP, Leung CB, Li PK, et al. Peritoneal-dialysis related peritonitis caused by *Gordonia* species: report of four cases and literature review. *Nephrology* 2014; 19: 379-83.
- Lam JYW, Wu AKL, Leung W-S, Cheung I, Tsang C-C, Chen JHK, et al. *Gordonia* species as emerging causes of continuous-ambulatory-peritoneal-dialysis-related peritonitis identified by 16S rRNA and *secA1* gene sequencing and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Clin Microbiol* 2015; 53: 671-6.
- Drancourt M, Bollet C, Carlioz A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2623-30.
- Aoyama K, Kang Y, Yazawa K, Gono T, Kamei K, Mikami Y. Characterization of clinical isolates of *Gordonia* species in Japanese clinical samples during 1998-2008. *Mycopathologia* 2009; 168: 175-83.

17. Brust JCM, Whittier S, Scully BE, McGregor CC, Yin MT. Five cases of bacteraemia due to *Gordonia* species. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1376-8.
18. Ramanan P, Deziel PJ, Wengenack NL. *Gordonia* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3443-7.
19. Moser BD, Pellegrini GJ, Lasker BA, Brown JM. Pattern of antimicrobial susceptibility obtained from blood isolates of a rare but emerging human pathogen, *Gordonia polyisoprenivorans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4991-3.

Erratum

In the manuscript entitled "Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study" from the authors MARÍA BUTI, ALEJANDRO FRANCO, ISABEL CARMONA, JUAN JOSÉ SÁNCHEZ-RUANO, ANDREU SANSÓ, MARINA BERENQUER, LUISA GARCÍA-BUEY, MANUEL HERNÁNDEZ-GUERRA, ROSA MARÍA MORILLAS, FRANCISCO LEDESMA, RAFAEL ESTEBAN, AND THE DISHCOVERY STUDY GROUP published in the Revista Española de Quimioterapia 2015;28(3):145-153, the MARINA BERENQUER affiliation appears "Hospital Universitario La Fe, Liver Unit, (Valencia, Spain)." and must be "Hospital Universitario La Fe, Liver Unit, (Valencia, Spain) and Ciberehd (Ciberehd is partially funded by the Instituto de Salud Carlos III)".



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

