



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 30

Número 1

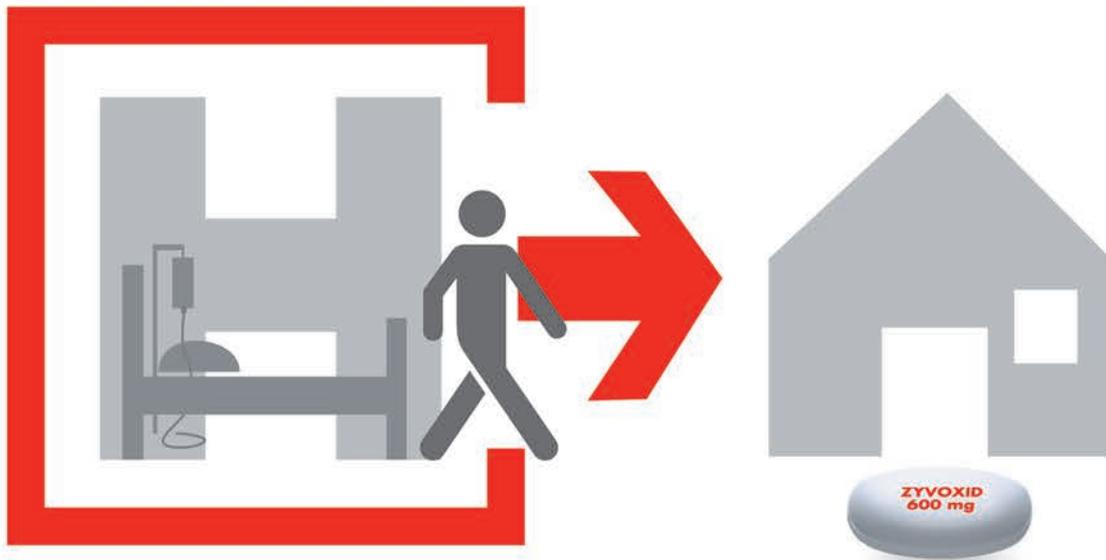
Febrero 2017

Páginas: 01-78



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

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

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

recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoforamas humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial en humanos. Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos. **Reacciones adversas:** La información presentada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas; las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%), cefalea (2,1%) y candidiasis [principalmente oral (0,8%) y vaginal (1,1%), ver tabla a continuación]. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios, hipertensión, pancreatitis e insuficiencia renal. Durante los ensayos clínicos, se notificó un único caso de arritmia (taquicardia) relacionado con el fármaco. En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en menos del 0,1% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que supongan una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid \leq 28 días fue del 2,5% (33/1.326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante $>$ 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados \leq 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días. **Experiencia post-comercialización:** *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, y mielosupresión (ver sección 4.4). Entre los casos de anemia notificados, hubo más pacientes que requirieron transfusión sanguínea cuando fueron tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema inmunológico:* Anafilaxia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema nervioso:* neuropatía periférica, convulsiones, síndrome serotoninérgico. Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zyvoxid. Estos casos han ocurrido principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos se ha confirmado un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Trastornos oculares:* neuropatía óptica: Se han notificado casos de neuropatía óptica, que en ocasiones evoluciona hasta la pérdida de la visión, en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos se han desarrollado principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Angioedema, se han recibido notificaciones de trastornos cutáneos, como los descritos en el síndrome de Stevens Johnson. **Sobredosis:** No se conoce un antídoto específico. No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: Se aconsejan instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos de eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en cierto grado por la hemodiálisis. Los signos de toxicidad en ratas, tras la administración de 3.000 mg/Kg/día de linezolid, fueron disminución de la actividad y ataxia, mientras que los perros tratados con 2.000 mg/Kg/día presentaron vómitos y temblores. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina (E460), Almidón de maíz, Almidón de patata tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio (E572). *Recubrimiento del comprimido:* Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Macrogol 400, Cera carnuba (E903), Tinta roja, Óxido de hierro rojo (E172). *Granulado para suspensión oral:* Sacarosa, Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Carboximetilcelulosa sódica (E551), Aspartamo (E951), Silice coloidal anhidra (E551), Citrato de sodio (E331), Goma de xantán (E415), Benzoato de sodio (E211), Ácido cítrico anhidrido (E330), Cloruro de sodio, Edulcorantes (fructosa, maltodextrina, glicirrizinato monomacónico, sorbitol), Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetato, alfa tocoferoles acetilado, aldehído anisico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalactona, alfa, dimetil bencil carboacetato, etil alcohol, etil butirato, etil maltol, etil vainillina, furanool, terpenos de uva, heliotropina, maltodextrina, almidón alimentario modificado, monometil succinato, aldehído de naranja, aceite de naranja FLA CP, aceite de naranja 2X Valencia, aceite de naranja 5X Valencia, aceite de esencia de naranja, carbonilos de zumo de naranja, terpenos de naranja, aceite esencial de menta, propilenglicol, aceite de mandarina, extracto de vainilla, vainillina, agua). *Solución para perfusión:* Glucosa monohidrato, Citrato de sodio (E331), Ácido cítrico anhidrido (E330), Ácido clorhídrico (E507), Hidróxido de sodio (E524), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** Comprimidos y granulado para suspensión oral: No procede. *Solución para perfusión:* No deben añadirse aditivos en esta solución. Si linezolid se administra con otros fármacos simultáneamente, cada uno debe administrarse por separado de acuerdo con sus instrucciones de uso. De forma similar, si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión intravenosa secuencial de varios fármacos, ésta debe lavarse antes y después de la administración de linezolid con una solución compatible (ver Instrucciones de uso y manipulación). Se sabe que Zyvoxid solución para perfusión físicamente no es compatible con los siguientes compuestos: amfetocina B, hidrocloruo de clorpromacina, diazepam, isotonato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol/trimetoprim. Además, químicamente no es compatible con ceftriaxona sódica. **Periodo de validez:** Zyvoxid 600 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. Zyvoxid 100 mg/ml granulado para suspensión oral: Antes de reconstituir: 2 años; Tras reconstituir: 3 semanas. *Solución para perfusión:* Antes de la apertura: 3 años. Tras la apertura: Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación bacteriana, el producto debe utilizarse inmediatamente, de no ser así los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario. **Precauciones especiales de conservación:** Comprimidos recubiertos con película: No requiere condiciones especiales de conservación. *Granulado para suspensión oral:* Antes de reconstituir: Mantener el frasco bien cerrado. Tras reconstituir: Mantener el frasco en el cartón externo. *Solución para perfusión:* Almacenar en su envase original (embalaje y cartón) hasta su utilización. **Naturaleza y contenido del envase:** Comprimidos recubiertos con película: Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 10*, 14*, 20*, 24, 30, 50 ó 60 comprimidos. Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de * 5 ó 10. Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja. Cada caja contiene 10*, 20*, 30, 50 ó 60 comprimidos. Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja. Cada caja contiene 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: * 5 ó 10. *Granulado para suspensión oral:* Frascos ámbar de cristal tipo III con un volumen nominal de 240 ml conteniendo 66 g de granulado para suspensión oral. Cada frasco lleva un tapón de rosca de seguridad para niños de polipropileno y se envasa en 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, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato.
Poco frecuentes:	Aumento de bilirrubina total, creatinina, sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro.
Hematología	
Frecuentes:	Neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematies. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.
Poco frecuentes:	Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia.
Frecuente	Poco frecuente
$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ó $\geq 1\%$ y $< 10\%$	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ó $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2016
Sociedad Española de
Quimioterapia

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



Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 1
Febrero 2017

Revisión	Fluoroquinolonas: perspectivas no antibacterianas Socorro Leyva-Ramos, Hiram Hernández-López	01
Originales	Tiempo de positividad, tipo de medio de cultivo y prueba de oxidasa realizada en viales de hemocultivo positivos para predecir <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos Nazaret Cobos-Trigueros, Yuliya Zboromyrska, Laura Morata, Izaskun Alejo, Cristina De La Calle, Andrea Vergara, Celia Cardozo, María P. Arcas, Alex Soriano, Francesc Marco, Josep Mensa, Manel Almela, Jose A. Martínez	09
	Evaluación de la adecuación de la profilaxis antibiótica en la cirugía de recto Juan Antonio Del-Moral-Luque, Enrique Colás-Ruiz, Pablo Gil-Yonte, José María Fernández-Cebrián, María Concepción Villar-del-Campo, Alberto Delgado-Iribarren, José Francisco Valverde-Cánovas, Gil Rodríguez-Caravaca	14
	Diseño y puesta en marcha de un protocolo de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso en atención primaria: experiencia en un hospital de segundo nivel María Ruiz-Campuzano, Elisa García-Vázquez, José Joaquín Hernández-Roca, Joaquín Gómez-Gómez, Manuel Canteras-Jordana, Enrique Mené-Fenor, Alicia Hernández-Torres, Ana Peláez-Ballesta	19
	Estudio de una cohorte de pacientes tratados con tigeciclina por infección intraabdominal tras cirugía abdominal compleja: epidemiología y factores pronósticos Gloria Torres, Miriam Paredes, Alicia Hernández, Cristina García, Francisco Sánchez Bueno, Manuel Canteras, Pascual Parrilla, Joaquín Gómez	28
Original breve	¿Está indicada la prescripción de antibióticos en la extracción del tercer molar retenido?: Estudio comparativo entre patrones de prescripción Isabel Izuzquiza, Kent Are Jamtøy, Nils Petter Fosslund, Irene Martínez-Padilla, Farzin Falahat, Luis Alou, José Prieto, María Luisa Gómez-Lus	34
	Estudio comparativo de técnicas confirmatorias de anticuerpos frente VIH-1/2: Geenius™ versus INNO-LIA™ Aitziber Aguinaga Ana Navascués Isabel Polo Carmen Ezpeleta	40
	Evaluación de un ensayo inmunocromatográfico para la detección de carbapenemasa OXA-48 Concepción Mediavilla-Gradolph, Rocío Sáinz-Rodríguez, Miriam Valverde-Troya, Inmaculada de Toro-Peinado, M ^a Pilar Bermudez-Ruiz, Begoña Palop-Borrás	45
Cartas al Director	<i>Rhizobium radiobacter</i> en absceso pulmonar asociado a neumonía necrotizante postgripal Mercedes Chanzá, Sonia Vidal, Concepción Gimeno	50
	Reinfección tardía de prótesis aórtica de plata debida a grupo <i>Streptococcus milleri</i> (<i>Streptococcus anginosus</i>). Reporte de caso y revisión de la literatura Andrés Reyes Valdivia, África Duque Santos, Pablo Gallo González, Roberto Peromingo Fresneda, Julia Ocaña Guaita, Claudio Gandarias Zúñiga	52

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 1
Febrero 2017

	Primer aislado clínico de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a rifampicina y sensible a isoniazida en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General (1998-2015)	55
	M ^a Montserrat Ruiz-García, Justo Grau Delgado, María Isabel Andrés Franch, Iván Prats Sánchez	
	Evaluación del sistema VITEK-MS de espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación de corinebacterias de importancia clínica	57
	Sana Alibi, Asma Ferjani, Jalel Boukadida, Carlos Ruiz de Alegria, Luis Martínez-Martínez, Jesús Navas	
	Celulitis periestomal por <i>Magnusiomyces capitatus</i> en una paciente portadora de gastrostomía percutánea	59
	Jorge Bartolomé, María Ángeles Lozano, Rafael Lucena, Francisco Javier Candel	
Documento de Consenso	Diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada en viajeros e inmigrantes: recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)	62
	Joaquín Salas-Coronas, Germán Ramírez-Olivencia, José Luis Pérez-Arellano, Moncef Belhassen-García, Cristina Carranza-Rodríguez, Magdalena García-Rodríguez, Judit Villar-García, Begoña Treviño-Maruri, Nuria Serre-Delcor, Rogelio López-Vélez, Francesca Norman, Joan Gómez-Junyent, Manuel Jesús Soriano-Pérez, Gerardo Rojo-Marcos, Esperanza Rodríguez de las Parras, María del Mar Lago-Núñez, Antonio Muro, José Muñoz	

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 1
February 2017

Review	Fluoroquinolones: Non-antibacterial properties 01 Socorro Leyva-Ramos, Hiram Hernández-López
Originals	Time-to-positivity, type of culture media and oxidase test performed on positive blood culture vials to predict <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia 09 Nazaret Cobos-Trigueros, Yuliya Zboromyrska, Laura Morata, Izaskun Alejo, Cristina De La Calle, Andrea Vergara, Celia Cardozo, Maria P. Arcas, Alex Soriano, Francesc Marco, Josep Mensa, Manel Almela, Jose A. Martínez
	Assessment of antibiotic prophylaxis adequacy in rectal surgery 14 Juan Antonio Del-Moral-Luque, Enrique Colás-Ruiz, Pablo Gil-Yonte, José María Fernández-Cebrián, María Concepción Villar-del-Campo, Alberto Delgado-Iribarren, José Francisco Valverde-Cánovas, Gil Rodríguez-Caravaca
	Design and implementation of an outpatient parenteral antimicrobial therapy program in primary care: the experience at a second level hospital 19 María Ruiz-Campuzano, Elisa García-Vázquez, José Joaquín Hernández-Roca, Joaquín Gómez-Gómez, Manuel Canteras-Jordana, Enrique Mené-Fenor, Alicia Hernández-Torres, Ana Peláez-Ballesta
	Epidemiology and risk factors of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline: a cohort study 28 Gloria Torres, Miriam Paredes, Alicia Hernández, Cristina García, Francisco Sánchez Bueno, Manuel Canteras, Pascual Parrilla, Joaquín Gómez
Brief Reports	Is it necessary to prescribe antibiotics in impacted third molar surgical removal?: comparative study between prescribing patterns 34 Isabel Izuzquiza, Kent Are Jamtøy, Nils Petter Fosslund, Irene Martínez-Padilla, Farzin Falahat, Luis Alou, José Prieto, María Luisa Gómez-Lus
	Comparative study of HIV-1/2 antibody confirmatory assay: Geenius™ versus INNO-LIA™ 40 Aitziber Aguinaga Ana Navascués Isabel Polo Carmen Ezepeleta
	Evaluation of an immunochromatographic test for the detection of OXA-48 carbapenemase 45 Concepción Mediavilla-Gradolph, Rocío Sáinz-Rodríguez, Miriam Valverde-Troya, Inmaculada de Toro-Peinado, M ^a Pilar Bermudez-Ruiz, Begoña Palop-Borrás
Letters to the editor	<i>Rhizobium radiobacter</i> in pulmonary abscess associated with postgripal necrotizing pneumonia 50 Mercedes Chanzá, Sonia Vidal, Concepción Gimeno
	Late aortic silver graft re-infection due to <i>Streptococcus milleri</i> group (<i>Streptococcus anginosus</i>). Case report and literature review 52 Andrés Reyes Valdivia, África Duque Santos, Pablo Gallo González, Roberto Peromingo Fresneda, Julia Ocaña Guaita, Claudio Gandarias Zúñiga

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 1
February 2017

	First clinical isolate of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> exhibiting resistance to rifampicin and sensibility to isoniazid in the Elche's Health Department-General Hospital (1998-2015)	55
	M ^a Montserrat Ruiz-García, Justo Grau Delgado, Maria Isabel Andrés Franch, Iván Prats Sánchez	
	Evaluation of the VITEK-MS matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry system for the identification of clinical <i>Corynebacterium</i> species	57
	Sana Alibi, Asma Ferjani, Jalel Boukadida, Carlos Ruiz de Alegría, Luis Martínez-Martínez, Jesús Navas	
	Peristomal cellulitis due to <i>Magnusiomyces capitatus</i> in a woman carrying percutaneous gastrostomy tube	59
	Jorge Bartolomé, María Ángeles Lozano, Rafael Lucena, Francisco Javier Candel	
Consensus document	Diagnosis and treatment of imported eosinophilia in travellers and immigrants: Recommendations of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI)	62
	Joaquín Salas-Coronas, Germán Ramírez-Olivencia, José Luis Pérez-Arellano, Moncef Belhassen-García, Cristina Carranza-Rodríguez, Magdalena García-Rodríguez, Judit Villar-García, Begoña Treviño-Maruri, Nuria Serre-Delcor, Rogelio López-Vélez, Francesca Norman, Joan Gómez-Junyent, Manuel Jesús Soriano-Pérez, Gerardo Rojo-Marcos, Esperanza Rodríguez de las Parras, María del Mar Lago-Núñez, Antonio Muro, José Muñoz	

DIFICLIR[™]
fidaxomicina

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



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

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

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



astellas
Leading Light for Life

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

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

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

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

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

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

Recubrimiento:

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

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Periodo de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V. - Sylviusweg 62 - 2333 BE Leiden - Países Bajos

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/003-004

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

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011

Fecha de la última renovación: 22/agosto/2016

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2016

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

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/>.

Socorro Leyva-Ramos¹
Hiram Hernández-López²

Fluoroquinolonas: perspectivas no antibacterianas

¹Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

²Unidad Académica de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. Zacatecas, México.

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son agentes quimioterapéuticos con potente actividad biológica siendo la estructura de los ácidos 4-quinolona-3-carboxílicos privilegiada ya que contiene diferentes sitios para la funcionalización, permitiendo ampliar su uso en la práctica clínica por sus actividades antifúngicas, antivirales y anticancerosas. Las variaciones estructurales en quinolonas ha resultado en una primera, segunda, tercera y cuarta generación de fármacos por lo que es recomendable continuar modificando estructuras existentes en formas novedosas para generar compuestos con propiedades biológicas y farmacológicas deseables.

Palabras clave: fluoroquinolonas, quimioterapéutico, anticáncer, antifúngico, antiviral

Fluoroquinolones: Non-antibacterial properties

ABSTRACT

Fluoroquinolones are a class of well-established chemotherapeutic agents with a potent biological activity being the structure of 4-quinolone-3-carboxylic acids privileged because it contains different sites for functionalization allowing expand its use in clinical practice for their antifungal, antiviral and anticancer activities. Quinolones structural changes have resulted in a first, second, third and fourth generation of drugs so it is advisable to continue modifying existing structures in new ways to generate compounds with desirable biological and pharmacological properties.

Key Words: fluoroquinolones, chemotherapeutic, anticancer, antifungal, antiviral

INTRODUCCIÓN

Los quinolonas son un grupo quimioterapéutico sintético, numeroso y químicamente muy heterogéneo. Estructuralmente consisten de una parte A constituida por un ácido 1-sustituido-1,4-dihidro-4-oxopiridin-3-carboxílico combinado con un anillo aromático o heteroaromático B (figura 1). En el caso de quinolonas policíclicas, existen posiciones puente en N-1, C-8; N-1, C-2; C-5, C-6; C-6, C-7; N-1, C-2, C-8. Estudios de relación estructura-actividad en quinolonas han establecido que el ácido carboxílico en C-3, cetona en C-4 y un flúor en C-6 son esenciales para presentar actividad biológica y lograr una mejor penetración celular¹.

De la misma manera, se ha descrito que las sustituciones en el C-7 como una pieza clave en la actividad inhibitoria de las quinolonas, teniendo gran impacto en potencia, solubilidad y espectro antibacteriano^{2,3}. Mientras que los sustituyentes en: N-1 amplían espectro frente a gramnegativos, C-2 no se han llevado modificaciones de gran importancia, C-5 influye en potencia y mejora actividad frente a grampositivos y C-8

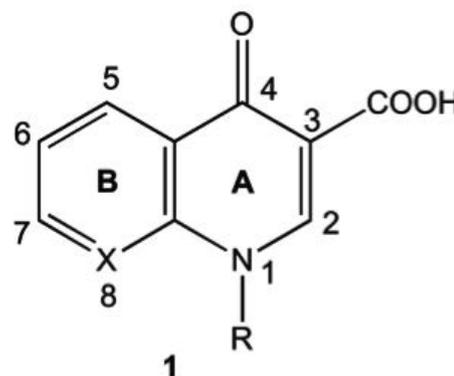


Figura 1 | Estructura general de las quinolonas.

Correspondencia:
Hiram Hernández López.
Unidad Académica de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. Carretera Zacatecas-Guadalajara km 6, Ejido la Escondida s/n, Edificio 6. Zacatecas, Zac., 98160, México
Tel. +52 492 925 6690 Ext. 4650.
E-mail: hiram.hernandez.lopez@uaz.edu.mx

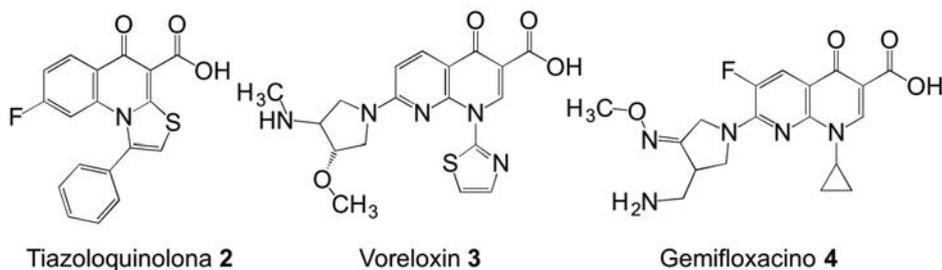


Figura 2 Quinolonas utilizadas como agentes anticancerígenos.

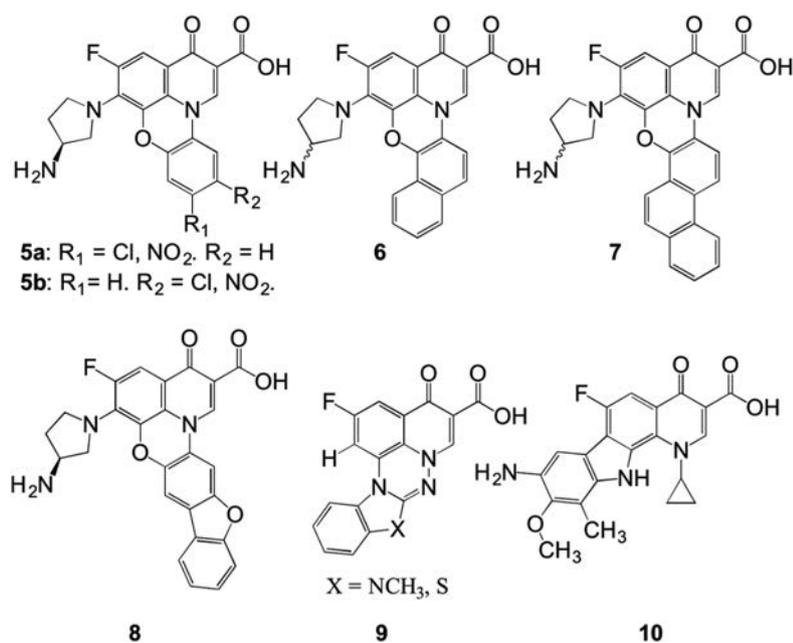


Figura 3 Fluoroquinolonas policíclicas.

cambios específicos en esta posición alteran dramáticamente el objetivo inicial de fluoroquinolonas. Recientemente, se ha reportado en la literatura, que modificaciones estructurales en fluoroquinolonas son responsables de la transformación de un antibacteriano en un agente anticáncer y/o antiviral.

Desde el ácido nalidíxico descubierto en 1960 utilizado contra bacterias gramnegativas^{4,5}, el espectro de la actividad *in vitro* de las quinolonas ha evolucionado considerablemente siendo capaces de eliminar bacterias gramnegativas y grampositivas. La cobertura frente a gramnegativas incluye especies de la familia Enterobacteriaceae, *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus* spp. y *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies del género *Vibrio*. Dentro de los grampositivos se encuentran *Staphylococcus aureus* y otras especies de *Staphylococcus*, presentando actividad frente a algunas especies de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*, frente a *Listeria monocytogenes*, y especies del género *Nocardia*.

También, las fluoroquinolonas son activas *in vitro* frente distintos tipos de micobacterias (*M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. leprae*); así como frente a patógenos del tracto gastrointestinal, incluyendo *Escherichia coli*, algunas especies de *Salmonella* y *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter jejuni*. Siendo también eficaces frente a agentes

causantes de neumonías atípicas como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y contra patógenos genitales tales como: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*.

Desde el punto de vista clínico, se reconoce el gran valor que encierran estos quimioterapéuticos: "las fluoroquinolonas" por su amplio espectro bactericida, una buena absorción en el tracto gastrointestinal, una distribución en tejidos excelente y una baja incidencia en reacciones adversas, su uso se recomienda en infecciones: urinarias, respiratorias, gastrointestinales, abdominales, prostáticas, de piel, partes blandas y en enfermedades de transmisión sexual, así como en neumonías nosocomiales.

Los mecanismos mediante los cuales las fluoroquinolonas ejercen su acción, son aún motivo de discusión. De modo general se acepta que la acción de las quinolonas puede lograrse por interacción quinolona-ADN topoisomerasa⁶, inserción de la fluoroquinolona entre las hebras del ADN⁷ y/o la formación del complejo ternario enzima-fluoroquinolona-ADN⁸.

Debido a que las quinolonas inhiben el crecimiento celular, es posible considerar a la familia de las quinolonas, no sólo como un agente antibiótico, sino como un fármaco capaz de actuar y ser dirigido hacia otros ámbitos terapéuticos. Es por ello, que ésta revisión bibliográfica está enfocada a la utilidad de las quinolonas como agentes auxiliares en el tratamiento del VIH, cáncer y enfermedades micóticas, sin entrar a profundidad en los probables mecanismos de acción terapéutica.

APLICACIÓN DE FLUOROQUINOLONAS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Debido al mecanismo de acción, las quinolonas representan una clase importante de agentes quimioterapéuticos de relevan-

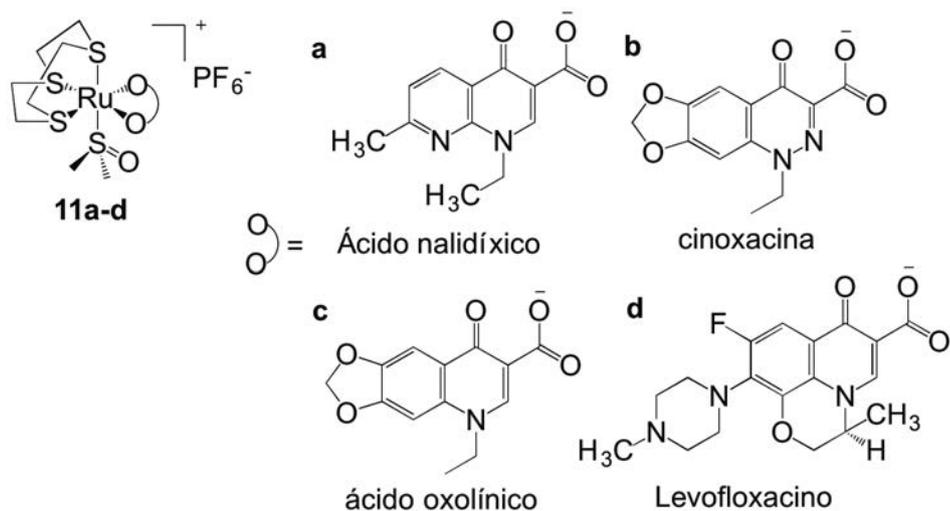


Figura 4 Esquema general del complejo quinolona-rutenio.

Tabla 1 Concentraciones empleadas para la combinación de medicamentos antifúngicos y fluoroquinolonas frente a dos tipos de hongos

Combinación	<i>C. albicans</i>		<i>A. fumigatus</i>	
	Antifúngico (mg/L)	Fluoroquinolona (mg/L)	Antifúngico (mg/L)	Fluoroquinolona (mg/L)
CIP + AMB	0,12 (0,11-0,16)	1,12 (0,19-7,65)	0,28 (0,23-0,31)	2,69 (0,81-7,78)
CIP + FLC	ND	ND	0,14 (0,09-0,14) ^b	11,41 (0,31-11,41) ^b
CIP + CAS	ND	ND	17,92(16,53-22,07)	0,97 (0,22-3,95)
LVX + AMB	0,26 (0,26-0,29)	1,62 (0,19-7,65)	0,14 (0,07-0,21)	1,36 (0,41-5,17)
LVX + FLC	0,27 (0,26-0,35) ^a	2,58 (0,41-16,6) ^a	ND ^b	ND ^b
LVX + CAS	0,64 (0,58-0,7)	7,58 (1,81-32,88)	10,35 (8,94-15,85)	0,51 (0,14-3,1)
MXF + AMB	ND	ND	ND	ND
MXF + FLC	0,11 (0,09-0,12) ^a	1,08 (0,16-5,3)	ND ^b	ND ^b
MXF + CAS	0,75 (0,67-0,94)	6,9 (2,93-16,69)	ND	ND

CIP: ciprofloxacino, LVX: levofloxacino, MXF: moxifloxacino, AMB: anfotericina B, FLC: fluconazol, CAS: caspofungina.

El valor fuera del paréntesis se refiere a la concentración promedio.

El valor dentro del paréntesis se refiere al rango de concentraciones utilizadas en las diferentes pruebas realizadas.

ND: valor de determinado debido a que los resultados no fueron estadísticamente significativos.

^aResultados donde se observaron interacciones antagonistas estadísticamente significativas.

^bSe efectuó un intercambio del antifúngico: fluconazol por voriconazol.

cia médica^{9,10}. Los recientes descubrimientos de nuevas quinolonas con potente actividad contra eucariotas¹¹⁻¹⁴, sugiere que algunos miembros de esta clase pueden ser utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos⁸. Los científicos de Pfizer¹¹, fueron los primeros en reconocer a las quinolonas como agentes anticancerígenos que presentan actividad contra las enzimas topoisomerasas de procarionota y eucariota, generando nuevas

moléculas para el tratamiento del cáncer (figura 2), como la tiazoloquinolona 2^{15,16}

Voreloxin 3, fue la primera molécula derivada de las quinolonas formalmente aceptada como agente anticancerígeno¹⁷, la cual actúa intercalándose entre las hebras del ADN e inhibiendo la topoisomerasa II, provocando la rotura selectiva de las cadenas e interrupción de la replicación celular en fase G2, desencadenando los procesos de apoptosis. Mientras que, en células SW620 y LoVo derivadas de cáncer de colon, el uso de gemifloxacino 4 demostró inhibición en la migración e invasión, conduciendo a la transición del mesénquima al epitelio¹⁸, así como inhibición del crecimiento celular en MDA-MB-231 y MDA-MB-453 de cáncer de mama¹⁹.

Por otro lado, la posición C-8 del anillo ha permitido la formación de quinolonas policíclicas capaces de inhibir a la topoisomerasa II (figura 3)²⁰, teniendo actividad anti-neoplásica con quinobensoxazina 5a,b^{21,22}; intercalación en las hebras del ADN mediante el empleo de benzo- 6 y dibenzoderivados 7 y 8²³⁻²⁷; y las benzazotriazino[i,j]anulenos 9 o el 6-fluoro-4-oxopiridino[2,3-*a*]carbazol 10, las cuales son más efectivas para suprimir el crecimiento celular que aquellas que presentan el anillo del benzotiazol²⁸.

Nuevas estrategias en el diseño de complejos metálicos de las quinolonas han dado lugar a compuestos con actividad contra el cáncer donde la presencia de iones metálicos

juega un papel importante en la formación del complejo ternario ADN-quinolona-topoisomerasa²⁹⁻³². La interacción con iones metálicos no solo impacta en el mecanismo de acción sino que también en la solubilidad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de las quinolonas. Complejos de rutenio 11a-d (figura 4) han demostrado una fuerte unión con el ADN, así como citotoxicidad en líneas celulares cancerígenas HeLa³³⁻³⁶.

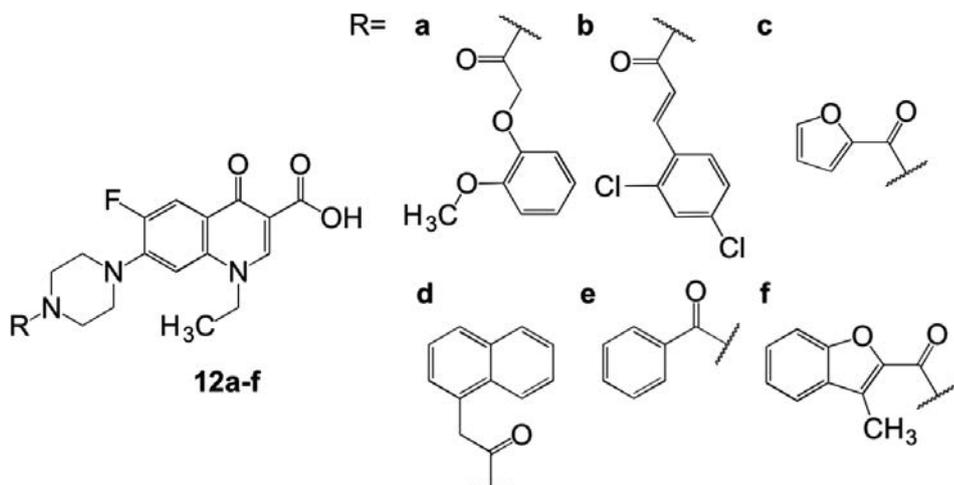


Figura 5 Derivados de norfloxacino con actividad antifúngica.

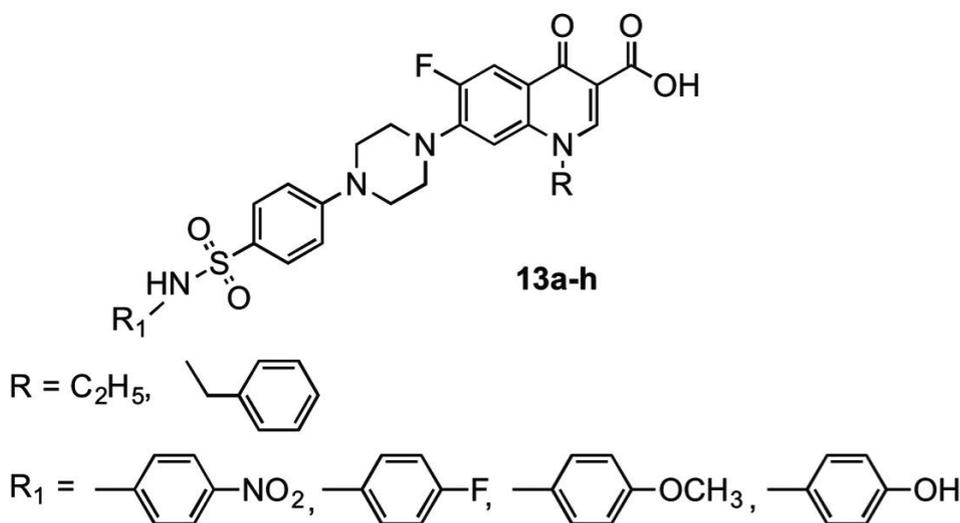


Figura 6 Derivados de fluoroquinolonas con bencenosulfonamido sustituido.

A pesar de ser agentes prometedores para contrarrestar los efectos producidos por el cáncer, faltan estudios que permitan comprender a detalle su acción como agentes anticancerígenos³⁷.

AVANCES DE LAS FLUOROQUINOLONAS COMO AGENTES ANTIFÚNGICOS

La actividad quimioterapéutica no específica que presentan las quinolonas, permiten utilizarlos en diferentes microorganismos patógenos, como hongos. Este campo aún se encuentra en las primeras etapas de su investigación. Presentándose inicialmente, como moléculas de efecto

modulatorio sobre la concentración de la anfotericina B, existiendo también un efecto sinérgico al emplear moxifloxacino, ciprofloxacino o levofloxacino³⁸. Siendo este efecto dependiente de la interacción quinolona-anfotericina (tabla 1)³⁹⁻⁴¹.

El empleo exclusivo de los anillos de quinolonas frente a hongos, han mostrado inhibición del crecimiento de los micelios en: *Xanthomonas oryzae*, *Xanthomonas axonopodis*, *Erwinia aroideae* y *Rhizoctonia solani*; alcanzando un promedio entre el 83 y 94% de inhibición al utilizar derivados de norfloxacino **12a-f** (figura 5), el cual es comparable al efecto obtenido con carbendazima, fungicida comercial⁴².

Se ha reportado en la literatura, una serie de nuevas fluoroquinolonas provenientes de la adición de un grupo bencenosulfonilamido sustituido a piperazina presente en el C-7 de las quinolonas **13a-h** (figura 6)⁴³ generando compuestos que tienen actividad bactericida y fungicida.

Otros ejemplos de compuestos con actividad antifúngica son los análogos de levofloxacino **14a** y **14b** (figura 7)⁴⁴ provenientes del acoplamiento del ácido carboxílico en C-3 con compuestos heterocíclicos conteniendo aminas para reducir los efectos que tiene levofloxacino en el tracto gastrointestinal.

LAS FLUOROQUINOLONAS COMO AGENTES AUXILIARES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH

El átomo de flúor en C6 permite una mejor penetración celular e inhibición de la ADN topoisomerasa II y IV (de 1 a 70 y 2 a 17 veces mayor que la no fluorada, respectivamente)¹, por lo que es considerado como el sustituyente óptimo en esta posición. Sin embargo, existen reportes en la literatura que sugieren el reemplazo del átomo de flúor por un grupo amínico⁴⁵⁻⁴⁸, o bien quinolonas desfluoradas⁴⁹, las cuáles han presentado una fuerte actividad sobre el VIH-1⁴⁹.

Así mismo, compuestos químicos derivados de las

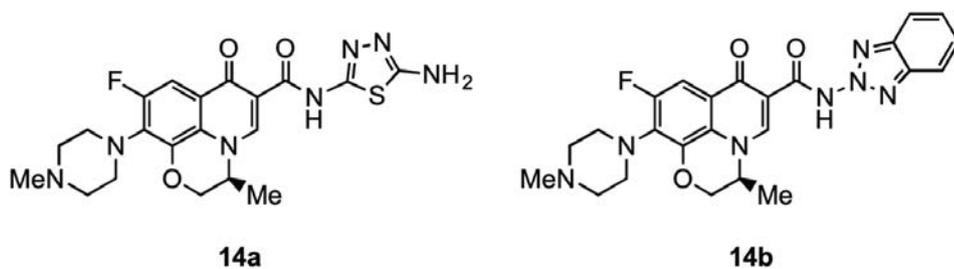


Figura 7 Análogos de levofloxacin con actividad antifúngica.

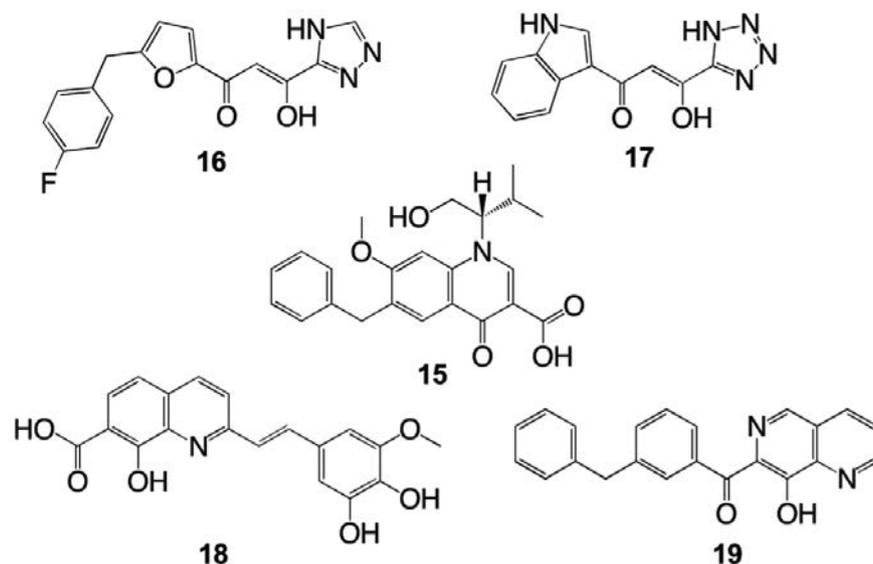


Figura 8 Nuevos bioisómeros derivados de dicetoácidos con actividad inhibitoria de la integrasa en el VIH.

quinolonas, en los cuales no poseen sustituyentes en C-7, pero sí en C-6 y un grupo hidroxilo o fluoro en C-5, han mostrado mejoras en la actividad antiviral contra VIH-1 III B del tipo silvestre, teniendo valores de EC_{50} entre 29,85 a 0,032 μM ⁵⁰⁻⁵².

Aunque el mecanismo de acción antiviral de las quinolonas sobre el VIH no se ha determinado, sí se conocen algunos aspectos importantes que permiten comprender su acción antiviral como son: la integración del ADN proviral hacia el ARNm^{53,54}, la interferencia con el blanco postintegracional del ciclo replicativo del VIH-1⁴⁵⁻⁴⁸, los inhibidores de la integrasa VIH-1⁵⁵, agente anti-hepatitis por virus C (HCV)⁵⁶ o la polimerasa NS5B del HCV⁵⁷⁻⁵⁹.

Por otro lado, estudios realizados en el tratamiento contra el VIH-1N, han promovido la síntesis de nuevos fármacos basados en la quinolona **15**, los cuales pueden representar una nueva generación de inhibidores de VIH

(figura 8). Existiendo la introducción de grupos funcionales como: dicetotriazol **16**⁶⁰⁻⁶², dicetotetrazol **17**⁶³, dicetopiridina **18**⁶⁴ y 7-oxo-8-hidroxi-(1,6)-naftiridina **19**^{65,66}, reportados como bioisómeros del diceto ácido encontrado en el fármaco, han sido considerados esenciales para la actividad inhibitoria de la integrasa en el VIH⁶⁰.

Las quinolonas antivirales pueden considerarse como estructuras importantes en la búsqueda y síntesis de compuestos terapéuticos con actividad antiviral óptima.

CONCLUSIONES

La acción inhibitoria de la ADN topoisomerasa por las fluoroquinolonas permite el tratamiento alternativo contra algunos tipos de cáncer, VIH e infecciones provocadas por hongos. Generando nuevas vertientes en la funcionalización de las fluoroquinolonas, en donde se destaca el interés por desarrollar nuevos derivados con mayor actividad biológica, amplio espectro y con propiedades farmacocinéticas adecuadas para su uso en la medicina.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por el apoyo financiero otorgado con el proyecto SEP-82585 y C15-FAI-04-52-52, así como a la beca otorgada por Conacyt No. 206747.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterials agent. *Chem Rev* 2005;105:559-92.
2. Lee KW, Kwon SY, Hwang S, Lee J-U, Kim H. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) study on C-7 substituted quinolone. *Bull Korean Chem Soc* 1996;17:147-52.
3. Patel MM, Patel LJ. Design, synthesis, molecular docking, and antibacterial evaluation of some novel fluoroquinolone deriva-

- tives as potent antibacterial agent. *The Scientific World Journal* 2014;2014:1-10. Article ID:897187.
- Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharma Chem* 1962;5:1063-65.
 - Carabateas PM, Leshner GY. 1,4-Dihydro-4-oxo-7-pyridyl-3-quinolinecarboxylic acid derivatives. US Patent 3907808. 1975
 - Hawkey PM. Mechanism of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl. 1):29-35.
 - Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DTW, Cooper CS, et al. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: A cooperative drug-DNA binding model. *Biochemistry* 1989;28:3886-94.
 - Topcu Z. DNA topoisomerases as targets for anticancer drugs. *J Clin Pharm Therap* 2001;26:405-16.
 - Chu DTW, Fernandes PB. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:131-35.
 - Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.
 - Barrett JF, Gootz TD, McGuirk PR, Farrell CA, Sokolowski SA. Use of *in vitro* topoisomerase II assays for studying quinolone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1697-03.
 - Gootz TD, Barrett JF, Sutcliffe JA. Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on eucaryotic topoisomerases and related test systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:8-12.
 - Robinson MJ, Martin BA, Gootz TD, McGuirk PR, Osheroff N. Effects of novel fluoroquinolones on the catalytic activities of eukaryotic topoisomerase II: Influence of the C-8 fluorine group. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:751-56.
 - Wentland MP, Leshner GY, Reuman M, Pilling GM, Saindane MT, Perni RB, et al. Relationship of structure of bridged (2,6-dimethyl-4-pyridinyl)quinolones to mammalian topoisomerase II inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* 1993;3:1711-16.
 - Hosomi J, Asahina Y, Suzue S. Antitumor agent. WO Patent 1989012055 A1. 1989
 - Ahmed A, Daneshtalab M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *J Pharm Pharmaceutic Sci* 2012;15:52-72.
 - Advani RH, Hurwitz HI, Gordon MS, Ebbinghaus SW, Mendelson DS, Wakelee HA, et al. Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, in relapsed/refractory solid tumors: A report on two dosing schedules. *Clin Cancer Res* 2010;16:2167-75.
 - Kan JY, Hsu YL, Chen YH, Chen TC, Wang JY, Kuo PL. Gemifloxacin, a fluoroquinolone antimicrobial drug, inhibits migration and invasion of human colon cancer cells. *BioMed Res International* 2013;2013:1-11. Article ID: 159786.
 - Chen TC, Hsu YL, Tsai YC, Chang YW, Kuo PL, Chen YH. Gemifloxacin inhibits migration and invasion and induces mesenchymal-epithelial transition in human breast adenocarcinoma cells. *J Mol Med Berl* 2014;92:53-64.
 - Zhang X, Mu F, Robinson B, Wang P. Concise route to the key intermediate for divergent synthesis of C7-substituted fluoroquinolone derivatives. *Tetrahedron Lett* 2010;51:600-01.
 - Whitten J, Schwaebe M, Siddiqui-Jain A, Moran T. Preparation of substituted quinobenzoxazine analogs as antitumor agents. US Patent 200585468. 2005.
 - Whitten J, Pierre F, Schwaebe M. Quinobenzoxazine analogs binding to G quartet structure in DNA and their preparation, pharmaceutical compositions, pharmacokinetics and use for treatment of proliferative diseases. WO Patent 113509. 2006.
 - Kang DH, Kim JS, Jung MJ, Lee ES, Jahng Y, Kwon Y, et al. New insight for fluoroquinophenoxazine derivatives as possibly new potent topoisomerase I inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:1520-24.
 - Azema J, Guidetti B, Dewelle J, Calve B, Mijatovic T, Korolyov A, et al. 7-((4-Substituted)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: Synthesis and *in vitro* biological evaluation as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem* 2009;17:5396-07.
 - Parkinson G, Lee M, Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature* 2002; 417:876-80.
 - Kelland R. Overcoming the immortality of tumour cells by telomere and telomerase based cancer therapeutics - current status and future prospects. *Eur J Cancer* 2005;41:971-79.
 - Qin Y, Hurley L. Structures, folding patterns, and functions of intramolecular DNA G-quadruplexes found in eukaryotic promoter regions. *Biochimie* 2008;90:1149-71.
 - Lipunova G, Nosova E, Mokrushina G, Sidorova L, Charushin V. Antitumor activity of the fluorinated derivatives of condensed quinolines and quinazolines. *Pharma Chem J* 2000;34:19-22.
 - Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: An update. *Molecules* 2013;18:11153-97.
 - Turel I. Special issue: Practical applications of metal complexes. *Molecules* 2015;20:7951-56.
 - Singh R, Debnath A, Masram DT, Rathore D. Synthesis and biological activities of selected quinolone-metal complexes. *Res J Chem Sci* 2013;3:83-94.
 - Gruia MI, Negoita V, Vasilescu M, Panait M, Gruia I, Velescu BS, et al. Biochemical action of new complexes of ruthenium with quinolones as potential antitumor agents. *Anticancer Res* 2015;35:3371-78.
 - Turel I, Kljun J, Perdih F, Morozova E, Bakulev V, Kasyanenko N, et al. First ruthenium organometallic complex of antibacterial agent ofloxacin. Crystal structure and interactions with DNA. *Inorg Chem* 2010;49:10750-52.
 - Kljun J, Bytzeck AK, Kandioller W, Bartel C, Jakupec MA, Hartinger CG, et al. Physicochemical studies and anticancer potency of ruthenium η^6 -p-cymene complexes containing antibacterial quinolones. *Organometallics* 2011;30:2506-12.
 - Hudej R, Kljun J, Kandioller W, Repnik U, Turk B, Hartinger CG, et al. Synthesis and biological evaluation of the thionated antibacterial agent nalidixic acid and its organoruthenium(II) complex. *Organometallics* 2012;31:5867-74.
 - Kljun J, Bratsos I, Alessio E, Psomas G, Repnik U, Butinar M, et al. New uses for old drugs: Attempts to convert quinolone antibacte-

- rials into potential anticancer agents containing ruthenium. *Inorg Chem* 2013;52:9039-52.
37. Cui S-F, Peng L-P, Zhang H-Z, Rasheed S, Kumar KV, Zhou C-H. Novel hybrids of metronidazole and quinolones: Synthesis, bioactive evaluation, cytotoxicity, preliminary antimicrobial mechanism and effect of metal ions on their transportation by human serum albumin. *Eur J Med Chem* 2014;86:318-34.
 38. Stergiopoulou T, Meletiadis J, Sein T, Papaioannidou P, Tsiouris I, Roilides E, et al. Comparative pharmacodynamic interaction analysis between ciprofloxacin, moxifloxacin and levofloxacin and antifungal agents against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:343-48.
 39. Nakajima R, Kitamura A, Someya K, Tanaka M, Sato K. *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of DU-6859a, a fluoroquinolone, in combination with amphotericin B and fluconazole against pathogenic fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1517-21.
 40. Sugar AM, Liu XP, Chen RJ. Effectiveness of quinolone antibiotics in modulating the effects of antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2518-21.
 41. Shalit I, Horev-Azaria L, Fabian I, Blau H, Kariv N, Shechtman I, et al. Immunomodulatory and protective effects of moxifloxacin against *Candida albicans*-induced bronchopneumonia in mice injected with cyclophosphamide. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2442-49.
 42. Yu Z, Shi G, Sun Q, Jin H, Teng Y, Tao K, et al. Design, synthesis and *in vitro* antibacterial/antifungal evaluation of novel 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives. *Eur J Med Chem* 2009;44:4726-33.
 43. Rajasekaran N, Anbalagan M, Kumar NR, Panneerselvam P. Synthesis and antimicrobial studies of novel 7-(N-4-substituted sulfonamide) 6-fluoroquinolone derivatives. *Int J Med Chem Analysis* 2012;2:50-56.
 44. Saour KY, Atto RA. Synthesis of new levofloxacin derivatives and their biological activity. *Pharm Glob (IJCP)* 2012;3:1-5.
 45. Parolin C, Gatto B, Del Vecchio C, Pecere T, Tramontano E, Cecchetti V, et al. New antihuman immunodeficiency virus type 1 6-aminoquinolones: Mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:889-96.
 46. Tabarrini O, Stevens M, Cecchetti V, Sabatini S, Dell'Uomo M, Manfroni G, et al. Structure modifications of 6-aminoquinolones with potent anti-HIV activity. *J Med Chem* 2004;47:5567-78.
 47. Tabarrini O, Massari S, Daelemans D, Stevens M, Manfroni G, Sabatini S, et al. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J Med Chem* 2008;51:5454-58.
 48. Stevens M, Pollicita M, Pannecouque C, Verbeken E, Tabarrini O, Cecchetti V, et al. Novel *in vivo* model for the study of human immunodeficiency virus type 1 transcription inhibitors: Evaluation of new 6-desfluoroquinolone derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1407-13.
 49. Richter SN, Gatto B, Tabarrini O, Fravolini A, Palumbo M. Antiviral 6-amino-quinolones: Molecular basis for potency and selectivity. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:4247-51.
 50. He QQ, Gu SX, Liu J, Wu HQ, Zhang X, Yang LM, et al. Structural modifications of quinolone-3-carboxylic acids with anti-HIV activity. *Bioorg Med Chem* 2011;19:5039-45.
 51. He QQ, Zhang X, Wu HQ, Gu SX, Ma XD, Yang LM, et al. Synthesis and biological evaluation of HQCAs with aryl or benzyl substituents on N-1 position as potential HIV-1 integrase inhibitor. *Bioorg Med Chem* 2011;19:5553-58.
 52. He QQ, Zhang X, Yang L-M, Zheng Y-T, Chen F. Synthesis and biological evaluation of 5-fluoroquinolone-3-carboxylic acids as potential HIV-1 integrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:671-76.
 53. Baba M, Okamoto M, Makino M, Kimura Y, Ikeuchi T, Sakaguchi T, et al. Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription by piperazinylquinoline derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1250-55.
 54. Daelemans D, Vandamme AM, De Clercq E. Human immunodeficiency virus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy. *Antiviral Chem Chemother* 1999;10:1-14.
 55. Dayam R, Al-Mawsawi LQ, Zawahir Z, Witvrouw M, Debyser Z, Neamati N. Quinolone 3-carboxylic acid pharmacophore: Design of second generation HIV-1 integrase inhibitors. *J Med Chem* 2008;51:1136-44.
 56. Rönn R, Sandström A. New developments in the discovery of agents to treat hepatitis C. *Curr Top Med Chem* 2008;8:533-62.
 57. Kumar DV, Rai R, Brameld KA, Somoza JR, Rajagopalan R, Janc JW, et al. Quinolones as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:82-87.
 58. Kneteman NM, Howe AYM, Gao T, Lewis J, Pevear D, Lund G, et al. HCV796: A selective nonstructural protein 5B polymerase inhibitor with potent anti-hepatitis C virus activity *in vitro*, in mice with chimeric human livers, and in humans infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;49:745-52.
 59. Koev G, Dekhtyar T, Han L, Yan P, Ng TI, Lin CT, et al. Antiviral interactions of an HCV polymerase inhibitor with an HCV protease inhibitor or interferon *in vitro*. *Antiviral Res* 2007;73:78-83.
 60. Barreca ML, Ferro S, Rao A, Luca LD, Zappala M, Monforte AM, et al. Pharmacophore-based design of HIV-1 integrase strand-transfer inhibitors. *J Med Chem* 2005;48:7084-88.
 61. Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006;49:1506-08.
 62. Kumar DV, Rai R, Brameld KA, Riggs J, Somoza JR, Rajagopalan R, et al. 3-Heterocyclyl quinolone inhibitors of the HCV NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:300-04.
 63. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13040-43.
 64. Hazuda DJ, Anthony NJ, Gomez RP, Jolly SM, Wai JS, Zhuang L, et al. A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11233-38.
 65. Zhuang L, Wai JS, Embrey MW, Fisher TE, Egbertson MS, Payne LS,

et al. Design and synthesis of 8-hydroxy-[1,6]naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells. *J Med Chem* 2003;46:453-56.

66. Hazuda DJ, Young SD, Guare JP, Anthony NJ, Gomez RP, Wai JS, et al. Integrase inhibitors and cellular immunity suppress retroviral replication in rhesus macaques. *Science* 2004;305:528-32.

Original

Nazaret Cobos-Trigueros¹
Yuliya Zboromyrska²
Laura Morata¹
Izaskun Alejo²
Cristina De La Calle¹
Andrea Vergara²
Celia Cardozo¹
Maria P. Arcas¹
Alex Soriano¹
Francesc Marco²
Josep Mensa¹
Manel Almela²
Jose A. Martinez¹

Time-to-positivity, type of culture media and oxidase test performed on positive blood culture vials to predict *Pseudomonas aeruginosa* in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona University, Barcelona, Spain.

²Department of Clinical Microbiology, Hospital Clinic, Barcelona University, Barcelona, Spain.

ABSTRACT

Introduction. The aim of this study was to determine the usefulness of oxidase test and time-to-positivity (TTP) in aerobic and anaerobic blood culture vials to detect the presence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with Gram-negative bacilli (GNB) bacteraemia.

Material and methods. TTP was recorded for each aerobic and anaerobic blood culture vial of monomicrobial bacteraemia due to GNB. Oxidase test was performed in a pellet of the centrifuged content of the positive blood culture. An algorithm was developed in order to perform the oxidase test efficiently taking into account TTP and type of vial.

Results. A total of 341 episodes of GNB bacteraemia were analysed. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the oxidase test performed on positive vials with GNB to predict *P. aeruginosa* were 95%, 99%, 91%, and 99%, respectively. When growth was first or exclusively detected in anaerobic vials, *P. aeruginosa* was never identified hence the performance of the oxidase test could be avoided. When growth was only or first detected in aerobic vials, a TTP \geq 8h predicted *P. aeruginosa* in 37% or cases (63 of 169), therefore oxidase test is highly recommended.

Conclusions. Oxidase test performed onto positive blood culture vials previously selected by TTP and type of vials is an easy and inexpensive way to predict *P. aeruginosa*. In most cases, this can lead to optimization of treatment in less than 24 hours.

Keywords: Time to blood culture positivity, culture media, bloodstream infection, *Pseudomonas aeruginosa*, oxidase test.

Correspondence:
Nazaret Cobos-Trigueros.
Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic. Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain.
Tel: +34-932275430. Fax: +34-934514438.
E-mail: fncobos@clinic.ub.es.

Tiempo de positividad, tipo de medio de cultivo y prueba de oxidasa realizada en viales de hemocultivo positivos para predecir *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue determinar la utilidad de la prueba de oxidasa y del tiempo de positividad del hemocultivo (TPH) para detectar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos (BGN).

Material y métodos. Se registró el TPH de cada vial aerobio y anaerobio en todos los episodios de bacteriemia monomicrobiana por BGN. La prueba de oxidasa se realizó sobre el contenido centrifugado del hemocultivo positivo. Se diseñó un algoritmo para optimizar la realización de la prueba de oxidasa según el TPH y el tipo de vial.

Resultados. Se analizaron 341 episodios de bacteriemia por BGN. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de oxidasa para predecir *P. aeruginosa* fueron del 95%, 99%, 91% y 99%, respectivamente. Cuando el crecimiento se detectó primero o exclusivamente en viales anaerobios, nunca se identificó *P. aeruginosa* pudiendo evitar la realización de la prueba de oxidasa. Cuando el crecimiento se detectó antes o exclusivamente en viales aerobios un TPH \geq 8h predijo la presencia de *P. aeruginosa* en el 37% de los casos (63 de 169), por lo que es recomendable la realización de la prueba de oxidasa.

Conclusiones. La prueba de oxidasa realizada a viales de hemocultivos positivos previamente seleccionados por el TPH y el tipo de medio es una forma fácil y económica de predecir *P. aeruginosa*. En la mayoría de los casos, esto puede contribuir a la optimización del tratamiento antibiótico en menos de 24h.

Palabras clave: Tiempo de positividad del hemocultivo, medio de cultivo, bacteriemia, *Pseudomonas aeruginosa*, prueba de oxidasa.

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa is the most prevalent Gram-negative oxidase-positive bacilli involved in hospital acquired infections, it requires specific management due to drug resistance and in bacteremic patients has a higher mortality when compared with other Gram-negative bacilli (GNB)¹. Prognosis can still be improved in patients with severe sepsis due to GNB who receive inappropriate empirical treatment if therapy is switched to an appropriate one within 48 h of having their cultures drawn². Therefore, the immediate identification of the microorganism in a positive blood culture vial may be of vital importance³.

Kovac's oxidase test has been used for decades to identify GNB that produce the enzyme cytochrome oxidase. The procedure consists of rubbing a colony of the organism on a filter paper saturated with oxidase reagent (tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride) which in 10 seconds becomes dark blue if the production of the enzyme is present⁴. On the other hand, GNB time to positivity (TTP), as provided by automatic blood culture processing machines, has been reported to be useful to disclose the kind of microorganism involved⁵⁻⁷, the presence of resistance⁸, endovascular origin^{5,9-11} and prognosis of bacteraemia^{5,6,12-17}. Furthermore, Defrance et al., described an algorithm to differentiate Enterobacteriaceae, strict anaerobes and *P. aeruginosa* in positive blood cultures integrating information of type of vials and TTP⁷.

The aim of the present study was to assess the diagnostic accuracy of the oxidase test performed on GNB positive blood cultures and, in order to avoid laboratory overload, to propose an algorithm of application of the test depending on TTP and type of vial where growth is first detected in patients with GNB monomicrobial bacteraemia.

MATERIAL AND METHODS

From January to December 2011 the Microbiology Laboratory recorded TTP and type of vial and performed the oxidase test in all blood cultures vials positive for GNB obtained at a 700-bed university hospital in Barcelona, Spain. Blood cultures were processed by the BACTEC 9240 system (Becton-Dickinson, MD, USA). Vials with or without resins were used (BACTEC Plus Aerobic/F and BACTEC Plus Anaerobic/F or BACTEC Standard 10 Aerobic/F and BACTEC Lytic /10 Anaerobic/F). Polymicrobial blood cultures were excluded. TTP was defined as the length of time from the beginning of culture incubation to the detection of bacterial growth by the automatic system. For the purpose of the study, the shortest time registered in any positive vial was considered. If a patient had persistent bacteraemia,

only the first positive sets of blood cultures were taken into account. To perform the oxidase test 10 mL of blood-broth mixture from the first positive vial of each patient were centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes. Then 2 mL of the supernatant were centrifuged at 13000 rpm for 1 minute and the oxidase test was performed on a pellet using Oxidase Reagent test (Biomérieux, France). In order to rule out non-specific reactions, the oxidase test was also performed in forty negative blood culture vials. The GNB were subcultured onto MacConkey and blood agar plates and identified by the Phoenix System (Becton-Dickinson MD, USA) and matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Bremen, Germany).

Medians and interquartile ranges (IQ) were calculated

Table 1 Results of the oxidase test performed onto positive blood cultures^a.

Specie	Number of isolates	Number of positive oxidase tests
Oxidase-positive species		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66	63
<i>Pseudomonas nitroreducens</i>	2	2
<i>Brevundimonas</i> spp.	1	1
<i>Achromobacter</i> spp.	5	3
<i>Aeromonas sobria</i>	2	0
<i>Vibrio alginolyticus</i>	1	1
Oxidase-negative species		
<i>Escherichia coli</i>	154	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0
<i>Pantoea agglomerans</i>	2	0
<i>Proteus mirabilis</i>	9	0
<i>Serratia marcescens</i>	9	0
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	6	0
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0
<i>Morganella morganii</i>	3	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	2	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0

^aPerformance characteristics of the oxidase test for oxidase producers GNB: Se 90%, E 100%, PPV 100%, NPV 97%. Performance characteristics of the oxidase test for *P. aeruginosa*: Se 95% E 99%, PPV 91 %, NPV 99%.

for TTP and pairwise comparisons between GNB groups (glucose-fermenters, non-glucose-fermenters and strict anaerobes) were performed with non-parametric Mann-Whitney test. Proportions were compared by the chi-square or Fisher's exact test. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for the oxidase test to predict oxidase-positive species as well as *P. aeruginosa*. Statistical analysis was done using the SPSS statistical package for Windows (version 20.0; Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 341 episodes of Gram-negative monomicrobial bacteraemia were analysed.

Results of the oxidase test performed onto positive blood cultures are shown in table 1. All oxidase-negative species as well as all the negative blood cultures used as controls were negative in the direct oxidase test. Among oxidase producers, 3 of 66 (4.5%) *P. aeruginosa*, 2 of 5 (40%) *Achromobacter* spp. and 2 of 2 *Aeromonas sobria* yielded a negative oxidase test, so the performance characteristics were: 90% Se, 100% Sp, 100% PPV and 97% NPV. On the other hand, the performance characteristics of the test to predict *P. aeruginosa* from a blood culture positive for GNB were: 95% Se, 99% E, 91% VPP and 99% VPN.

The prevalence and TTP of the different species are shown in table 2. The median (IQR) TTP for all isolates was 10.7 (8.5-14.7) h. Median (IQR) TTP of glucose-fermenters [9.9 (8.1-12.3) h] was significantly shorter than that of non-glucose-fermenters and strict anaerobes [15.4 (12.4-19.4) h, $p < 0.001$].

Growth detection according to the type of vials for each group is shown in table 3. All non-fermenters were detected earlier or exclusively in aerobic vials, but only 113 (44%) of glucose-fermenters met this criterion ($p < 0.0001$).

When the GNB was detected exclusively in anaerobic vials, a TTP lower than 19 h ruled out the presence of strict anaerobes. When growth was only or first detected in aerobic vials, a TTP ≥ 8 h predicted *P. aeruginosa* in 37% of cases (63 of 169), while a TTP lower than 8 h had a predictive value of 11% (3/28).

DISCUSSION

The main finding of the present study is that the oxidase test performed onto a positive blood culture has a 90% Se, 100% Sp, 100% PPV and 97% to predict an oxidase producer GNB. In order to obtain these results, two centrifugations, as described in methods section, were needed to separate the bacteria from the other components of the blood culture and avoid false positive cases that may occur when the test is performed on the unprocessed content of the vial. The whole procedure takes around ten minutes. The present study confirms what Sepúlveda et al. reported in 1990 about that a positive oxidase test plus β -glucuronidase, β -xylosidase and indole negative tests performed onto the filtrated content of positive

Table 2 Prevalence and time to positivity of each specie and group of Gram-negative bacilli.

Microorganism	N (%)	Median in hours (IQR)
Glucose-fermenters	254 (74)	9.9 (8.1-12.3)
<i>Escherichia coli</i>	154	9.9 (8.3-12.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	8.5 (7.2-11.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40	9.6 (6.6-11.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	6	10.2 (7.6-18.5)
<i>Citrobacter koseri</i>	2	11.9 (9.2-11.9)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	6.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	10.9 (9.5-14)
<i>Morganella morganii</i>	3	9 (6.1-9)
<i>Proteus mirabilis</i>	9	10.5 (8.1-13.2)
<i>Pantoea agglomerans</i>	2	4.9 (4.7-4-9)
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	20
<i>Serratia marscecens</i>	9	14.2 (11.9-29)
<i>Salmonella typhimurium</i>	2	12 (11.2-12)
<i>Aeromona sobria</i>	2	6.2 (6-6.2)
<i>Vibrio alginolyticus</i>	1	6.3
Non-glucose-fermenters	84 (25)	15.3 (12.3-18.9)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	5	23.6 (20.8-31.2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	16 (12.9-20.3)
<i>Brevundimonas</i> spp.	1	58.1
<i>Pseudomonas nitroreducens</i>	2	14.7 (5.3-14.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66	14.7 (12.2-16.6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	21.1 (10.8-21.1)
Strict anaerobes	3 (1)	21 (19.1-21)
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	20 (19-20)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	29.6
Total	341	10.7 (8.5-14.7)

blood culture vials were highly predictive of *P. aeruginosa*¹⁸.

Another finding in this study was that TTP of glucose-fermenters is shorter than that of non-glucose-fermenters and strict anaerobes, which is consistent with previous reports⁵⁻⁷. Since the system used was the same in the three studies (BACTEC 9240), the absolute values of median TTP for each group were practically the same. Furthermore, in Defrance et al report⁷, as in ours, all *P. aeruginosa* were detected earlier or only in aerobic flasks. However, when a higher number (n=693) of *P. aeruginosa* bacteraemia were analysed in our centre, one percent of these were detected only in anaerobic flasks and 7% were detected earlier in anaerobic than in aerobic vials (data not shown). A possible explanation may be that some air could have been accidentally introduced when filling the anaerobic blood culture vial changing the atmosphere to an aerobic one.

Table 3 Performance of aerobic, anaerobic or both types of vials for the different groups of Gram-negative bacilli included in the study.

Gram-negative bacilli	N	Growth detection in anaerobic vial only	Growth detection in aerobic vial only	Growth detection in anaerobic and aerobic vials	Growth detection only or earlier in aerobic vials
Glucose-fermenters	254	32 (12%)	35 (14%)	187 (74%)	113 (44%)
Non-glucose-fermenters	84	0	78 (93%)	6 (7%)	84 (100%)
<i>P. aeruginosa</i>	66	0	60 (91%)	6 (9%)	66 (100%)
Strict anaerobes	3	3 (100%)	0	0	0
TOTAL	341	35 (10%)	113 (33%)	193 (57%)	197 (58%)

could be reserved for high-risk patients (figure 1). In any case, the test is fast and inexpensive and can be a useful tool to guide and promptly adjust the treatment for GNB bacteraemia in settings with limited resources where polymerase chain reaction or MALDI-TOF techniques may not be available¹⁹.

The main limitation of this study is the relative low number of GNB bacteraemia included. A higher number of episodes should be analysed in order to determine more accurately the test performance for non-*P. aeruginosa* oxidase producers.

In conclusion, the oxidase test has an excellent sensitivity and specificity to identify *P. aeruginosa* when performed on positive blood culture vials. A positive test rules out the presence of a glucose-fermenter GNB while a negative test practically discards *P. aeruginosa*. In order to minimize laboratory overwork, TTP and type of flask may be useful to decide when to perform the oxidase test. However, the clinical impact of including this test in the lab routine should be evaluated in future studies

ACKNOWLEDGMENTS

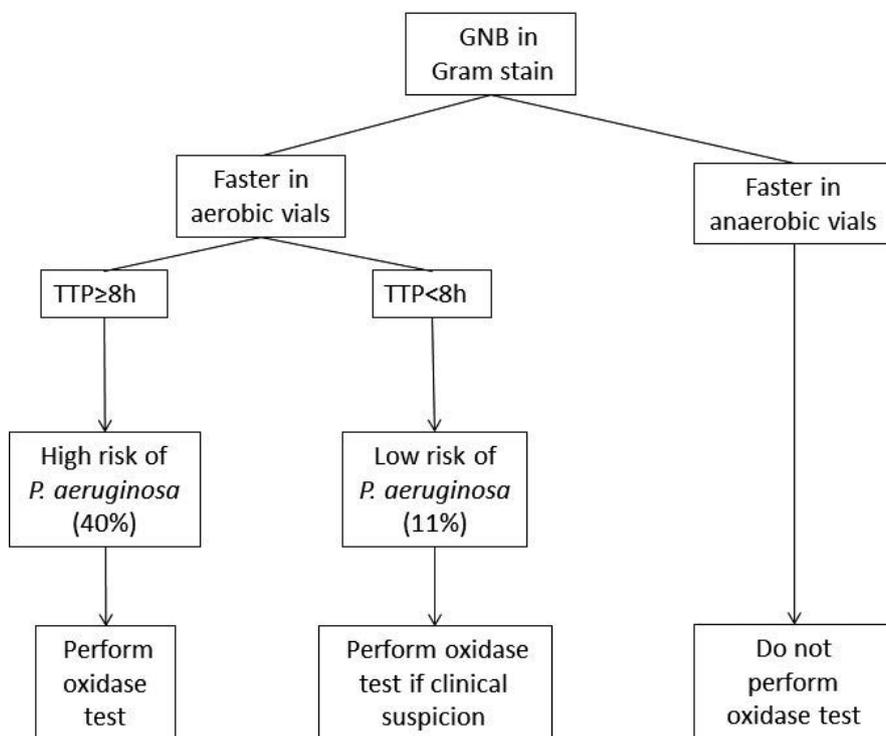
This work was supported in part by Fundación Privada Máximo Soriano Jiménez.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with Gram-negative bacteremia. *J Hosp Med* 2011; 6: 405–10.
2. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:

**Figure 1** Algorithm showing when to perform direct oxidase test depending on the type of flask on growth is first detected and time-to-positivity.

The fact that *P. aeruginosa* may grow earlier or exclusively in anaerobic vials should be taken into account before considering de-escalation of an empirical treatment in severely ill or patients with high risk of *P. aeruginosa* infection.

In order to avoid unnecessary overloading of the laboratory, we recommend not performing the oxidase test when growth detection happens solely or earlier in anaerobic vials. In this manner 42% of tests will be spared. On the other hand, when growth is detected earlier or only in aerobic vials, we suggest to do always the test when the TTP is higher or equal to 8 h since the probability of *P. aeruginosa* is almost 40%, while in less than 8 h, where prevalence is low (11%), the test

- 1742–8.
3. Barenfanger J, Graham DR, Kolluri L, Sangwan G, Lawhorn J, Drake CA, et al. Decreased mortality associated with prompt gram staining of blood cultures. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 870–6.
 4. Kovacs N. Identification of *Pseudomonas pyocyanea* by the oxidase reaction. *Nature* 1956; 178: 703.
 5. Martínez JA, Pozo L, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Microbial and clinical determinants of time-to-positivity in patients with bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 709–16.
 6. Palmer HR, Palavecino EL, Johnson JW, Ohl CA, Williamson JC. Clinical and microbiological implications of time-to-positivity of blood cultures in patients with Gram-negative bacilli bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 955–9.
 7. Defrance G, Birgand G, Ruppé E, Billard M, Ruimy R, Bonnal C, et al. Time-to-positivity-based discrimination between *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and strictly anaerobic Gram-negative bacilli in aerobic and anaerobic blood culture vials. *J Microbiol Methods* 2013; 93: 77–9.
 8. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Cheng A, Lee YC, Huang YT, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of drug resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia. *J Infect* 2011; 63: 96–8.
 9. Bouza E, Eworo A, Fernández Cruz A, Reigadas E, Rodríguez-Créixems M, Muñoz P. Catheter-related bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2013; 85: 316–20.
 10. Huang L, Sun L, Yan Y. Time to positivity of blood culture is predictive for nosocomial infection and infectious endocarditis instead of other clinical characteristics and prognosis in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection. *J Infect* 2014; 68: 198–200.
 11. Lin HW, Hsu HS, Huang YT, Yang CJ, Hsu MS, Liao CH. Time to positivity in blood cultures of adults with nontyphoidal *Salmonella* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2016; 49: 417–23.
 12. Peralta G, Roiz MP, Sánchez MB, Garrido JC, Ceballos B, Rodríguez-Lera MJ, et al. Time-to-positivity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1077–82.
 13. Willmann M, Kuebart I, Vogel W, Flesch I, Markert U, Marschal M, et al. Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *J Infect* 2013; 67: 416–23.
 14. Liao CH, Lai CC, Hsu MS, Huang YT, Chu FY, Hsu HS, et al. Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1119–25.
 15. Martínez JA, Soto S, Fabrega A, Almela M, Mensa J, Soriano A, et al. Relationship of phylogenetic background, biofilm production, and time to detection of growth in blood culture vials with clinical variables and prognosis associated with *Escherichia coli* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1468–74.
 16. Bo SN, Bo J, Ning YZ, Zhao Y, Lu XL, Yang JY, et al. Relationship between time to positivity of blood culture with clinical characteristics and hospital mortality in patients with *Escherichia coli* bacteremia. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 330–4.
 17. Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-Cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2191–5.
 18. Sepúlveda JL, Stager CE, Davis JR. Rapid presumptive identification of gram-negative rods directly from blood cultures by simple enzymatic tests. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 177–81.
 19. Kazmi M, Khan A, Kazmi SU. Development of rapid phenotypic system for the identification of Gram-negative oxidase-positive bacilli in resource-limited settings. *J Biosci* 2013; 38: 329–37.

Juan Antonio Del-Moral-Luque¹
Enrique Colás-Ruiz²
Pablo Gil-Yonte²
José María Fernández-Cebrián²
María Concepción Villar-del-Campo³
Alberto Delgado-Iribarren⁴
José Francisco Valverde-Cánovas⁴
Gil Rodríguez-Caravaca^{1,5}

Evaluación de la adecuación de la profilaxis antibiótica en la cirugía de recto

¹Unidad de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

²Unidad de Cirugía General. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

³Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

⁴Unidad de Microbiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

⁵Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid.

RESUMEN

Introducción. La profilaxis antibiótica es la herramienta más adecuada para la prevención de la infección de localización quirúrgica (ILQ), por lo que es esencial la elaboración de protocolos y valoración de su seguimiento. En este estudio se evaluó el cumplimiento del protocolo de profilaxis antibiótica en la cirugía de recto y el efecto de su adecuación en cuanto a la prevención de la ILQ.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohortes prospectivo, desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2015. Se evaluó el grado de cumplimiento de la profilaxis antibiótica y sus causas de incumplimiento en cirugía rectal. Se estudió la incidencia de ILQ tras un período máximo de 30 días de incubación. Para evaluar el efecto del incumplimiento de la profilaxis sobre la ILQ se utilizó el riesgo relativo (RR) ajustado mediante un modelo de regresión logística.

Resultados. El estudio incluyó un total de 244 pacientes. Se infectaron 20 pacientes, con una incidencia acumulada de ILQ del 8,2% (IC_{95%}: 4,8-11,6). La profilaxis antibiótica estaba indicada en la totalidad de pacientes y se administró en el 98% de los casos, con un cumplimiento general del protocolo del 92,5%. La causa principal de incumplimiento fue la elección del antibiótico 55,6% (n=10). El efecto de la inadecuación de la profilaxis sobre la incidencia de infección fue de RR=0,58; IC_{95%} 0,10-4,10 (p>0,05).

Conclusiones. El cumplimiento de la profilaxis antibiótica fue muy elevado. No se halló relación entre la adecuación de la profilaxis y la incidencia de infección de localización quirúrgica en cirugía de recto.

Palabras clave: Infección de herida quirúrgica, profilaxis antibiótica, cirugía de recto, vigilancia epidemiológica, estudio de cohortes.

Assessment of antibiotic prophylaxis adequacy in rectal surgery

ABSTRACT

Introduction. Antibiotic prophylaxis is the most suitable tool for preventing surgical site infection (SSI), so the development of guidelines and assessment of its monitoring is essential. In this study protocol compliance of antibiotic prophylaxis in rectal surgery and the effect of its adequacy in terms of prevention of SSI was assessed.

Material and methods. Prospective cohort study was conducted from 1 January 2009 to 30 December 2015. The degree of compliance with antibiotic prophylaxis and causes of non-compliance in rectal surgery was evaluated. The incidence of SSI was studied after a maximum period of 30 days of incubation. To assess the effect of prophylaxis non-compliance on SSI the relative risk (RR) adjusted with the aid of a logistic regression model was used.

Results. The study covered a total of 244 patients. The patients infected reached 20 cases with a SSI cumulative incidence of 8.2% (CI_{95%}: 4.8-11.6). Antibiotic prophylaxis was indicated in all patients and was administered in 98% of cases, with an overall protocol compliance 92.5%. The principal cause of non-compliance was the choice of antibiotic 55.6% (n=10). The effect of inadequacy of antibiotic prophylaxis on surgical infection was RR=0.58, CI_{95%}: 0.10-4.10 (P>0.05).

Conclusions. Compliance with antibiotic prophylaxis was high. No relationship between the adequacy of prophylaxis and incidence of surgical site infection in rectal surgery was found.

Keywords: Surgical wound infection, antibiotic prophylaxis, rectal surgery, epidemiological surveillance, cohort study.

Correspondencia:
Gil Rodríguez Caravaca
Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, C/ Budapest 1,
28922 Alcorcón (Madrid) Spain
Tel.: +34 91 6219281 - Fax: +34 91 62199830
E-mail: grodriguez@fhalcorcon.es

INTRODUCCIÓN

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que entre un 5% y un 10% de los pacientes que ingresan en un hospital de agudos en un país desarrollado van a adquirir una o más infecciones por el hecho de ingresar. Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son la complicación más frecuente durante el ingreso y se considera que podrían prevenirse un tercio o más de dichas infecciones mediante distintas estrategias de vigilancia y control desarrolladas en los últimos años, que han demostrado ser eficaces y costo-efectivas¹.

La infección de localización quirúrgica (ILQ) es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o en los tejidos de su vecindad. Las infecciones de localización quirúrgica aumentan el riesgo y gravedad de los pacientes, que con frecuencia requieren reintervenciones y reintegros, pudiendo incrementar la estancia media hospitalaria de 10 a 20 días, con el consiguiente aumento extra de los costes de hospitalización entre 2.800 y 5.000 euros por caso^{2,3}.

La etiología de la ILQ depende de interacciones complejas entre los factores del huésped, la contaminación bacteriana intraoperatoria y las medidas realizadas para evitarla^{4,5}. La infección en cirugía rectal suele ser polimicrobiana debido a la gran cantidad de microorganismos presentes en el contenido fecal. Además en los últimos años ha habido un incremento de microorganismos resistentes lo que provoca una mayor morbilidad asociada⁶.

Una de las estrategias de probada eficacia para la prevención y control de la ILQ es el uso de la profilaxis con antibióticos⁷, estimándose que disminuye las infecciones entre un 47% y un 56%⁸. El objetivo principal de la profilaxis antibiótica es alcanzar niveles altos de concentración del fármaco en el tejido durante la cirugía y las horas inmediatamente posteriores al cierre de la incisión. Si el antibiótico utilizado es suficientemente activo contra los microorganismos potencialmente contaminantes y se consiguen niveles de fármaco elevados durante todo el procedimiento quirúrgico la profilaxis, generalmente, será eficaz⁹.

Nuestro centro cuenta con un protocolo de administración de profilaxis antibiótica (tabla 1) en consonancia con las directrices revisadas en la literatura. El objetivo de este estudio ha sido la evaluación del cumplimiento de dicho protocolo en pacientes intervenidos por cirugía rectal y el efecto de su adecuación en la incidencia de ILQ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la adecuación de la profilaxis antibiótica al protocolo en la cirugía de recto y el efecto de su inadecuación en la incidencia de ILQ. La evaluación se realizó en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) y se llevó a cabo por los Servicios de Microbiología, Cirugía General y del Aparato Digestivo y de Medicina Preventiva. Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía de recto desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2015.

Se hizo un cálculo del tamaño muestral según un nivel de confianza del 90%, una potencia del 80%, una incidencia esperada de ILQ del 10% en el grupo con profilaxis adecuada y del 25% en el grupo con profilaxis inadecuada, una razón cumplimiento/no cumplimiento de 3 y unas pérdidas durante el seguimiento del 1%, con lo que se estimó necesario estudiar a 221 pacientes. Se consideraron los criterios de ILQ de los CDC y se diferenció la localización de la infección en superficial, profunda y de órgano-espacio¹⁰. Se obtuvo la aprobación del comité de ética e investigación clínica y de la comisión de investigación del HUFA para llevar a cabo el estudio.

El proceso de recogida y registro de datos corrió a cargo del personal de la Unidad de Medicina Preventiva, tanto facultativos como personal de enfermería, quienes tuvieron en cuenta la información procedente de la historia clínica electrónica y de los cultivos microbiológicos. El diagnóstico clínico de ILQ siempre se estableció por parte de un médico preventivista y un cirujano. La identificación de los microorganismos responsables de las infecciones se hizo con el analizador MicroScan Walkaway (Siemens®).

Se ha utilizado para el registro, gestión y análisis de datos el programa Indicadores Clínicos de Mejora Continua de la Calidad (INCLIMECC). La vigilancia de la ILQ se prolongó hasta 30 días después de la cirugía y durante el ingreso los pacientes se evaluaron diariamente. Tras el alta se realizó un seguimiento activo de los pacientes revisando su historia clínica electrónica para ver la evolución y la consulta de los mismos en atención primaria, consultas externas o urgencias.

Se analizaron las características sociodemográficas de los pacientes, la administración o no de profilaxis antibiótica, adecuación de la profilaxis (inicio, elección, vía, dosis, duración) al protocolo del hospital, presencia/ausencia de ILQ, los microorganismos responsables de la infección y la comorbilidad (insuficiencia renal, diabetes mellitus, neo-

Tabla 1 Protocolo de profilaxis antibiótica en cirugía de recto.

Profilaxis	Antibiótico	Dosis	Vía	Tiempo de administración
Estándar	Amoxicilina-clavulánico	2 g	Intravenosa	30-60 minutos previos a la cirugía
Pacientes alérgicos	Metronidazol + Gentamicina	500 mg 3-5 mg/kg	Intravenosa	30-60 minutos previos a la cirugía

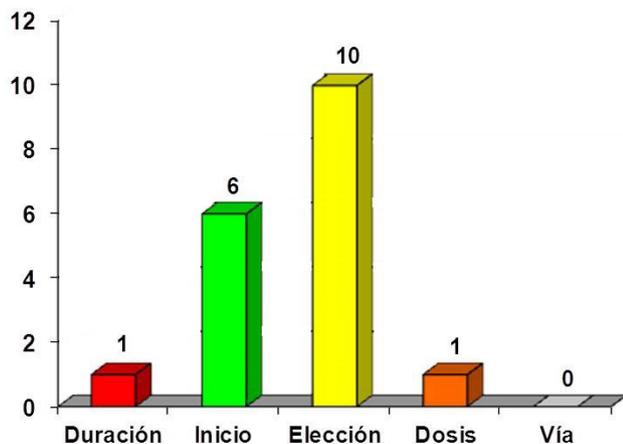


Figura 1 Causas de incumplimiento del protocolo de profilaxis antibiótica (n=18).

Tabla 2 Adecuación a los diversos criterios de la profilaxis antibiótica (n=239).

Criterio	Cumplimiento (n)	Incumplimiento (n)	Adecuación (%)
Duración	238	1	99,6
Inicio	233	6	97,5
Elección*	229	10	95,8
Dosis	238	1	99,6
Vía	239	0	100
Todos	221	18	92,5

* 7 pacientes recibieron profilaxis con cefazolina, 2 con imipenem y 1 con vancomicina.

plasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y neutropenia).

Las variables cualitativas se han descrito con su distribución de frecuencias y se han comparado con la prueba χ^2 de Pearson o con la prueba exacta de Fisher en caso de no cumplirse sus criterios de aplicación. Las variables cuantitativas se han descrito con la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartil (RIQ) si no seguían leyes normales y se han comparado con la prueba t de Student cuando los datos seguían una distribución normal, o con la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario. Las variables cuantitativas con más de dos categorías se han comparado con el análisis de la varianza (ANOVA) y cuando no se cumplían las condiciones de aplicación se usó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Se ha evaluado la incidencia de ILQ con el Riesgo Relativo (RR) ajustado con un modelo de regresión logística. El análisis estadístico se ha hecho con el programa estadístico SPSS v.20. Se han considerado diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$ y todas las estimaciones se han descrito con su intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 244 pacientes en el estudio, 154 hombres (63,1%) y 90 mujeres (36,9%). La edad media fue de 66,9 años para la población de estudio general (DE=13,2); 68,3 años (DE=11,7) para los hombres y 64,4 años para las mujeres (DE=15,1) ($p < 0,05$). La duración media de la intervención fue de 195,4 minutos (DE=99,2). La mediana de la estancia hospitalaria de los pacientes sin infección fue de 9 días (RIQ=8-14) y de 21,5 días (RIQ=14,3-33,8) la de los pacientes con infección de localización quirúrgica ($p < 0,05$).

La administración de profilaxis antibiótica estaba indicada en todos los pacientes estudiados. La profilaxis se administró a 239 pacientes, con un grado de cumplimiento del protocolo del 98% y no pudo ser documentada en 5 de los pacientes (2%). La adecuación al protocolo, teniendo todos los criterios en cuenta, fue del 92,5%. La tabla 2 muestra los porcentajes y el número total de pacientes que cumplieron el protocolo para cada criterio estudiado. La causa más frecuente de falta de cumplimiento fue la elección del antibiótico, lo que sucedió en 10 de los pacientes (55,6%), seguida del inicio de la profilaxis con un 33,3% (6 pacientes) (figura 1).

Se infectaron 20 pacientes con una incidencia global de ILQ al término del periodo de seguimiento del 8,2% (IC_{95%}: 4,8-11,6). Según el grado de profundidad tuvimos un 80% de infecciones superficiales, un 10% de infecciones profundas y un 10% de infecciones de órgano-espacio. Los microorganismos más frecuentes implicados en las infecciones quirúrgicas fueron *Escherichia coli* (45% de los pacientes con infección), *Enterococcus faecalis* (20%) y *Klebsiella pneumoniae* (20%). El 40% de los pacientes con ILQ tuvieron infecciones polimicrobianas. Los microorganismos productores de las infecciones se pueden observar en la figura 2.

No se encontró relación entre la inadecuación de la profilaxis antibiótica y la incidencia de infección de localización quirúrgica (RR=0,58; IC_{95%}: 0,10-4,10) ($p > 0,05$). La obesidad fue el único factor de riesgo de comorbilidad relacionado con la infección de localización quirúrgica (RR=3,82; IC_{95%}: 1,24-11,7). El resto de comorbilidades no tuvieron relación con la infección.

DISCUSIÓN

A pesar de las mejoras de las técnicas quirúrgicas surgidas en los últimos años, las infecciones de localización quirúrgica continúan siendo una complicación frecuente. Dentro de este tipo de infección, la tasa más alta la presenta la cirugía colorrectal^{11,12} y dependiendo de las series se pueden observar cifras de infección de la herida quirúrgica de hasta el 26% de los pacientes operados¹³.

En nuestro estudio, la incidencia de ILQ en cirugía rectal ha sido del 8,2% (n=20). Dichas cifras son inferiores a las publicadas por estudios internacionales¹⁴⁻¹⁶, a las tasas nacionales¹⁷ y a las de la Comunidad de Madrid¹⁸.

La profilaxis antibiótica tiene como objetivo disminuir la

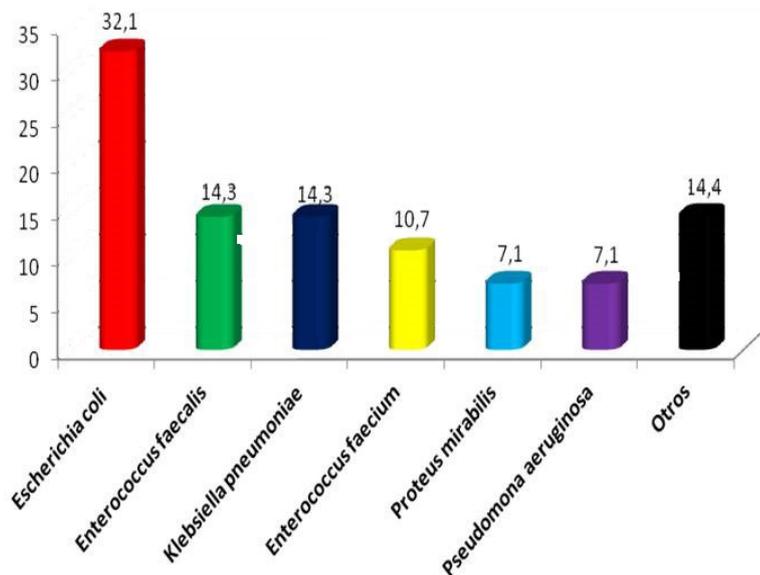


Figura 2 Etiología de las infecciones de localización quirúrgica (n=20).

incidencia de infección y la elección del fármaco se debe hacer según el espectro de microorganismos más frecuentes en cada localización y se debe optar siempre por el bactericida más seguro, económico y con menos probabilidad de favorecer la aparición de resistencias¹⁹. La administración profiláctica de antibióticos es una medida de eficacia probada para prevenir y reducir la frecuencia de las infecciones del sitio quirúrgico⁷. Una revisión Cochrane de 182 ensayos clínicos controlados y más de 30.000 pacientes, apoya el uso rutinario de profilaxis antibiótica en todos los pacientes sometidos a cirugía colorrectal²⁰⁻²². En este estudio se evaluó la administración de la profilaxis antibiótica en los pacientes intervenidos de cirugía de recto y el grado de cumplimiento del protocolo en nuestro centro. El cumplimiento de dicho protocolo en el HUFA fue del 98%, una cifra tan alta no se encontró en la bibliografía consultada²³.

En el HUFA, la administración de profilaxis antibiótica está protocolizada para realizarse entre 30 y 60 minutos antes de la incisión quirúrgica, puesto que se ha demostrado que la administración del antibiótico profiláctico de 30 a 60 minutos antes de dicha incisión disminuye la ILQ con nivel de evidencia I¹⁴. Un uso prolongado de antibioterapia no solo no aporta beneficios sino que aumenta el riesgo de desarrollo de resistencias²². En nuestro estudio no se ha demostrado asociación entre inadecuación de la profilaxis y mayor riesgo de ILQ, lo que coincide con estudios anteriores de este equipo de trabajo²⁴. Este hecho probablemente sea debido al tamaño muestral, la baja tasa de ILQ encontrada y el alto cumplimiento de quimioprofilaxis perioperatoria²⁵. Sí hubo relación entre la obesidad y la incidencia de infección de localización quirúrgica (RR=3,82; IC_{95%}: 1,24-11,7) como ocurre en muchos otros estudios^{26,27}.

Los patógenos implicados en la mayoría de las infeccio-

nes de herida quirúrgica en este tipo de cirugía proceden de la flora endógena del paciente, de la piel, las membranas mucosas o las vísceras huecas altamente colonizadas, como es el caso del rectosigma, con concentraciones de 10^{10} a 10^{12} bacterias/gramo de heces⁵. Al igual que en otras series^{25,28,29}, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *E. coli* (45%), seguido en este estudio de *E. faecalis* (20%) y *K. pneumoniae* (20%). En el 40% de los cultivos positivos la infección fue polimicrobiana.

El diseño de este estudio es de alta evidencia científica pero puede ser una limitación del mismo el tamaño de la muestra. La cirugía de recto no es muy frecuente y para poder disponer de una muestra precisa se hizo un cálculo muestral con los parámetros pertinentes. Asimismo, para evitar sesgos por pérdidas en el seguimiento se calculó un porcentaje de posibles pérdidas.

En conclusión, aunque la adecuación de la profilaxis antibiótica en cirugía de recto fue muy alta en nuestro centro, el número de infecciones de localización quirúrgica es un parámetro que

aún puede mejorarse y es por ello que los programas de vigilancia y control de la infección son prioritarios. No sólo es importante la administración de la profilaxis antibiótica según los protocolos definidos, sino también la evaluación de su cumplimiento, con el fin de implantar las medidas necesarias dirigidas a la mejora de dicha profilaxis y la reducción, en lo posible, de la incidencia de ILQ.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) y al Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (FEDER) el apoyo económico proporcionado a través de los proyectos de investigación número PI11/01272 y PI14/01136.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos de investigación número PI11/01272 y PI14/01136 concedidos por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) y el Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (FEDER).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yokoe DS, Classen D. Improving patient safety through infection control: a new healthcare imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:S3-S11.

2. Asensio A. Infección de la localización quirúrgica. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:48-53.
3. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect* 2005; 60:93-103.
4. Hedrick TL, Heckman JA, Smith RL, Sawyer RG, Friel CM, Foley EF. Efficacy of protocol implementation on incidence of wound infection in colorectal operations. *J Am Coll Surg* 2007;205:432-8.
5. Serrano-Heranz R. Quimioprofilaxis en cirugía. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:323-31.
6. Rovera F, Diurni M, Dionigi G, Boni L, Ferrari A, Carcano G, et al. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:787-95.
7. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2011;86:686-701.
8. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures. *Clin Infect Dis* 1994;18:422-7.
9. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD001439.
10. Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection* 2003;31(S2):44-8.
11. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos SI, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:605-27.
12. Pérez V, García D, Maseda E, Nájera MC, García J. Evaluación de un paquete de medidas para la prevención de la infección de localización quirúrgica en cirugía colorrectal. *Cir Esp* 2015;93:222-8.
13. Mallol A, Sabaté A, Kreisler E, Dalmau A, Camprubi I, Trenti L, et al. Incidencia de la infección de la herida quirúrgica en cirugía colorrectal electiva y su relación con factores perioperatorios. *Cir Esp* 2012;90:376-381.
14. Wick EC, Vogel JD, Church JM, Remzi F, Fazio VW. Surgical site infections in a "high outlier" institution: are colorectal surgeons to blame? *Dis Colon Rectum* 2009;52:374-9.
15. Pastor C, Baek JH, Varma MG, Kim E, Indorf LA, García J. Validation of the risk index category as a predictor of surgical site infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2010;53:721-7.
16. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, et al. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* 2004;239:599-607.
17. Díaz-Agero Pérez C, Robustillo Rodela A, Pita López MJ, López Fresneña N, Monge Jodrá V; Quality Control Indicator Working Group. Surgical wound infection rates in Spain: data summary, January 1997 through June 2012. *Am J Infect Control*. 2014;42:521-4.
18. Indicadores de hospitales. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud España [consultado Sep 2016]. <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesLista.aspx>
19. Rodríguez G, Santana S, Villar MC, Martín R, Martínez J, Gil A. Evaluación de la adecuación de la profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatológica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:17-20.
20. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195-283.
21. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M, Richman J, Cannon JA, Altom LK, et al. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 2013;216:756-62.
22. Ruiz J, Badía JM. Medidas de prevención de la infección del sitio quirúrgico en cirugía abdominal. Revisión crítica de la evidencia. *Cir Esp* 2014;92:223-31.
23. Willems L, Simoens S, Laekeman G. Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes. *J Hosp Infect* 2005;60:333-9.
24. Sánchez T, Del Moral JA, Gil P, Durán M, Bañuelos L, Rodríguez G. Efecto de la adecuación a protocolo de la profilaxis antibiótica en la incidencia de infección quirúrgica en apendicectomías. Estudio de cohortes prospectivo. *Cir Cir* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.09.004>.
25. Acín D, Rodríguez G, Durán M, Pereira F, Carrión L, Fernández JM, et al. Incidence of surgical site infection in colon surgery: comparison with regional, national spanish, and United States standards. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14:339-44.
26. Figuerola-Tejerina A, Rodríguez-Caravaca G, Bustamante-Munguira J, María San Román-Montero J, Durán-Poveda M. Epidemiological Surveillance of Surgical Site Infection and its Risk Factors in Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:842-8.
27. Maragakis LL, Cosgrove SE, Martinez EA, Tucker MG, Cohen DB, Perl TM. Intraoperative fraction of inspired oxygen is a modifiable risk factor for surgical site infection after spinal surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:556-562.
28. Sutter VI. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from intestinal and female genital tracts. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl1):S84-S89.
29. Rodríguez-Caravaca G, Gil-Yonte P, Risco-Risco C, Latasa Zamañoa P, Villar del Campo MC, Fernández-Cebrián JM, et al. Antibiotic prophylaxis in elective cholecystectomy: Protocol adequacy and related outcomes in a retrospective single-centre analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:15-9.

María Ruiz-Campuzano¹
Elisa García-Vázquez²
José Joaquín Hernández-Roca³
Joaquín Gómez-Gómez²
Manuel Canteras-Jordana³
Enrique Mené-Fenor¹
Alicia Hernández-Torres²
Ana Peláez-Ballesta¹

Diseño y puesta en marcha de un protocolo de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso en atención primaria: experiencia en un hospital de segundo nivel

¹Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, España.

²Servicio de Medicina Interna-Infecciosas del HCUVA. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca. Murcia, España.

³Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. España.

RESUMEN

Introducción. Los programas de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) suponen una buena opción asistencial para una gran variedad de enfermedades infecciosas. Nuestro objetivo fue diseñar e implementar un programa TADE en el área de influencia de un hospital de segundo nivel, en el que no se dispone de una Unidad de Hospitalización a domicilio (UHD), siendo necesario la estrecha colaboración entre los equipos de atención hospitalaria y primaria, describir la cohorte de pacientes, analizar las pautas de tratamiento antimicrobiano y evaluar los factores de riesgo asociados al reingreso y la mortalidad.

Métodos. Estudio de cohortes prospectivo de los pacientes incluidos en el TADE entre el 1 de Enero de 2012 al 31 mayo de 2015.

Resultados. Se registraron un total de 98 episodios. La edad media fue 66 años. La comorbilidad más frecuente fue la inmunosupresión (33,67%), con una media global del índice de Charlson de $5,21 \pm 3,09$. El foco de infección más frecuente fue el respiratorio (33,67%). Se consiguió aislamiento microbiológico en 58 pacientes (59,18%), siendo *Escherichia coli* el más frecuentemente aislado (25%). La media de días de administración de antimicrobianos fue 10,42 ($\pm 6,02$ DE, rango 2-40), siendo los carbapenémicos (43,48%) los más usados. Ochenta y seis pacientes (87,75%) cumplieron el tratamiento. Treinta y dos pacientes (32,65%) reingresaron en los siguientes 30 días al alta y siete (7,14%) fallecieron. Se encontró asociación estadísticamente significativa con el reingreso con las variables edad ($p = 0,03$), portador de reservorios ($p = 0,04$) e interrupción del tratamiento RI ($p < 0,05$).

Conclusiones. Este programa es pionero en España en la administración de TADE sin el soporte de una UHD, lo que podría permitir optimizar la red de recursos hospitalarios y de Atención Primaria disponibles. No obstante, los datos del proyecto piloto son pobres en optimización de la elección del antibiótico, secuenciación, desescalamiento y duración.

Palabras clave: Tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE), enfermedades infecciosas, tratamiento intravenoso, carbapenemes, Atención Primaria

Design and implementation of an outpatient parenteral antimicrobial therapy program in primary care: the experience at a second level hospital

ABSTRACT

Introduction. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) programs are a good assistance option in a wide variety of infectious diseases. Our aim was to design and implement an OPAT program in the area of influence of a second-level hospital, with no Home Hospitalization Service available, being necessary close collaboration between hospitalization and Primary Care teams, describe our cohort, analyse the antimicrobial treatment indicated and evaluate the prognostic and risk factors associated with readmission and mortality.

Material and methods. Prospective study cohorts of patients admitted to the OPAT programme, from 1 January 2012 to 31 May 2015.

Results. During the period of study a total of 98 episodes were recorded. The average age of the cohort was 66 years. The most frequent comorbidity was immunosuppression (33.67 %), with an overall average of Charlson index of 5.21 ± 3.09 . The most common source of infection was respiratory (33.67 %). Microbiological isolation was achieved in fifty-eight patients (59.18 %) being *Escherichia coli* the most frequently isolated

Correspondencia:
Dra. María Ruiz Campuzano
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Rafael Méndez. N-340, Km 589,
30800 Lorca, Murcia, España.
Teléfono. 968 44 55 52
Fax: 968 44 24 21
E-mail: paralos2@icloud.com

(25%). The average number of days of antibiotics administration at home was 10.42 ± 6.02 (SD), being carbapenems (43.48%) the more administered. Eighty-six patients (87.75%) completed the treatment successfully. Thirty-two patients (32.65%) were readmitted within 30 days after being discharged and seven patients (7.14%) died. A statistically significant association was only found in the readmission with variables: elderly patients ($p=0.03$), being carriers of Porth-a-Cath ($p=0.04$) and treatment termination related with infection ($p<0.05$).

Conclusions. This is the first programme of OPAT administration not dependent on Home Hospitalization Service in Spain, which could allow to optimize the hospital and primary care resources available. Nevertheless this pilot study results are poor in terms of optimization of antibiotics choice, transition to oral administration, de-escalation and duration.

Key words: Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), infectious diseases, parenteral treatment, carbapenems, Primary care.

INTRODUCCIÓN

Los programas de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) están reconocidos de forma internacional como coste efectivos, seguros y bien aceptados entre pacientes y cuidadores, conformando una buena opción asistencial en una gran variedad de enfermedades infecciosas y con una previsión de crecimiento exponencial en los próximos años, dada la alta presión asistencial hospitalaria, el potencial ahorro de costes y la mejora en la distribución de los recursos asistenciales que supone. En nuestro país, los principales proveedores de TADE son las Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD), suponiendo alrededor del 18% de su volumen asistencial y con una prácticamente nula experiencia en TADE ambulatorio¹.

Por estas razones, decidimos implementar un programa de administración de TADE en un centro de segundo nivel como es el Hospital Universitario Rafael Méndez de Lorca (Murcia), en el que no se dispone de UHD. Para ello ha sido necesaria una estrecha colaboración entre los equipos de Atención Hospitalaria y Primaria y siendo, para nuestro conocimiento, el primer programa en nuestro país de dispensación de TADE en el ámbito de la Atención Primaria.

Los objetivos del trabajo fueron: estudiar las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y microbiológicas de los pacientes incluidos en el programa TADE, analizar las pautas de tratamiento antimicrobiano prescritas a los pacientes incluidos en la cohorte de estudio y evaluar los factores pronósticos y de riesgo asociados al reingreso y la mortalidad de los pacientes a los 30 días del proceso inicial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo de los pacientes adultos (>12 años) ingresados en planta de hospitalización o usuarios del Servicio de Urgencias, que entraron a formar parte del programa TADE en el área de influencia del

Hospital Universitario Rafael Méndez. El periodo de reclutamiento fue del 1 de Enero de 2012 al 31 mayo de 2015.

Se estudiaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el TADE de acuerdo con un protocolo preestablecido y ajustado a las normas de las guías nacionales para este tipo de procedimientos²⁻⁵.

Los pacientes debían cumplir una serie de criterios previos a su inclusión en este programa que se resumen en la tabla 1. Dado que el Hospital Rafael Méndez carecía de una UHD, el TADE se desarrolló en los centros de Atención Primaria. Cuando un paciente, hospitalizado en planta o en el área de urgencias, se consideraba candidato a continuar su tratamiento en TADE, el médico responsable de su atención realizaba directamente la propuesta de inclusión en el programa y, tras dar el paciente su consentimiento, se remitía una copia del informe de alta junto con el informe de enfermería que detallaba el tipo curas necesarias, dosis y modo de administración del antimicrobiano, al coordinador médico y de enfermería del centro de salud correspondiente. Las pautas de administración de los antimicrobianos se establecieron según la patología y las condiciones del paciente, pudiendo ser administrados, en general, hasta cada 8 horas y siempre según criterio del médico prescriptor; igualmente la toma de muestras para estudio microbiológico se realizó según decisión del médico responsable. La administración del tratamiento en los días festivos era llevada a cabo por los Servicios de Urgencias de Atención Primaria (SUAP). Una vez que el paciente era dado de alta de la planta de hospitalización o desde el área de urgencias, el seguimiento ambulatorio de los pacientes se realizaba tanto en consultas externas por parte del médico internista responsable de su atención hospitalaria, como por el médico de Atención Primaria, hasta la finalización del tratamiento; las citaciones se establecían según criterios médicos y de agenda asistencial.

En cuanto al estudio del paciente se evaluaron las siguientes variables: sexo, edad, *diabetes mellitus*, insuficiencia renal (definida como creatinina basal superior a 1,3 mg/dL), inmunosupresión (entendida como existencia de neoplasia con/sin tratamiento activo en los últimos 5 años, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, enfermedad autoinmune o toma de fármacos inmunosupresores) y pronóstico de la enfermedad de base según el Índice de Comorbilidad de Charlson^{6,7}. También se valoró si el paciente había sido hospitalizado en los 12 meses previos a su ingreso en TADE y el uso de antibioterapia en el mes anterior.

El origen del proceso infeccioso se clasificó en comunitario, asociado a cuidados sanitarios o nosocomial, de acuerdo con las definiciones de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁸.

Las variables principales evaluadas en el estudio multivariado fueron la mortalidad, definida como el fallecimiento por cualquier causa sucedido en los 30 días siguientes al alta hospitalaria y el reingreso en algún momento en los 30 días siguientes al alta médica hospitalaria para seguimiento del tratamiento antibiótico de forma ambulatoria, considerando como reingreso tanto las visitas al servicio de urgencias hospitalarias como los ingresos en planta de hospitalización.

Tabla 1	Criterios de inclusión en TADE
	No candidato a terapia secuencial antibiótica ^a
	Situación clínica estable
	Posibilidad de tratamiento intravenoso
	Ausencia de trastornos psiquiátricos agudos
	Ausencia de drogadicción activa
	Familia y/o entorno colaborador
	Accesibilidad al centro de administración de cuidados
	Teléfono de contacto
	Aceptación de inclusión en el programa

^aPosibilidad de completar el tratamiento antibiótico mediante el desescalamiento a vía oral.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0. La relación o asociación entre pares de variables cualitativas se ha efectuado mediante el análisis de tablas de contingencia con el test de χ^2 de Pearson, completando con un análisis de residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia con el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se han comparado las medias con el test de t de Student. Se consideró que la diferencia era significativa cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se produjeron un total de 98 ingresos en el programa TADE, lo que supuso una incidencia de 0,22 episodios por cada 1000 habitantes/año frente a 80,93 episodios de ingreso hospitalario por cada 1000 habitantes/año en nuestro hospital. La edad media de la cohorte fue de 67 años \pm 17,99; (rango 12 a 94), con un predominio de hombres (66%). El 69% de los pacientes había presentado al menos una hospitalización en los 12 meses previos al ingreso que propició su entrada en el programa TADE y un 71%, había recibido antibioterapia en el mes previo, ya fuera intravenosa o por vía oral. En cuanto a las comorbilidades, la más frecuente fue la inmunosupresión (33,67%), seguida de diabetes mellitus (24,49%) e insuficiencia renal crónica (19,39%). Entre los pacientes que padecían inmunosupresión, un 78,79% sufrían algún tipo de neoplasia diagnosticada en los últimos 5 años con/sin tratamiento activo en la actualidad. La media del índice de Charlson fue 5,21 \pm 3,09.

En cuanto a las características y focos de infección, cincuenta y cinco pacientes (56,12%) presentaron infecciones de origen comunitario, mientras que en treinta y tres (33,67%) se consideraron asociadas a cuidados sanitarios y en diez (10,20%) de origen nosocomial. El resto de variables epidemiológicas y clínicas de los pacientes quedan recogidas en la tabla 2, junto con el análisis univariado realizado para la variable reingreso a los 30 días.

El foco de infección más frecuente fue el respiratorio (33,67%) seguido del urinario (28,56%) y de las infecciones de piel y partes blandas (11,22%) (figura 1).

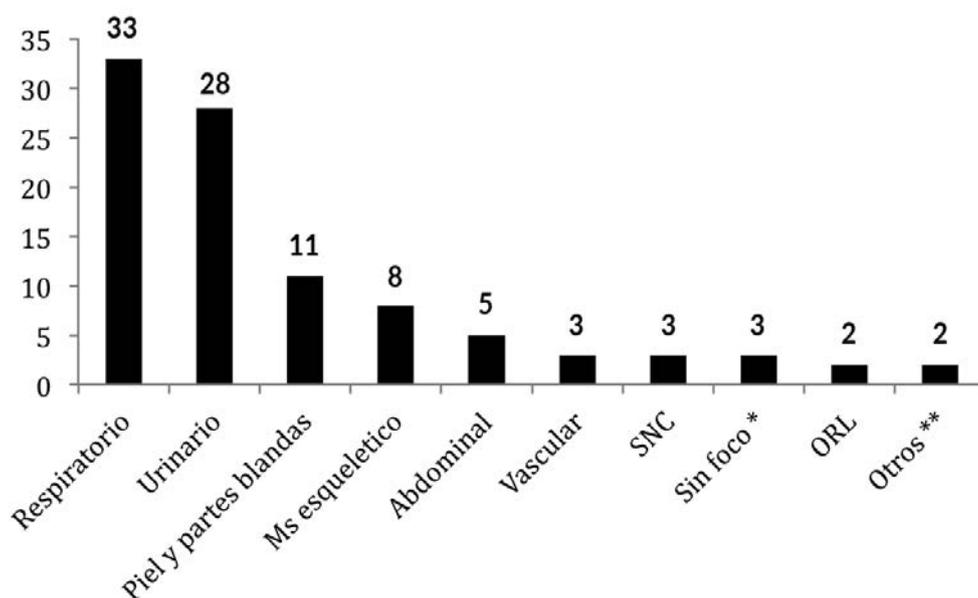


Figura 1 Foco de infección

*SIN FOCO: incluye un caso de fiebre postquimioterapia, uno de fiebre en paciente con neutropenia y otro con fiebre y pancitopenia por toxicidad hematológica

**OTROS: incluye un paciente con bacteriemia de origen nosocomial tras cirugía cardiovascular y otro con infección de catéter central.

Tabla 2 Características clínico-epidemiológicas y resultados del análisis univariado realizado para el reingreso a los 30 días.				
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS	N=98 n (%)	Curaciones N=66 n (%)	Reingresos N=32 n (%)	p
Edad (media + DE (rango))	66,68 ± 17,99 (12 - 94)	63,95 ± 19,41 (13 - 90)	72,31 ± 13,22 (31 - 94)	0,03
Sexo				
Hombre	65 (66,33)	40 (60,61)	25 (78,12)	0,085
Mujer	33 (33,68)	26 (39,39)	7 (21,88)	0,085
Lugar Residencia				
Residencia Socio sanitaria	2 (2,04)	1 (1,51)	1 (3,12)	0,597
Domicilio familiar	96 (97,96)	65 (98,48)	31 (96,87)	0,597
Hospitalizaciones 12 meses previos	68 (69,39)	43 (65,15)	25 (78,12)	0,191
Administración de ATB mes previo	70 (71,43)	46 (69,70)	24 (75)	0,586
Diabetes mellitus	24 (24,49)	13 (19,70)	11 (34,37)	0,113
Insuficiencia Renal	19 (19,39)	13 (19,70)	6 (18,75)	0,911
Diálisis	1 (1,02)	1 (1,51)	0	0,484
Inmunosupresión	33 (33,67)	20 (30,30)	13 (40,62)	0,364
Tipo inmunosupresión				
Neoplasia	26 (78,79)*	16 (80%)	10 (76,92)	0,364
Trasplante órgano sólido	2 (6,06)*	2 (10)	0	0,320
Trasplante médula ósea	1 (3,03)*	0	2 (7,69)	0,149
Otros**	4 (12,12)*	2 (10)	2 (15,38)	0,450
Índice Charlson (media + DE (rango))	5,21 ± 3,09 (0 - 14)	4,82 ± 2,98 (0 - 11)	6,03 ± 3,20 (0 - 14)	0,068
Portadores accesos vasculares	5 (5,10)	2 (3,03)	3 (9,37)	0,181
Tipo accesos vasculares				
PICC	1 (20)*	0	1 (33,33)	0,149
Fistula hemodiálisis	2 (40)*	2 (100)	0	0,320
Reservorio	2 (40)*	0	2 (66,67)	0,04
Portadores dispositivos	22 (22,45)	18 (22,27)	9 (28,12)	0,804
Tipos Dispositivos				
Marcapasos/DAI	5 (20,72)*	4 (22,22)	1 (11,11)	0,536
Prótesis valvular	1 (4,55)*	1 (5,55)	0	0,484
Prótesis vascular	1 (4,55)*	5 (27,78)	2 (22,22)	0,320
Sondaje urinario permanente	6 (27,27)*	3 (16,67)	3 (33,33)	0,350
Prótesis articular	9 (40,91)*	6 (33,33)	3 (33,33)	0,964
Cumplimentación del tratamiento	87 (88,77)	22 (62,05)	22 (62,05)	< 0,05
Motivo de la interrupción del tratamiento RI	12 (12,24)	0	12 (100)	< 0,05

*Porcentaje del total de su categoría

**Otros: incluye enfermedades autoinmunes con inmunodepresión o toma de fármacos inmunosupresores v

DE = Desviación estándar, ATB = Antibioterapia, PICC = catéter central de inserción periférica, DAI = desfibrilador automático implantable.

Tabla 3		Pacientes con aislamiento microbiológico
Pacientes con algún aislamiento microbiológico positivo		58/83 (69,9%)
Espudo		18/28 (64,29%)
Orina		17/63 (47,22%)
Líquidos biológicos ^a		13/16 (81,25%)
Hemocultivos		8/40 (20%)
Punta catéter		0/4 (0)
Biopsias ^b		3/3 (100%)

^aIncluye: líquido ascítico, líquido articular, exudado nasofaríngeo, LCR y exudados de heridas.

^bIncluye: biopsias de tejidos blandos y óseos.

Tabla 4		Resultados microbiológicos
MICROORGANISMOS AISLADOS	N = 68	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	17	(25)
<i>Escherichia coli</i> - BLEE	10	(58,82) ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	(19,12)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	(11,76)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> -BLEE	3	(37,5) ^a
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	(10,29)
SARM	3	(42,85) ^a
<i>Enterococcus faecium</i>	4	(5,88)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	(2,94)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	(2,94)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	(2,94)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	(2,94)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	(1,47)
<i>Candida albicans</i>	1	(1,47)
<i>Candida parapsilopsis</i>	1	(1,47)
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	(1,47)
<i>Helicobacter pylori</i>	1	(1,47)
Virus Influenza A	1	(1,47)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	(1,47)
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	1	(1,47)
<i>Providencia stuartii</i>	1	(1,47)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	(1,47)
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	(1,47)

^aPorcentaje del total de su categoría.

BLEE = betalactamasas espectro extendido.

Se tomó alguna muestra para estudio microbiológico en 83 pacientes (84,69%), con los resultados que se resumen en la tabla 3. Se consiguió aislamiento microbiológico en cincuenta y ocho pacientes (59,18%), siendo el microorganismo más frecuentemente aislado *Escherichia coli* (17 aislamientos siendo 10 de ellos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 3 resistentes a quinolonas), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (n = 13), *Klebsiella pneumoniae* (n = 8; 2 de ellos productores de BLEE) y *Staphylococcus aureus* (n = 7; 3 de ellos *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM)) (tabla 4).

Tan sólo nueve pacientes (9,18%) habían precisado ingreso en UCI durante su estancia hospitalaria. Veintiún pacientes (21,43%) fueron sometidos a veintiocho procedimientos invasivos durante su ingreso. La estancia media en el programa TADE fue de 11,47 días, recibiendo una media de 10,42 días \pm 6,02 (rango 2-40) de administración de antimicrobianos, frente a una estancia media hospitalaria previa de 10,95 \pm 13,19 (0-105) y una estancia hospitalaria media en nuestro hospital en ese periodo de tiempo de 5,83 días. Se administraron un total de ciento quince antimicrobianos por vía parenteral siendo los carbapenémicos los antimicrobianos más utilizados (43,48%), seguidos de las cefalosporinas (20,87%); en concreto, los antimicrobianos más usados fueron ertapenem (40 administraciones) y ceftazidima (13 administraciones) (tabla 5).

De los noventa y ocho pacientes que entraron a formar parte del programa, ochenta y seis (87,75%) cumplieron con éxito el tratamiento. Doce pacientes (12,24%) interrumpieron prematuramente el tratamiento, nueve de ellos (75%) por causas relacionadas con la infección (RI) y los otros 3 por causas no relacionadas con la infección (NRI). Durante el seguimiento de los pacientes, sólo se realizó indicación de terapia secuencial (paso a vía oral) en 6 pacientes (6,12%), realizándose ésta de media en el día 11,83 \pm 6,67 (rango 4 - 20 días).

Seisenta pacientes (61,22%) recibieron el tratamiento antimicrobiano a través de una cánula periférica, treinta y seis (36,73%) lo hicieron a través de un catéter central de inserción periférica (PICC) y dos (2,04%) a través de un reservorio. Tan sólo se registró un caso de reacción adversa medicamentosa (náuseas y vómitos con empeoramiento de la función renal) en un paciente en tratamiento con levofloxacino y rifampicina, precisando un ajuste de dosis y paso a vía intravenosa y sólo un paciente presentó dificultad para mantener la cánula periférica, por lo que debió retirarse y continuar tratamiento por vía intramuscular (tabla 6).

Treinta y dos pacientes reingresaron en los 30 días siguientes al alta, 19 de ellos (59,37%) por causa RI, y 7 pacientes (7,14%) fallecieron, 2 por causas NRI, mientras que la tasa de mortalidad hospitalaria global fue de 3,23 fallecimientos por 1.000 hab./año.

En cuanto al análisis de los factores de riesgo asociados al reingreso, en el análisis univariado (tabla 2) tan sólo encontramos asociación estadísticamente significativa con el reingreso del paciente de las variables: mayor edad de los pacientes (p = 0,03), ser portador de reservorios (p = 0,04), la no cumplimen-

Tabla 5		Fármacos administrados en TADE	
ANTIBIOTERAPIA PARENTERAL		n=115	
n (%)		n (%)	
Carbapenémicos n=50 (43,38%)	Ertapenem	40 (34,78)	
	Meropenem	7 (6,09)	
	Imipenem	3 (2,61)	
Cefalosporinas n=24 (20,87%)	Ceftazidima	13 (11,30)	
	Ceftriaxona	9 (7,83)	
	Cefepima	2 (1,74)	
Aminoglucósidos n=10 (8,69%)	Tobramicina	5 (4,35)	
	Gentamicina	4 (3,48)	
	Amikacina	1 (0,87)	
Glucopéptidos n=10 (8,69%)	Vancomicina	9 (7,83)	
	Teicoplanina	1 (0,87)	
Penicilinas n=6 (5,22%)	Amoxicilina/clavulánico	2 (1,74)	
	Aztreonam	2 (1,74)	
	Cloxacilina	1 (0,87)	
	Piperacilina/tazobactam	1 (0,87)	
Antifúngicos n=4 (3,48%)	Fluconazol	4 (3,48)	
Quinolonas n=4 (3,48%)	Levofloxacino	4 (3,48)	
Nitroimidazoles n=3 (2,61%)	Metronidazol	3 (2,61)	
Lipopéptidos n=2 (1,74%)	Daptomicina	2 (1,74)	
Antivíricos n= 1 (0,87%)	Aciclovir	1 (0,87)	
Oxazolidinonas n=1 (0,87%)	Linezolid	1 (0,87)	

tación del tratamiento ($p < 0,05$) y que el motivo de la interrupción del tratamiento fuera RI ($p < 0,05$); al realizar un estudio multivariado no se obtuvo ningún modelo con significación estadística. En cuanto a la mortalidad, dado el pequeño tamaño de la muestra, no pudo realizarse estudio multivariado y no se encontró asociación con ninguna variable.

DISCUSIÓN

Para nuestro conocimiento, este programa es pionero en España en la administración de TADE de forma ambulatoria sin el soporte de una UHD, lo que *a priori* podría permitir optimizar la red de recursos hospitalarios y de Atención Primaria

disponibles. Un paso inicial prioritario y de suma importancia es la selección adecuada de los pacientes que se incluyen en un programa de estas características, siendo imprescindible para ello la dedicación y supervisión por parte de un médico con conocimientos en el uso de antibióticos y con experiencia clínica suficiente que asegure que realmente es necesario continuar el tratamiento parenteral, que la elección del antimicrobiano y su posología es correcta y que garantice que este tratamiento no se prolonga de forma innecesaria, realizando terapia secuencial de la forma más precoz posible.

Como todo proceso que nace, la implementación de este programa ha sido difícil, prueba de ello es que en un periodo de 41 meses la tasa de incidencia de episodios incluidos en el TADE fue de 0,22 por cada 1.000 habitantes/año, muy lejos de las tasas descritas en programas de TADE estadounidenses que hablan de 1 caso por cada 1.000 habitantes/año².

Las características demográficas de nuestra cohorte son similares a las de otros estudios realizados en nuestro entorno. La comorbilidad más frecuente fue la inmunosupresión (33,67%) probablemente debido a la amplia definición que hemos dado a este concepto. El índice de Charlson, resulta inusualmente elevado en nuestra cohorte ($5,21 \pm 3,09$), en comparación con otras series españolas e internacionales que arrojan valores que oscilan desde 1,6 a 2,8⁹⁻¹². Esto parece indicar una alta complejidad y comorbilidad en nuestra cohorte de pacientes y, por tanto, en su manejo; de hecho hay un alto número de pacientes con, al menos, una hospitalización en los 12 meses previos al ingreso que propició su entrada en el TADE (69,39%), así como un elevado número de pacientes que habían recibido antibioterapia previa (71,43%) y ambos factores se consideran de riesgo para el reingreso y la mortalidad^{9,13}, aunque en nuestra cohorte no se ha encontrado asociación estadística con el reingreso ni con la mortalidad, aspecto que podría venir influenciado por el pequeño tamaño de nuestra muestra.

En cuanto a las características diagnósticas, en nuestra cohorte las infecciones de la comunidad fueron las más frecuentes (56,12%), mientras que el foco de infección más frecuente fue el respiratorio (33,67%) seguido del urinario (28,56%). Estos datos concuerdan con otras series publicadas en España^{14,15} pero difieren de series internacionales en que predominan las infecciones osteoarticulares y las de piel y partes blandas^{9,16-18}. Estos resultados ponen de manifiesto la dificultad para establecer paralelismos entre distintos países y cohortes de pacientes tratados en régimen TADE, no sólo por las diferencias en cuanto a demografía y epidemiología, sino también en lo referente a los distintos modos de organización, administración y financiación de los servicios médicos.

En cuanto a la microbiología, llama la atención los porcentajes de resistencia de los microorganismos aislados ya que más de la mitad de los aislamientos de *E. coli* eran productores de BLEE, así como un 37,5% de los de *K. pneumoniae* y llamativamente un 43% fueron SARM, mientras que los datos de resistencia generales de nuestro hospital en los años de estudio fueron de aproximadamente 15-20% de *E. coli* productor

Tabla 6		Variables propias del programa TADE	
PROGRAMA TADE		N = 98	
		n (%)	
Cumplimentación del tratamiento		86 (87,75)	
Interrupción del tratamiento		12 (12,24)	
	RI	9 (75)	
	NRI	3 (25)	
Vía administración	Cánula periférica	60 (61,22)	
	PICC	36 (36,73)	
	Reservorio	2 (2,04)	
Complicaciones con la vía de administración		1 (1,02)	
Reacciones adversas		1 (1,02)	
Indicación terapia secuencial oral		6 (6,12)	
Día indicación TSA		11,83 ± 6,67 (4 - 20)	
Reingreso		32 (32,65)	
Motivo reingreso	RI	19 (59,37)	
	NRI	13 (40,63)	
Fallecimiento 30 días		7 (7,14)	
Motivo fallecimiento	RI	5 (71,43)	
	NRI	2 (28,57)	

RI: relacionado con la infección. NRI: no relacionado con la infección. PICC: catéter central de inserción periférica. TSA: Terapia secuencial antibiótica.

de BLEE o de AmpC, 15% de *K. pneumoniae* BLEE y 30% de SARM. Esta disparidad en los datos de resistencias se puede explicar por el sesgo de selección de los pacientes incluidos en el proyecto TADE, enfermos con muchas comorbilidades de base y con hospitalizaciones previas o administración previa de antibióticos. Refleja además el potencial beneficio que la administración antibiótica a domicilio podría aportar a la hora de mejorar las políticas de control de infección nosocomial en los hospitales, ya que evitaría ingresos prolongados y por tanto exposición de otros pacientes.

La estancia media de los pacientes en el programa TADE fue de 11,47 días, con una media de días de administración de antimicrobianos de 10,42 días, siendo el grupo más numeroso el de aquellos que recibieron menos de 10 días de tratamiento (65,31%). Estos datos son algo superiores a los de otras series españolas aunque inferiores a los de series internacionales¹¹⁻¹⁵. Esto puede explicarse debido a la diferencia en las patologías atendidas como vimos anteriormente ya que en series internacionales predominan las infecciones osteoarticulares que precisan de tratamientos de mayor duración.

El grupo de antimicrobianos más frecuentemente usados fueron los carbapenémicos (43,48%) seguidos de las cefalosporinas (20,87%), hecho destacable ya que los antibióticos más

usados a nivel tanto nacional como internacional en TADE son, con diferencia, las cefalosporinas, en concreto la ceftriaxona¹⁹. El consumo de ertapenem en nuestra cohorte representa el 80% de las prescripciones de carbapenémicos, las cuales a su vez representan el 43,48% de las prescripciones antibióticas. Este uso tan prevalente probablemente se deba a su amplio espectro de actuación, su cómoda posología y el frecuente aislamiento de cepas productoras de betalactamasas en nuestros pacientes.

Tan sólo se realizó terapia secuencial antibiótica (TSA) en 6 pacientes, lo cual pone de manifiesto la importante limitación que supone la falta de una supervisión de los tratamientos por parte de un especialista en patología infecciosa, ya que los facultativos prescriptores podían incluir a los pacientes en el programa de forma directa, no produciéndose siempre la supervisión correspondiente por parte del internista o al menos no de forma precoz. El porcentaje de pacientes de nuestra cohorte que completaron con éxito el tratamiento en terapia ambulatoria fue de 87,75%, ligeramente superior a los datos de otras series^{17,20}. Treinta y dos pacientes (32,65%) reingresaron, diecinueve de ellos por causas RI (59,37%), un porcentaje muy superior al de otras cohortes con datos entre los 7,5% de Pérez-López *et al* y el 26% de la serie de Allison^{9,15}; siendo también superior el número de fallecimientos de nuestra cohorte: siete pacientes fallecieron (7,14%), cinco de ellos por mala evolución del proceso infeccioso, lo que contrasta con las cifras entre 0,1 y el 2,82% de otros estudios^{21,23}.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con el reingreso, los pacientes portadores de reservorio eran pacientes que presentaban una mayor comorbilidad y gravedad de la enfermedad de base, al tratarse con frecuencia de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada y en tratamiento activo con quimioterapia, lo que explica su mayor riesgo de reingreso y fracaso del tratamiento. En cuanto a la cumplimentación del tratamiento y que el motivo de dicha interrupción fuera RI, más que variables relacionadas con el fracaso terapéutico, deben ser entendidas como consecuencia de que el paciente presentara una mala evolución. Además nuestra cohorte recoge los datos de un número bastante limitado de pacientes, habiéndose incluido tan sólo 98 en el estudio, lo que limita las posibilidades de poder establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia y seguridad del TADE en nuestra experiencia, ya que no fue posible realizar un análisis multivariado por el tamaño de la muestra.

Aunque nuestra serie es pequeña, todos estos datos ponen de manifiesto la importante limitación que supone para nuestro programa la falta de una supervisión de los tratamientos por parte de un especialista en patología infecciosa, ya que los facultativos prescriptores podían incluir a los pacientes en el programa de forma directa, no produciéndose siempre la supervisión correspondiente por parte del internista; la implicación de un especialista en enfermedades infecciosas en el proceso de selección y seguimiento de los pacientes contribuiría a mejorar los resultados de los programas TADE, disminuyendo la prescripción inadecuada y permitiendo el paso a TSA, según

han mostrado otros autores, hasta en un 40% de los casos²⁴⁻²⁸. Así mismo, aunque en el planteamiento inicial de nuestro programa se indicó un seguimiento semanal de los pacientes por parte del facultativo prescriptor o en la consulta de patología infecciosa, en la mayoría de ocasiones estas revisiones no se produjeron en el plazo previsto por problemas de agenda, perdiéndose así oportunidades de realización de TSA precoces. Por tanto, consideramos éste un aspecto clave a mejorar en nuestro programa y una limitación de los resultados.

CONCLUSIONES

El TADE es una opción asistencial segura y coste efectiva en nuestro área, que permite el alta precoz de pacientes que, de otra manera, deberían permanecer ingresados para completar un ciclo de tratamiento antimicrobiano endovenoso. La elevada tasa de reingresos puede estar relacionada con la elevada comorbilidad de los pacientes incluidos y su errático seguimiento tras el alta, poniendo de relieve la importancia de la adecuada selección de los pacientes y la implicación de un especialista en EI en su seguimiento.

Dado el pequeño tamaño muestral, consideramos nuestra cohorte un estudio "piloto" para la puesta en marcha de esta modalidad asistencial en nuestro centro. Hemos establecido los circuitos iniciales de funcionamiento para la potencial implementación y desarrollo del programa en los próximos años pero es importante incidir en que sin dotación de personal con formación en patología infecciosa, la selección de antibióticos, su secuenciación y la duración de los tratamientos antibióticos lejos de mejorar probablemente empeore las pautas de los pacientes ingresados.

BIBLIOGRAFÍA

- Goenaga MA, Sanpedro I, Garde C, Mollet M, Carrera JA. Tratamientos antibióticos parenterales y Unidades de Hospitalización a Domicilio: Situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:529.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalavasio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis* 2004; 38:1651-72.
- Tice AD, Nolet BR. Delivery models for outpatient parenteral antimicrobial therapy. En: *Outpatient parenteral antimicrobial therapy: current status. Scientific American Medicine. New York: Scientific American* 1997. P.7-11.
- Williams D, Raymond J. Practice guideline for community-based parenteral anti-infective therapy. *Infect Clin North Am* 1998; 12:1009-21.
- Tice AD. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in the United States: delivery models and indications for use. *Can J Infect Dis* 2000; 11:17-21
- 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(5): 373-83.
- Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12):1234-40.
- ATS/IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- Allison GM, Muldoon EG, Kent DM, Paulus JK, Ruthazer R, Ren A, et al. Prediction Model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 58(6):812-9.
- Pajarón M, Fernández-Miera MF, Allende I, Arnaiz AM, Gutiérrez-Cuadra M, Cobo-Belaustegui M, et al. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (S-OPAT) for infective endocarditis: a safe and effective model. *Eur J Intern Med* 2015; 26(2):131-6.
- Lee B, Tam I, Weigel B 4th, Breeze JL, Paulus JK, Nelson J, et al. Comparative outcomes of β -lactam antibiotics in outpatient parenteral antibiotic therapy: treatment success, readmissions and antibiotic switches. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(8):2389-96.
- Vaduganathan M, Bonow RO, Gheorghide M. Thirty-day readmissions: the clock is ticking. *JAMA* 2013; 309:345-6.
- Kansagara D, Englander H, Salanitro A, et al. Risk prediction models for hospital readmissions: a systematic review. *JAMA* 2011; 306:1688-98.
- Mendoza-Ruiz de Zuazu H, Casas-Arrate J, Martínez-Martínez C, de la Maza I, Regalado de los Cobos J, Cia-Ruiz JM. Antibioticoterapia intravenosa en domicilio. Estudio de 515 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(7):396-401.
- Pérez-López J, San José-Laporte A, Alemán-Mansó C, Pardos-Gea J, Vilardell-Tarrés M. Antibioterapia intravenosa domiciliaria en una unidad de hospitalización a domicilio: factores pronósticos de reingreso hospitalario. *Med Clin Barc* 2008; 131(8):290-2.
- Fisher DA, Kurup A, Lye D, Tambyah PA, Sulaiman Z, Poon EY, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy in Singapore. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(6):545-50.
- Seetoh T, Lye DC, Cook AR, Archuleta S, Cham M, Sulaiman Z, et al. An outcomes analysis of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(6):569-73.
- Hazas J, Fernández Miera MF, Sanpedro I, Dariñas MC, García de la Paz AM, Sanroma P. Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 465-70.
- Coenen S, Muller A, Adriaenssens N, Vankerckhoven V, Hendrickx E, Goossens H on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:200-205.
- Nathwani D, Tice A. Ambulatory antimicrobial use: the value of an outcomes registry. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:149-54.
- Garde C, Goenaga MA. Outpatient intravenous antibiotic treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(7):393-5.
- Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1974; 54:358-60.
- Antoniskis A, Anderson BC, Von Volkinburg EG, Jackson JH, Gilbert

- DN. Feasibility of outpatient self-administration of parenteral antibiotics. *West J Med* 1978; 128:203-6.
24. Fowler VG Jr, Sander LL, Sexton DJ, *et al.* Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialist: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:478-86.
 25. Jenkins TC, Price CS, Sabe AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1000-8.
 26. Sharma R, Loomis W, Brown RB. Impact of mandatory inpatient infectious disease consultation on outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am J Med Sci* 2005; 330: 60-4.
 27. Sherstha NK, Bhaskaran A, Scalera NM, Schmitt SK, Rehm SJ, Gordon SM. Contribution of infectious disease consultation toward the care of inpatients being considered for community-based parenteral anti-infective therapy. *J Hosp Med* 2012; 7:365-9.
 28. Dryden M, Saeed K, Townsedn R, *et al.* Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2289-96.

Gloria Torres¹
Miriam Paredes¹
Alicia Hernández²
Cristina García¹
Francisco Sánchez Bueno¹
Manuel Canteras³
Pascual Parrilla¹
Joaquín Gómez²

Estudio de una cohorte de pacientes tratados con tigeciclina por infección intraabdominal tras cirugía abdominal compleja: epidemiología y factores pronósticos

¹Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca.

²Servicio de Medicina Interna-Infecciosas del HCUVA. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca

³Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina Universidad de Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Estudiar la epidemiología de la infección intra-abdominal postquirúrgica, la efectividad de tigeciclina y los factores asociados a la mortalidad.

Paciente y métodos. Estudio prospectivo de los pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica con documentación microbiológica y tratados con tigeciclina.

Resultados. Se estudiaron 103 pacientes, de los que sólo fueron evaluados 61 que cumplían todos los criterios de selección y que recibieron tratamiento con tigeciclina sola o en combinación. La edad media de los pacientes fue de 67 años con predominio de hombres (72%), el índice de Charlson ≥ 3 estaba presente en el 65,5% de los casos, siendo la diabetes y la neoplasia de colon las enfermedades más frecuentes. La cirugía neoplásica fue la más realizada ($n=44$, 72%), constando en 43 (69%) casos el uso previo de antibióticos. El índice de Pitt ≥ 3 fue del 69%, aislándose como microorganismos más frecuentes *Escherichia coli* (38%), *Enterococcus* spp. (34%) con predominio de *Enterococcus faecium*, y *Klebsiella pneumoniae* más *Enterobacter cloacae* en 28%. Todos los pacientes recibieron tigeciclina, sola en 17 (28%) casos o en combinación 44 (72%), fundamentalmente con meropenem 25 (57%) o amikacina 19 (43%). De los 61 pacientes, 11 (18%) fallecieron, habiendo precisado todos ellos cirugía neoplásica ampliada y con aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En el análisis univariado se identificaron como factores pronósticos asociados significativamente con mayor mortalidad el índice de Charlson >3 , pH venoso $<7,30$ y leucocitosis >20.000 cells/mm³.

Conclusiones. Dado que se trata de una cohorte de pa-

cientes tratados con tigeciclina, el aislamiento de *E. faecium* era muy frecuente. Tigeciclina, en monoterapia o en combinación, se asoció a una tasa de curación del 82%, constituyendo probablemente, una alternativa de gran interés en el tratamiento empírico de estas infecciones graves.

Palabras clave: tigeciclina, infección intraabdominal postquirúrgica, *Enterococcus faecium*, enterobacterias, BLEE.

Epidemiology and risk factors of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline: a cohort study

ABSTRACT

Objectives. To study a cohort of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline to analyze its effectiveness and mortality related factors.

Patients and methods. Prospective study of patients with intra-abdominal postsurgical infection with microbiological isolation and treated with tigecycline.

Results. Out of 103 patients only 61 full fit inclusion criteria. Mean age was 67 year-old and 72% were male. Charlson score was ≥ 3 in 65.5%, being diabetes and colon cancer the most prevalent diseases. Cancer surgery was the most frequent procedure ($n=44$, 72%) and previous antibiotic administration was present in 43 cases (69%). Pitt score was ≥ 3 in 69% and most prevalent bacteria were *Escherichia coli* (38%), *Enterococcus* spp. (34%; mainly *Enterococcus faecium*) and *Klebsiella pneumoniae* together with *Enterobacter cloacae* (28%). Tigecycline was prescribed alone (17; 28%) or in combination with other antibiotics (44; 72%), mainly meropenem (25; 57%) or amikacin (19, 43%). 11 patients died (18%), all of which suffered extended cancer surgery and isolation of extended-spectrum betalactamase producing Enterobacteriaceae. Factors statistically associated to death in univariate analysis were Charlson score >3 , pH <7.3 and leucocyte count >20.000 cells/mm³.

Correspondencia:
Joaquín Gómez
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas del HCUVA. Departamento de Medicina Interna.
Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca

Conclusions. As being a cohort of patients treated with tigecycline, *E. faecium* isolation was very frequent. Non-fatal evolution was achieved in 82% cases, being tigecycline a potentially good option in the empiric treatment of very severe infections.

Keywords: tigecycline, intraabdominal postsurgical infection, *Enterococcus faecium*, enterobacteriae, ESBL.

INTRODUCCIÓN

La infección intraabdominal constituye la principal complicación de la cirugía abdominal de alto riesgo. Durante muchos años las enterobacterias han sido los agentes etiológicos más frecuentes. Sin embargo en los últimos años, en algunos estudios se han encontrado cambios en la flora patógena, con una mayor presencia de *Enterococcus* spp y especialmente de *Enterococcus faecium*, microorganismo que suele ser resistente a los antibióticos más usados empíricamente en estos procesos¹⁻³. Esta situación puede estar en relación con la inclusión, en las series, de pacientes sometidos a cirugía neoplásica muy invasiva, a la mayor frecuencia de drenajes percutáneos postquirúrgicos y al aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro. Estos hechos pueden hacer necesario el uso de antibióticos con actividad frente a enterococos. Los glicopeptidos, lipopeptidos y oxazolidinonas muestran buena actividad *in vitro*. Tigeciclina es un agente bacteriostático que muestra buena actividad *in vitro* frente a *E. faecium* y enterobacterias, incluidas las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), correlacionándose *in vivo* con una eficacia clínica⁴ y mortalidad⁵ semejante a la obtenida con otros antibióticos en el tratamiento de estas infecciones graves.

Hemos realizado un estudio prospectivo con objeto de valorar las características epidemiológicas de una cohorte de pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica y tratados con tigeciclina; se han analizado también los factores pronóstico asociados con mortalidad en esta cohorte de enfermos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica con documentación microbiológica y que recibieron tratamiento con tigeciclina en monoterapia o en tratamiento combinado. El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia entre octubre de 2013 y octubre de 2015. La elección de tigeciclina se fundamentó en los cambios epidemiológicos de las infecciones intraabdominales graves acontecidos en nuestro hospital, con un incremento de *E. faecium* y enterobacterias productoras de BLEE.

Estudio del paciente. Se recogieron datos referentes a las variables epidemiológicas, clínicas, evolutivas y de tratamiento, según un protocolo preestablecido en este tipo de infecciones. La comorbilidad de los pacientes fue valorada por el índice de Charlson⁶ y para la gravedad clínica inicial se usaron los crite-

rios de Winston⁷ y el índice de Pitt⁸. La toma de antibióticos previos se definió como su administración en las seis semanas anteriores al episodio infeccioso. La cirugía biliar complicada se definió como la neoplásica y la que precisó apertura de las vías biliares. La cirugía de colon incluía las neoplasias de colon y perforaciones por diversas causas. La infección intraabdominal grave (IAG) fue aquella que incluía afectación del estado general, fiebre >38°C, dolor abdominal, supuración de la herida quirúrgica, alteraciones de la fórmula leucocitaria, elevación de biomarcadores PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) o pH venoso <7,35, junto con hallazgos radiológicos de colecciones intraabdominales o peritonitis y cultivos microbiológicos positivos⁹. Las complicaciones como el shock, el distrés y la insuficiencia renal se definieron de acuerdo con los criterios previamente establecidos¹⁰.

Todos los pacientes fueron valorados a diario de forma conjunta por el especialista en enfermedades infecciosas y el cirujano responsable hasta el final de su hospitalización y posteriormente a las 4-6 semanas tras el alta.

La curación se definió como la remisión clínica del proceso infeccioso y la erradicación microbiológica como la negativización de las muestras cuyo cultivo había sido positivo (siempre y cuando fuese posible obtener muestras para cultivo de control) y la recidiva como la aparición de nuevo de signos de infección intraabdominal con o sin confirmación microbiológica. El *exitus vitae* se consideró como relacionado cuando el paciente fallecía durante el episodio de infección activa (y mientras recibía tratamiento antibiótico a tal efecto) y no relacionado cuando se producía fuera del episodio agudo y asociado al pronóstico de su enfermedad de base o a otra enfermedad.

Estudio de la infección. En todos los pacientes se realizaron 2 hemocultivos, un urocultivo y 3 cultivos del exudado de herida quirúrgica. Las muestras de líquido biliar, ascítico y peritoneal se tomaron inicialmente dentro del acto quirúrgico y posteriormente a través de los drenajes externos o percutáneos. De igual forma se realizaron estudios analíticos que incluyeron hemograma, bioquímica, pH venoso, PCR y PCT, así como estudios radiológicos (ecografía y TAC abdominal con contraste). Los valores de estas pruebas complementarias de laboratorio se registraron en el momento del inicio del tratamiento antibiótico y durante su evolución de forma periódica cada semana.

En todos los pacientes se tomaron muestras para cultivo microbiológico de control semanal, a partir del material obtenido de los drenajes quirúrgicos, siempre y cuando estos siguiesen siendo productivos.

Tratamiento. Todos los pacientes evaluados recibieron tratamiento intravenoso con tigeciclina a dosis de 100 mg/12 h el primer día y posteriormente 50 mg/12 h durante 14 días. Se asociaron meropenem o amikacina según la gravedad clínica y/o presencia de bacilos gramnegativos resistentes por producción de BLEE. Meropenem se utilizó a dosis de 1g/6 h y amikacina a dosis de 1g/24 h. En los casos con elevada actividad inflamatoria (PCR>10 mg/dL) se añadió al tratamiento 6-metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día hasta remisión clínica y normalización de PCR.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se analizaron mediante tablas de contingencia con el Test de Pearson y las cuantitativas mediante el test de Student. No se realizó estudio multivariado de los factores asociados a mortalidad, por el número de pacientes limitado y baja tasa de mortalidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 103 pacientes, pero sólo se han evaluado 61 casos por falta de documentación microbiológica en los demás. De ellos 44 (72%) eran hombres y la edad media era de 67 años (48-87). El índice de comorbilidad de Charlson era ≥ 3 en 40 (65,5%) casos, siendo la *diabetes mellitus* y la neoplasia de colon las enfermedades de base más frecuentes. La gravedad clínica inicial mostro un índice de Pitt ≥ 3 en 42 casos (68,6%).

El tipo de cirugía más frecuente fue la de proceso neoplásico en 44 (72,13%) casos y la biliar en 17 (27,8%). Cuarenta y tres (70,4%) pacientes habían recibido antibióticos previamente, fundamentalmente piperacilina/tazobactam (n=27), seguidos de ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico y meropenem en 7, 6 y 3 casos, respectivamente. Cuarenta y nueve (80%) casos precisaron drenaje quirúrgico percutáneo por presentar abscesos intraabdominales. Todos los cultivos fueron polimicrobianos, integrados por orden de frecuencia por *Escherichia coli* (n= 23; 37,7%), *Enterococcus* spp (n= 21; 34,4%), *E. faecium* (n= 17) *E. faecalis* (n= 4), estafilococo coagulasa negativa (n= 4) y *Klebsiella* spp. más *Enterobacter* spp. en 17 (27,8%) casos. Del total de aislamientos de bacilos gramnegativos (n= 40), 14 (35%) eran productores de BLEE. Cuarenta y un pacientes (67%) desarrollaron algún tipo de complicaciones: abscesos (n=18), peritonitis (n=13) y otras (hematomas, hemorragias) (n=10). En cuanto a las pruebas complementarias, 45 (73,7%) pacientes presentaban leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$, 42 (68,8%) tenían una PCR $> 10 \text{ mg/dL}$, 18 (29,5%) mostraron un pH venoso $<7,30$ y 26 (42,6%) presentaban una PCT superior a 1,5 mg/dL. Todos los pacientes recibieron tigeciclina bien en monoterapia (n=17; 27,8%) o en combinación (n=44; 72,2%) con meropenem en 25 enfermos y con amikacina en 19.

La erradicación microbiológica se logró en el 100% de los 21 casos con aislamiento de *E. faecium* (n=17) o *E. faecalis* (n=4). De los 23 pacientes con *E. coli*, los 15 no productores de BLEE mostraron erradicación, pero la infección persistió en los 8 casos con *E. coli* productores de BLEE. En los 17 enfermos con aislamiento de *Klebsiella-Enterobacter*, la erradicación se produjo en los 11 que no eran productores de BLEE y persistencia en los 6 casos BLEE positivos. Todos estos datos y algunos otros quedan reflejados en la tabla 1.

De los 61 pacientes, 50 (82%) evolucionaron hacia la curación y 11 (18%) fallecieron. Todas las muertes ocurrieron en pacientes con neoplasias con cirugía ampliada y de ellos 7 se asociaron con infección por *K. pneumoniae* BLEE positiva (n= 4) y *E. coli* con BLEE (n= 3) que estaban en tratamiento con tigeciclina y amikacina. En el análisis bivariado se asociaron significativamente al fallecimiento del paciente un índice de Charlson >6 ($p<0,031$), un pH venoso $<7,30$ ($p<0,011$) y la

leucocitosis $>20.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ($p<0,006$). El tipo de tratamiento recibido (tigeciclina en monoterapia o en combinación con amikacina o meropenem) no se asoció a mayor o menor riesgo de fallecimiento.

DISCUSIÓN

En la cohorte de pacientes estudiada con infección intraabdominal postquirúrgica y que recibieron tratamiento con tigeciclina se registró una mortalidad del 18% y en el análisis bivariado se encontraron como factores pronóstico asociados significativamente con la misma, un índice de Charlson >3 , un pH venoso $< 7,30$ y una leucocitosis $> 20.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$. Estos factores son semejantes a los descritos por Hughes et al¹¹. A diferencia de otros estudios, señalados por Reinart et al¹², no hemos encontrado asociación de la mortalidad con el nivel de la PCR o PCT, aunque quizá esto pueda estar artefactado por el pequeño tamaño de la muestra.

La mortalidad de los pacientes con infección intraabdominal oscila entre 10% y 60% según la gravedad clínica, pronóstico de la enfermedad de base, tipo de adquisición de la infección, tipo de cirugía, presencia de microorganismos resistentes y tratamiento empírico (adecuado o no)¹³. En nuestra serie, que incluye pacientes con neoplasias digestivas, cirugía altamente invasiva (biliar, neoplasia de páncreas) y con 35% de bacilos gramnegativos productores de BLEE, la mortalidad del 18% es semejante a la referida por otros autores¹⁴.

El tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en las infecciones intraabdominales postquirúrgicas oscila entre el 6% y 22%¹⁵⁻¹⁷, influyendo de forma negativa en el pronóstico de los pacientes al asociarse a un incremento de la mortalidad, a un mayor número de reintervenciones, reingresos y estancias hospitalarias más prolongadas¹⁵⁻¹⁹. En nuestro análisis no se ha podido establecer una relación del tipo tratamiento con la mortalidad ya que todos los pacientes han recibido tigeciclina. En esta cohorte de pacientes, la alta prevalencia de aislamientos de *Enterococcus* spp., con predominio de *E. faecium*, y de *E. coli* nos permitió introducir tigeciclina en el tratamiento empírico de estos pacientes⁴ asociada a meropenem o amikacina.

El poder erradicador de tigeciclina frente a *E. faecium* fue del 100% en las muestras de los pacientes incluidos en el estudio, lo que puede estar relacionado con las elevadas concentraciones que alcanza en fluidos peritoneales, líquido biliar y pancreático^{20,21}. Sin embargo, en nuestra serie su actividad en infecciones por enterobacterias fue limitada, pues hubo persistencia clínica y microbiológica con cultivos positivos de bacilos gramnegativos productores de BLEE, de forma similar a como se ha encontrado en otros estudios^{22,23}. Así, *E. coli* BLEE persistió en 8 muestras (34,7%) y se erradicó en 15 casos en los que no era productor de BLEE. Y como vemos en la tabla 1, algo similar ocurre con el grupo *Klebsiella-Enterobacter* productores de BLEE, con persistencia en 6 (35,2%) de 17 casos globales.

Los resultados de mortalidad en nuestra serie son similares a los de Eckman et al.²³, que estudiaron 785 pacientes con infección intraabdominal causada en su gran mayoría por *E.*

Tabla 1	Características de los pacientes evaluados	
Características	N = 61	n (%)
Sexo (hombre/mujer)	44/17	
Edad >65 años	37 (60,0)	
Índice de Charlson >3	40 (65,5)	
Comorbilidad		
Neoplasia de colon	19 (31,0)	
Diabetes	15 (24,5)	
HTA-Cardiopatía	8 (13,0)	
EPOC	11 (18,0)	
Hepatopatía, insuficiencia renal crónica	9 (14,7)	
Antibióticos previos (sí)	43 (70,4)	
Piperacilina-tazobactam	27 (44)	
Ciprofloxacino	7 (11,4)	
Amoxicilina-clavulánico	6 (9,8)	
Meropenem	3 (5,0)	
Cirugía realizada		
Neoplasia de páncreas	22 (36,0)	
Metástasis hepáticas	7 (11,4)	
Neoplasia de colon	9 (14,7)	
Cirugía biliar complicada	17 (28,0)	
Diverticulis complicadas, roturas bazo	6 (9,8)	
Microorganismos		
Flora polimicrobiana	61 (100,0)	
<i>Escherichia coli</i>	23 (37,7)	
<i>Enterococcus</i> spp.	21 (34,4)	
* <i>E. faecium</i>	17 (28,0)	
* <i>E. faecalis</i>	4 (6,5)	
<i>Klebsiella</i> spp.+ <i>Enterobacter</i> spp.	17 (28,0)	
Cultivos positivos (origen de la muestra)		
Drenaje percutáneo	29 (47,5)	
Líquido biliar	9 (14,7)	
Hemocultivo	8 (13,0)	
Herida	5 (8,0)	
Índice de Pitt ≥ 3	42 (68,6)	
Complicaciones	41 (67,0)	
Abscesos intraabdominales	18 (29,5)	
Peritonitis	13 (21,0)	
Otros (hemorragias, insuficiencia renal y hepática)	10 (16,3)	

Tabla 1	Características de los pacientes evaluados (cont.)	
Características	N = 61	n (%)
Leucocitos >12000/mm ³	45 (73,7)	
PCR >10 mg/dL	42 (68,8)	
pH venoso <7,30	18 (29,5)	
Procalcitonina >1,5 mg/dL	26 (42,6)	
Tratamiento		
Tigeciclina en monoterapia	17 (28,0)	
Tigeciclina en combinación	44 (72,0)	
• Tigeciclina + meropenem	25 (41,0)	
• Tigeciclina + amikacina	19 (31,0)	
Evolución clínica		
Curación	50 (82,0)	
<i>Exitus vitae</i>	11 (18,0)	
Persistencias microbiológicas	14 (23,3)	
<i>E. coli</i> con BLEE	8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> con BLEE	6	

coli (41,8%) y *E. faecium* (40%) y siendo casi en el 50% de tipo polimicrobiano. En nuestra cohorte los pacientes recibieron tigeciclina en monoterapia o en combinación y el porcentaje de curación fue del 82%. Otros autores que utilizaron tigeciclina con un grupo control de ceftriaxona y metronidazol^{24,25} o con imipenem²⁶ mostraron datos similares.

En esta cohorte no hemos valorado los efectos secundarios del uso de tigeciclina, pero otros autores si vieron una mayor frecuencia de los mismos en los pacientes tratados con tigeciclina (21%) que en los tratados con imipenem (12,4%)²⁶.

Por otra parte, aunque Stein GE et al.²⁷ encontraron una influencia negativa de tigeciclina en la mortalidad, asociada fundamentalmente con neumonías nosocomiales, posteriormente Mateo Bassetti⁵ en una cohorte de pacientes con infecciones intraabdominales, observó que el índice de curación era similar entre el grupo de tigeciclina 86,4% y el comparador (76,6%), no encontrando asociación significativa entre el uso de tigeciclina y mortalidad (42/1382 en el grupo de tigeciclina y 31/1393 en el comparador). Solomkin J et al.²⁸ en un estudio reciente, tampoco encontraron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado con tigeciclina y el comparador.

Las limitaciones de nuestro estudio residen en que se trata de un estudio abierto, de casuística pequeña y con ausencia de información sobre algunas variables, además de que carece de grupo comparador; tampoco se han evaluados los efectos secundarios del tratamiento antibiótico. No obstante, consideramos que nuestros resultados en una cohorte prospectiva limitada pero de pacientes con alta gravedad (>60% de los casos), permiten señalar que el uso de tigeciclina sola o combinada,

especialmente con meropenem, ofrece una alternativa de gran interés por su eficacia en la infección intraabdominal postquirúrgica polimicrobiana.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal médico y de enfermería del Servicio de Cirugía General y Digestiva, así como al Servicio de Microbiología del HCUVA, por su gran colaboración en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 2014; 94:1319-33.
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive date of the CIAOW study. *World J Emerg Surg* 2014; 9:9-37.
- Skrupky LP, Tellor BR, Mazuzski JE. Current strategies for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14:1933-47.
- Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006; 28:1079-86.
- Bassetti M, McGovern PC, Wenish CH, Meyer RD, Yasn JL, Wible M et al. Clinical response and mortality in tigecycline complicated intra-abdominal infection and complicated skin and soft-tissue infection trials. *Intern J Antimicrob Agents* 2015; 46:346-50.
- Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69:255-61.
- Paterson DL, Ko WCH, Gottberg AV, Mohopatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-Spectrum β -lactamase production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
- Jacobs ER, Bone RC. Clinical Indicators in Sepsis and septic adults' respiratory distress syndrome. *Med Clin of North Am* 1986; 70:921-32.
- Lee YR, McMahan D, McCalli C, Perry GK. Complicated intra-abdominal infections: The old antimicrobials and the new players. *Drugs* 2015; 75:2097-117.
- Hughes MJ, Harrison E, Paterson-Brown S. Post-operative antibiotics after appendectomy and post-operative abscess development: A retrospective analysis. *Surgical Infections* 2013; 14:56-61.
- Reinhart K, Bauer M, Riedermann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostic and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:609-33.
- Gómez J, Alcaraz PO, Nuñez ML, García Muñoz PA. Perspectivas terapéuticas de las infecciones intraabdominales: papel y significación del imipenem. En (García Rodríguez JA Ed) Imipenem e Infección Nosocomial. Experiencia de siete años. MSD. Madrid 1994.113-130.
- Adis Editors. The empirical choice of antibacterial agents in intra-abdominal infections requires consideration of a variety of factors. *Drugs Ther Perspect* 2012; 29:9:13-16.
- Tellado JMN, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parénteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infection in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:947-55.
- Bare M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy of clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Intern J Technology Assessment in Health Care* 2006; 22:242-48.
- Edelsberg J, Bwrgler A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect* 2008; 9:335-47.
- Aziz J, Mir MA. Clinical and economic impact of appropriate empirical antibiotic therapy in complicated intra-abdominal infections: A retrospective study. *Curr Med Res Pract* 2015; 5:262-69.
- Eckmann C, Shekarriz H. Antimicrobial management of complicated intra-abdominal infections caused by resistant bacteria. *Eur Infect Dis* 2012; 6:22-7.
- Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006; 40:20:64-7
- Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1221-29.
- Bodmann KE, Heizmann WR, Von Eiff C, Petrik C, Loschmann PA, Eckman C. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. *Chemotherapy* 2012; 58:282-94.
- Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sanchez García , Guirao X et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl,-2):ii25-ii35.
- Towfigh S, Pasternak J, Pirier A, Leister H, Babinchat T. A multicenter, open-label, reandomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1274-81.
- Qvist N, Warren B, Leister-Tebbe H, Zito ET, Pedersen R, McGovern PC, et al. Efficacy of tigecycline versus ceftriaxone plus metronidazole for the treatment of complicated intra-abdominal infections: results from randomized, controlled trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13:102-9.
- Chen Z, Wu J, Zhang Y, Wei J, Leng X, Bi J, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. Imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized

controlled trial. *BMC Infect Dis* 2010; 10:217-25.

27. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:331-6.
28. Solomkin J, Mullin CD, Quintana D, Eckman C, Shelbaya A, Ernst FR, et al. Evaluation of tigecycline efficacy and post-discharge outcomes in a clinical practice population with complicated intra-abdominal infection: A propensity score-matched analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2016; 17:402-11.

Original breve

Isabel Izuzquiza¹
Kent Are Jamtøy²
Nils Petter Fosslund²
Irene Martínez-Padilla³
Farzin Falahat³
Luis Alou¹
José Prieto^{1,4}
María Luisa Gómez-Lus¹

¿Está indicada la prescripción de antibióticos en la extracción del tercer molar retenido?: Estudio comparativo entre patrones de prescripción

¹Área de Microbiología-Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

²Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital St. Olav. Trondheim.

³Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Objetivo. Valorar si existe una diferencia significativa en tasa de infección tras cirugía de extracción dentaria en dos hospitales de Noruega y España, donde se aplican protocolos de profilaxis quirúrgica diferentes.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional analítico, tipo cohortes retrospectivo, analizando pacientes sanos, sin factores de riesgo, operados de tercer molar incluido en los servicios de maxilofacial de dos hospitales diferentes: St. Olav de Trondheim (Noruega) y Clínico San Carlos de Madrid (España). Se recogieron las variables: edad, número de piezas extraídas, tipo de anestesia, y observaciones recogidas en la historia clínica sobre el curso de la operación. Para valorar el desarrollo infección postoperatoria se recogieron los datos de los pacientes que escogieron el hospital como lugar de retirada de los puntos en el Hospital St. Olav, y en el Hospital Clínico San Carlos se llevó a cabo una encuesta telefónica para conocer el curso de la operación meses después.

Resultados. El 11,1% de los pacientes operados en el Hospital St. Olav recibió pauta antibiótica durante una semana tras la operación, mientras que en el Hospital Clínico San Carlos fue del 100%. La tasa de infección tras ésta fue del 15% en el Hospital de St. Olav y del 7,5% en el Hospital Clínico siendo estas diferencias no estadísticamente significativas.

Conclusiones. La administración sistemática de antibiótico a pacientes sanos sin factores de riesgo sometidos a extracción quirúrgica del tercer molar retenido es una práctica rutinaria en clínica que no parece estar justificada.

Palabras clave: Tercer molar retenido, extracción, profilaxis antibiótica, Noruega, España, infección.

Correspondencia:
Isabel Izuzquiza Avanzini
Área de Microbiología-Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid
E-mail: isabelizuzq@gmail.com

Is it necessary to prescribe antibiotics in impacted third molar surgical removal?: comparative study between prescribing patterns

ABSTRACT

Objective. To assess whether there is a significant difference in infection rate after surgery tooth extraction in two different hospitals from Norway and Spain where different surgical antimicrobial prophylaxis protocols are applied.

Methods. An analytical observational study was conducted, retrospective cohorts type, analyzing healthy patients with no risk factors, who were third molar tooth operated in maxillofacial services of two different hospitals: St. Olav in Trondheim (Norway) and Clínico San Carlos in Madrid (Spain). The collected variables were: age, number of tooth removed, anesthesia type, and observations about the course of the operation registered in the clinical history. To assess the development of postoperative infection, patient's data of those who chose the hospital as the place to remove the suture thread were collected in Norway, whereas in Spain a telephone survey was conducted to determine the course of the operation months later.

Results. In St. Olav Hospital 11.1% of patients operated received antibiotic regimen after surgery, while in Hospital San Carlos were 100%. The infection rate was 15% in St. Olav Hospital and 7.5% in Hospital San Carlos. These differences were not statistically significant.

Conclusions. The routine administration of antibiotics to healthy patients with no risk factors undergoing impacted third molar surgical removal is a common clinical practice which it does not seem to be justified.

Keywords: Impacted third molar, surgical removal, antibiotic prophylaxis, Norway, Spain, infection.

INTRODUCCIÓN

Los médicos y odontólogos han indicado tradicionalmente la profilaxis antibiótica para prevenir complicaciones derivadas de procedimientos invasivos dentales. Sin embargo, las guías más recientes revelan la falta de evidencias clínicas suficientes que justifiquen la práctica generalizada de la profilaxis, por lo que en pocos años, el péndulo ha pasado de recomendar profilaxis antibiótica en numerosos procedimientos, a ser más restrictivo actualmente¹.

España es uno de los países europeos con mayor tasa de consumo de antibióticos, y por lo tanto, uno de los países con mayores tasas de resistencias a éstos. El 10% de las prescripciones antibióticas en España son realizadas por dentistas, a veces, para el tratamiento de infecciones odontológicas, pero sobre todo por razones profilácticas en cirugías y procedimientos dentales. Sin embargo, una prescripción sistemática de antibióticos no puede ser considerada una práctica aceptable. En numerosas circunstancias el riesgo de infección es tan bajo que los riesgos derivados del uso de antibiótico exceden de sus potenciales beneficios².

Ante una extracción quirúrgica de diente retenido, deberemos considerar principalmente dos tipos de complicaciones a prevenir: infecciones locales polimicrobianas (abscesos, flemones...) e infecciones sistémicas derivadas de la bacteriemia transitoria en pacientes con alteraciones del sistema inmune y aquellos con focalidad susceptible (pacientes con válvulas protésicas cardiacas...).

La administración de antibióticos en pacientes con una infección previa o de manera profiláctica en pacientes comprometidos médicamente (por inmunosupresión, riesgo de endocarditis...) está comprobada y bien documentada. Sin embargo, es la administración de antibióticos para prevenir infecciones locales en pacientes sanos, lo que genera mayor controversia³. La infección del sitio quirúrgico tiene una frecuencia estimada entre el 1,2% al 27%⁴. Su tratamiento suele ser sencillo, consistente en antibioterapia y drenaje de la infección de la herida⁵. Un importante debate rodea el rutinario uso de antibiótico en la profilaxis de esta patología⁴.

Existe una gran diversidad de criterios al respecto, y hay estudios que establecen que los antibióticos reducen la incidencia de infecciones postoperatorias, mientras que otros comparan su eficacia con el placebo³.

En el 2012, "The Cochrane Collaboration", llevó a cabo un metaanálisis⁵ en el que se incluyeron 18 estudios doble ciego controlados con placebo, con un total de 2.456 participantes sanos, sometidos a extracción dentaria de tercer molar incluido. Se concluyó que la profilaxis antibiótica reduce el riesgo de infección (RR 0,29 (IC 95% 0,16- 0,50) $p < 0,000$, 1.523 pacientes) y de alveolitis seca (RR 0,62 (IC 95% 0,41-0,95) $p = 0,03$ 1429 pacientes). La profilaxis no reduce significativamente el desarrollo de fiebre, trismus o inflamación. Sin embargo, conlleva el riesgo de desarrollar efectos secundarios a éstos y el potencial desarrollo de resistencias bacterianas a largo plazo. Por ello, los autores de este metaanálisis concluyeron que no

aconsejaban la prescripción rutinaria de antibiótico para pacientes sanos que fueran a ser sometidos a extracción de tercer molar. En otros estudios recientes, no se halló diferencias entre la administración de amoxicilina pre y postquirúrgica⁶ y de amoxicilina/ácido clavulánico⁷ y el grupo placebo en la prevención de la infección.

El debate persiste, aunque dada la llamada constante de la Organización Mundial de la Salud, a todos los países miembros a desarrollar y financiar planes y estrategias nacionales y a adoptar medidas urgentes en los planos nacional, regional y local para combatir las resistencias⁵, se entiende que el uso generalizado de antibióticos en personas que no tienen una infección favorece el desarrollo de resistencias bacterianas, y por lo tanto, la pauta de tratamiento antibiótico a pacientes sanos para prevenir infecciones, podría causar más daño que beneficio en ambos, los propios pacientes, y la población en general a largo plazo⁶.

En este estudio, hemos comparado dos patrones de prescripción de antibióticos en la extracción quirúrgica de tercer molar incluido, en los servicios de maxilofacial de dos hospitales diferentes: el St. Olav de Trondheim en Noruega y el Clínico San Carlos de Madrid en España.

La prescripción antibiótica postcirugía en el Hospital de St. Olav se reserva a aquellas cirugías más complicadas, pautando en estos casos amoxicilina 500 mg 1/8 h durante 7 días. En el Hospital Clínico de Madrid, en este estudio la pauta antibiótica amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 h durante 7 días se recomienda a todos los pacientes, presenten cirugías complicadas o no.

El objetivo del trabajo es valorar si existe una diferencia significativa en la tasa de infección tras cirugía de extracción del tercer molar retenido en estos dos hospitales donde se aplican patrones de prescripción diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo cohortes retrospectivo. Se recogieron los datos de todos los pacientes sanos operados de extracción dentaria de diente retenido en el Hospital St. Olav de Trondheim, Noruega, entre septiembre y octubre de 2015 (grupo 1) y entre enero y febrero de 2016 en el servicio de maxilofacial y cirugía bucal del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (grupo 2) Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con factores de riesgo para la infección (infección odontológica previa, riesgo de endocarditis según la American Heart Association, inmunosupresión). Se recogieron las variables: edad, número de piezas extraídas, tipo de anestesia, y observaciones recogidas en la historia clínica sobre el curso de la operación. En el Hospital de St. Olav se recogió también la información de aquellos pacientes que escogieron el hospital para el control de la herida y retirada de los puntos de sutura a los 7 días, obteniéndose un total de 20 de los 36 operados (55,6%). En el Hospital Clínico, se realizó en este caso, una encuesta telefónica para conocer el curso del postoperatorio y conocer las posibles complicaciones in-

fecciosas derivadas de la cirugía debido a que en el servicio no se realizan controles postoperatorios generalmente por utilizar sutura reabsorbible. En este caso respondieron telefónicamente postcirugía el 76,8% de los operados (53 de 69 pacientes).

Se obtuvo una muestra total de 105 pacientes sanos de los dos hospitales, sin factores de riesgo, diagnosticados de diente retenido y sometidos a cirugía de extracción quirúrgica dentaria, de los cuales, se obtuvieron datos post-cirugía en 73 pacientes.

Las variables hospital, prescripción antibiótica desde el día de la operación, infección postoperatoria, número de piezas extraídas (1-2 o 3-4) y tipo de anestesia fueron recogidas como variables categóricas, y descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. La edad se ha recogido como variable cuantitativa discreta, siendo caracterizada mediante mediana y rango intercuartílico (RIC), al no seguir una distribución normal.

Las relaciones entre variables categóricas se van a describir con tablas de contingencia, usando como estadístico para el contraste de hipótesis la Chi cuadrado de Pearson o, en caso de que el porcentaje de casillas con frecuencia esperada menor de cinco sea mayor al 25%: la razón de verosimilitudes o el estadístico exacto de Fisher. Para evaluar la magnitud de este efecto se ha calculado el riesgo relativo.

Para comparar la variable cuantitativa edad se ha usado la U de Mann Whitney puesto que según Kolmogorov- Smirnov se trata de una variable no paramétrica.

RESULTADOS

Los datos descriptivos se recogen en la tabla 1. Así, del total de pacientes sanos operados en el Hospital St. Olav, 4 de 36 (11,1%) recibieron indicación de toma de antibiótico tras la cirugía (amoxicilina 500 mg durante 7 días 3 veces/día) por presentar cirugías complicadas. En el control para la retirada de puntos 7 días después, se obtuvieron presencialmente datos de 20 de los 36 operados.

De los 69 pacientes operados en el Hospital Clínico de Madrid, el 100% recibió prescripción antibiótica el día de la operación (amoxicilina-clavulánico 875/125 mg 3 veces al día 7 días y alérgicos a penicilinas: clindamicina 300mg 3 veces/día 8 días). En la encuesta telefónica para realizar el control postoperatorio se obtuvo información de 53 del total de 69 pacientes operados.

El número de piezas extraídas fue mayoritariamente de 1 a 2 en ambos hospitales, siendo la de extracción de 3-4 piezas del 11,1% en Hospital de St. Olav y del 2,9% en el Hospital Clínico.

El tipo de anestesia fue general en el 22,2% de los pacientes en el Hospital de St. Olav y del 1,4% en el Hospital Clínico, siendo el resto bajo anestesia local. La edad en ambas poblaciones tiene una mediana de 23 años, tratándose de una población predominantemente joven en ambos casos.

En la tabla 2 se recoge el análisis de la tasa de infección según las distintas variables. Del total de pacientes seguidos, se obtuvo una tasa de infección del 15% (3 de 20 pacientes) en el Hospital de St. Olav y del 7,5% en el Hospital Clínico (4 de 53 pacientes). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,335$).

Si nos fijamos en la tasa de infección según toma de antibiótico desde el día de la operación, observamos que de los 3 pacientes que desarrollaron infección post-operatoria en el Hospital de St. Olav, 2 de ellos fueron tratados con antibiótico.

De forma global, el número de piezas extraídas sí se asoció estadísticamente con el riesgo de Infección. Aquellos a los que se les extrajo 3-4 piezas, tuvieron mayores probabilidades de desarrollar infección que los que no ($p=0,023$). En el análisis segmentado por hospitales, se mantiene la mayor tasa de infección en pacientes a los que se les extraen 3- 4 piezas.

Analizando la variable edad con la variable infección, tanto en el Hospital St. Olav como en el Hospital Clínico y de forma conjunta, la mediana y media de edad fueron ligeramente superiores en aquellos pacientes que desarrollan infección que en los que no, aunque estas diferencias no fueron significativas en ninguno de los casos.

DISCUSIÓN

En el estudio comparativo llevado a cabo, no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infección, aunque nos muestra una variabilidad en la administración de antibióticos con dos patrones de prescripción diferentes. En España, la administración de antibioterapia post-cirugía en la extracción de diente retenido ha sido una práctica habitual entre los profesionales²; los consensos de expertos existentes recomendaban su uso por considerar la solución de

Tabla 1	Datos descriptivos según hospital.	HOSPITAL	
		St. Olav n (%)	Clínico n (%)
PAUTA DE ANTIBIÓTICO TRAS CIRUGÍA	SI	4 (11,1%)	69 (100%)
	NO	32 (88,9%)	0 (0%)
CONTROLADOS POST-CIRUGÍA	SI	20 (55,6%)	53 (76,8%)
	NO	16 (44,4%)	16 (23,2%)
NÚMERO DE PIEZAS EXTRAÍDAS	De 3 a 4	4 (11,1%)	2 (2,9%)
	De 1 a 2	32 (88,9%)	67 (97,1%)
TIPO DE ANESTESIA	General	8 (22,2%)	1 (1,4%)
	Local	28 (77,8%)	68 (98,6%)
EDAD	Mediana(RIC)	23 (19-27,75)	23 (20-30)
	Media \pm DS	24,58 \pm 9,48	25,03 \pm 6,87

Tabla 2		Incidencia de la infección post-quirúrgica según distintas variables.				
		INFECCIÓN		RR	p-valor	
		SI	NO			
HOSPITAL	St. Olav n (%)	3 (15%)	17 (85%)	2	0,335*	
	Clínico n (%)	4 (7,5%)	49 (92,5%)			
USO DE ANTIBIÓTICO TRAS CIRUGÍA	St. Olav	SI	2 (100%)	0 (0%)	1,95	0,503*
		NO	1 (5,6%)	17 (94,4%)		
	Clínico	SI	4 (7,5%)	49 (92,5%)		
		NO	0 (0%)	0 (0%)		
	TOTAL	SI	6 (10,9%)	49 (89,1%)		
		NO	1 (5,6%)	17(94,4%)		
NÚMERO DE PIEZAS EXTRAÍDAS	St. Olav	De 3 a 4	1 (100%)	0 (0%)	9,39	0,023**
		De 1 a 2	2 (10,5%)	17(89,5%)		
	Clínico	De 3 a 4	1 (50%)	1 (50%)		
		De 1 a 2	3 (5,9%)	48 (94,1%)		
	TOTAL	De 3 a 4	2 (66,7%)	1 (33,3%)		
		De 1 a 2	5 (7,1%)	65 (92,9%)		
EDAD	St. Olav	Mediana (RIC)	30 (19- 30)	24 (21-29)	3,04	0,143 ****
		Media ± DS	33,67 ± 16,8	26 ± 7,3		
		>Mediana	2 (20%)	8 (80%)		
		≤Mediana	1 (10%)	9 (90%)		
	Clínico	Mediana (RIC)	26,5 (24- 37)	23 (20-31)		
		Media ± DS	29,25 ± 7,37	25,47 ± 7,34		
		>Mediana	4 (16,7%)	20 (83,3%)		
		≤Mediana	0 (0%)	29(100%)		
	TOTAL	Mediana (RIC)	28 (24-40)	23 (20-31)		
		Media ± DS	31,14 ± 11,26	25,61 ± 7,27		
		>Mediana	5 (15,2%)	28 (84,8%)		
		≤Mediana	2 (5%)	38 (95%)		

P valor calculada con: *(Chi Cuadrado) *(Fisher) ***(U-Mann-Whitney) ****(Prueba de la mediana).

continuidad de la piel, mucosa o tejidos duros de la boca como un paso previo a la bacteriemia potencialmente patógena en el huésped⁸. Sin embargo, no está claro qué procedimientos dentales son más o menos propicios a causar bacteriemias transitorias de bajo grado o a desencadenar bacteriemias de grado superior comparándolos con aquellos que resultan de actividades rutinarias tales como masticar comida (7-51%) o lavarse los dientes y uso de hilo dental (20-68%)⁹.

A pesar de que el desarrollo de infección en pacientes del Hospital de St. Olav (15%) fue superior a la de pacientes del Hospital Clínico (7,5%), hay que destacar que dos de los tres pacientes infectados en el Hospital de St. Olav ya habían recibido desde el día de la operación antibióticos debido a que

eran cirugía complicada y no evitó el desarrollo de la misma. Lo que parece indicar que la infección se desarrolla en aquellos pacientes con mayor riesgo, intrínseco o extrínseco, independientemente de la administración de antibioterapia postcirugía.

Los factores del paciente (edad, higiene bucal, microbiota de la boca, enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas)¹⁰ y otros factores relacionados con el procedimiento quirúrgico (agresividad en la cirugía, número de piezas extraídas y el grado de osteotomía realizado) podrían predisponer a la infección, lo que hace que la decisión de utilizar profilaxis antibiótica deba hacerse sobre una base individual valorando riesgo/beneficio, pero nunca de manera sistemática. La presen-

cia de factores de riesgo debería ser siempre estimada, en este aspecto también existen discrepancias, y no están claramente definidos el papel de cada una de estas variables en el riesgo de infección.

Respecto al antibiótico elegido para cubrir el riesgo de infección, en el Hospital de St. Olav se administró amoxicilina y en el Hospital Clínico, se administró amoxicilina/clavulánico mientras que los antibióticos más prescritos en cirugía maxilofacial son amoxicilina y amoxicilina/clavulánico¹¹.

Otro hecho susceptible de debate, es sobre el mejor momento en el que la prescripción antibiótica debiera ser administrada para prevenir la infección. Estudios recientes no han mostrado diferencias significativas entre la administración de amoxicilina pre y postquirúrgica⁶ entre los grupos tratados y el grupo placebo. Por otra parte tampoco se obtuvieron diferencias cuando se administraba amoxicilina/clavulánico antes y después de la intervención comparado con el grupo placebo en la prevención de la infección postoperatoria⁷.

Como limitaciones del estudio hemos de resaltar el bajo número de pacientes, que aumenta el riesgo de error aleatorio; por lo que estudios predefinidos y con un mayor número de pacientes serían necesarios para obtener conclusiones extrapolables. También hemos de recalcar la diferencia de procedimientos en ambos hospitales, ya que en el Hospital de St. Olav, las operaciones se llevaron a cabo en un quirófano y sin embargo, en el Hospital Clínico, se realizaron cuando la anestesia fue local (98,6% de los casos), en las consultas de cirugía bucal. Así mismo, la recogida de datos para valorar la infección post-cirugía difiere en ambos hospitales. En el Hospital de St. Olav la variable infección/no infección, fue considerada por un profesional del servicio a los siete días, en aquellos pacientes que eligieron el hospital como lugar para la extracción de los puntos (se podría pensar que los pacientes más graves o con mayores complicaciones entran dentro de éste grupo, pues de lo contrario, se podían citar en su médico de familia o dentista); en el Hospital Clínico, en este caso, se procedió a llamar telefónicamente a los pacientes tres meses después de la operación, para conocer la evolución postoperatoria de ésta, lo que conlleva sesgos inherentes, de olvido entre otros.

Podemos concluir que, la administración sistemática de antibiótico a pacientes sanos sin factores de riesgo sometidos a extracción quirúrgica dentaria de diente retenido es una práctica que no parece estar justificada, por lo que son necesarios más estudios que profundicen en esta línea de investigación. La valoración de la gran variabilidad en la prescripción antibiótica entre centros de un mismo país y entre países, tiene como objetivo común la reducción del consumo de antibióticos para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos dentro de la recomendaciones del Plan Nacional de Resistencia a los antibióticos 2014-2018 (PRAN)¹².

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario de St. Olav de Noruega, de manera especial a los servicios de maxilofacial y otorrinolaringo-

logía. A A. Quiroga Fernández, por su ayuda con la estadística, su paciencia y disponibilidad; y a todos los que han colaborado para que este trabajo salga adelante.

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. Falcés C y Miró JM. Prevención de la endocarditis infecciosa: entre el avance en los conocimientos científicos y la falta de ensayos aleatorizados. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 1072-4.
2. Sancho- Puchades M, Herráez- Vilas JM, Valmaseda- Castellón E, Berini- Aytés L, Gay- Escoda C. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by Spanish Oral Surgeons. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: e533-7.
3. Sancho-Puchades M, Herráez- Vilas JM, Berini- Aytés L, Gay- Escoda C. Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: Use or abuse? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: e28-33.
4. Susarla SM, Sharaf B, Dodson TB. Do antibiotics reduce the frequency of surgical site infections after impacted mandibular third molar surgery?. *Oral Maxillofac Surg Clin North* 2011; 541-46.
5. Lodi G, Finigi L, Sardella A, Carrasi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD003811. DOI: 10.1002/14651858.CD003811.pub2.
6. Cubas-Jaegera JL, Asmat-Abanto AS. Amoxicilina para prevenir la infección postexodoncia de terceros molares incluidos: ensayo clínico aleatorizado. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2016; 38:188-92.
7. Arteagoitia I, Ramos E, Santamaria G, Barbier L, Alvarez J, Santamaria J. Amoxicillin/clavulanic acid 2000/125 mg to prevent complications due to infection following completely bone-impacted lower third molar removal: a clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119:8-16.
8. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A, Llamas R, Llena J, Morales A, et al. Consensus documento in the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: e188-205.
9. Wilson W, Taubert K, Geritz M, Lockhart P, Baddouar L, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: 1736-54.
10. Martín Villa JM, Gómez-Lus Centelles ML, Prieto Prieto J. Enfermedad periodontal y respuesta al huésped. *Periodoncia clínica e implantología oral.* Editorial: Ediciones avances médico-dentales, S.L., 4ª ed. Madrid 2013; 159-68.

11. Arteagoitia I, Ramos E, Santamaria G, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J. Survey of Spanish dentists on the prescription of antibiotics and antiseptics in surgery for impacted lower third molars. *Med Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21:82-7.
12. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad. Nota de prensa http://www.aemps.gob.es/informa/notasPrensa/docs/2015/nota-prensa_18-11-2015-dia-europeo-antibioticos.pdf (último acceso 27/07/2016).

Original Breve

Aitziber Aguinaga
Ana Navascués
Isabel Polo
Carmen Ezpeleta

Estudio comparativo de técnicas confirmatorias de anticuerpos frente VIH-1/2: Geenius™ versus INNO-LIA™

Servicio de Microbiología Clínica. Complejo Hospitalario de Navarra,
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. IdISNA, Pamplona, Navarra, España.

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio es comparar dos ensayos confirmatorios de anticuerpos frente a la infección por VIH-1/2.

Material y métodos. Estudio prospectivo (1/1/2015-31/12/2015) en el que se incluyeron muestras de suero con resultados repetidamente positivos en la técnica de cribado *Antigen-antibody assay* HIV-1/2 (Architect, Abbott). En los sueros correspondientes a nuevos diagnósticos se utilizaron las técnicas confirmatorias Geenius™ HIV-1/2 *assay* (Bio-Rad) e INNO-LIA™ HIV-1/2 *score line-immunoassay* (Innogenetics®). La carga viral VIH-1 (Cobas® AmpliPrep/HIV, Roche) se realizó en casos discordantes e indeterminados.

Resultados. Se incluyeron 85 muestras. Los resultados de ambas técnicas confirmatorias fueron concordantes en 80/85 muestras: 53 VIH-1, 1 VIH-2, 25 negativos y 1 indeterminado. El coeficiente de concordancia *Kappa* de *Cohen* fue muy elevado (0,878).

Conclusión. La concordancia entre las dos técnicas evaluadas es muy elevada. El procedimiento para realizar Geenius™ es rápido y sencillo. Geenius™ es una técnica alternativa, útil, a incluir en los algoritmos diagnósticos de infección por VIH-1/2.

Palabras clave: VIH-1, VIH-2, Geenius™, INNO-LIA™, algoritmo diagnóstico.

Comparative study of HIV-1/2 antibody confirmatory assay: Geenius™ versus INNO-LIA™

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study is to compare two confirmatory tests for HIV-1/2 infection.

Material and methods. A prospective study was carried out between 01/01/2015 and 12/31/2015. Serum samples with repeatedly positive results in the Antigen-Antibody-HIV-1/2 (Architect, Abbott) screening assay were included. The serum samples corresponding to new diagnosed cases were selected and were used to compare the two confirmatory assays: Geenius™ HIV-1/2 (Bio-Rad) and INNO-LIA™ HIV-1/2 *score line-immunoassay* (Innogenetics®). The HIV-1 viral load (Cobas® AmpliPrep/HIV, Roche) was performed in discordant or indeterminate cases. **Results.** Eighty five samples were included. The results of both confirmatory assays were concordant in 80/85 samples: 53 HIV-1, 1 HIV-2, 25 negative and one indeterminate. Cohen's Kappa concordance coefficient between Geenius™ and INNO-LIA™ techniques was very high (0.878).

Conclusion. The concordance between the two assays is high. The procedure for Geenius™ is simple and fast. Geenius™ is a good alternative to include in the HIV-1/2 diagnostic algorithm.

Key words: HIV-1, HIV2, Geenius™, INNO-LIA™, diagnostic algorithm.

INTRODUCCIÓN

Las guías nacionales¹ e internacionales^{2,3} recomiendan el empleo de algoritmos diagnósticos de VIH-1/2 para identificar infecciones por VIH-1/2, diagnosticar infecciones agudas y diferenciar entre infecciones causadas por el virus VIH-1 o VIH-2. Éstas incluyen técnicas serológicas para la detección de anticuerpos y antígeno p24 así como técnicas moleculares para detectar ARN o ADN proviral.

Correspondencia:
Aitziber Aguinaga Pérez
Servicio de Microbiología Clínica. Complejo Hospitalario de Navarra
Calle de Irunlarrea 3, Pamplona, Navarra (CP: 31008). España.
Teléfono: 848422923.
E-mail: aitziber.aguinaga.perez@cfnavarra.es

El diagnóstico inicial de la infección por el virus VIH-1/2 se realiza mediante la detección de anticuerpos que, ante resultados repetidamente positivos, requieren confirmación con técnicas más específicas. Hasta hace unos años el Western Blot (WB) y el inmunoensayo en línea (LIA) eran las técnicas de referencia para la confirmación y diferenciación de anticuerpos específicos frente a VIH-1 y VIH-2. Las limitaciones más importantes de estas técnicas son su lentitud, laboriosidad, y en algunos casos su lectura e interpretación que es manual y/o subjetiva¹. Una de estas técnicas, ampliamente utilizada es INNO-LIA™ HIV-1/2. INNO-LIA™ HIV-1/2 score line-immunoassay es un inmunoensayo enzimático en tira que detecta anticuerpos específicos frente a VIH-1 (gp120, gp41, p31, p24 y p17) y VIH-2 (gp36 y gp105). Metodológicamente el procedimiento es laborioso (tiempo de incubación: 3 ó 16h), y requiere de personal altamente cualificado.

Geenius™ HIV-1/2 es una inmunocromatografía que detecta anticuerpos específicos frente a VIH-1 (p31, gp160, p24, gp41) y VIH-2 (gp36 y gp140). El procedimiento es sencillo y el tiempo de incubación de la técnica es corto, 30 minutos. La lectura e interpretación del resultado es automática. La utilización de Geenius™ como técnica confirmatoria puede simplificar y agilizar el diagnóstico de la infección por el virus VIH-1/2.

El objetivo del estudio es comparar la eficacia de la técnica confirmatoria de anticuerpos VIH-1/2 Geenius™ HIV-1/2 respecto a INNO-LIA™ HIV-1/2 score line-immunoassay.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo desde el 1/01/2015 hasta el 31/12/2015, en el que se incluyeron todos los pacientes con resultado repetidamente positivo en la técnica de cribado.

En nuestro Servicio realizamos como cribado un enzimoimmunoanálisis de cuarta generación, *HIV Antigen-Antibody*

dy Combo assay (Architect, Abbott, Wiesbaden, Germany). Ésta técnica detecta anticuerpos IgG/M frente VIH-1/2 y antígeno p24. Ante un resultado repetidamente positivo, realizamos como técnica confirmatoria INNO-LIA™ HIV-1/2 score line-immunoassay (Innogenetics®, Gent, Belgium).

Durante el estudio realizamos en paralelo Geenius™ HIV-1/2 (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France) e INNO-LIA™ HIV-1/2 score line-immunoassay. En los casos en los que se obtuvieron resultados discordantes entre ambas técnicas confirmatorias, o entre el resultado de la serología de cribado y las técnicas confirmatorias, se solicitó una nueva muestra de suero para repetir serología y de plasma para realizar carga viral de VIH-1. Los pacientes fueron monitorizados clínicamente y serológicamente un mínimo de 6 meses.

El algoritmo diagnóstico se realizó en todas las muestras con resultado de cribado positivo de pacientes cuyo estado de VIH era desconocido en nuestro centro.

La lectura e interpretación de los resultados de ambas técnicas se realiza de forma automática, siguiendo los criterios de la OMS, CDC y Cruz Roja Americana.

La carga viral VIH-1 se determinó mediante PCR a tiempo real (Cobas® AmpliPrep/HIV, c6800, Roche, Mannheim, Germany).

La comparación entre las 2 técnicas evaluadas se realizó mediante el coeficiente de concordancia *kappa* de Cohen.

RESULTADOS

Durante el año 2015 se procesaron 22.465 muestras para descartar la presencia de anticuerpos de VIH-1/2. De estas, 189 tuvieron un valor positivo repetido en la técnica de cribado. Tras la selección de una muestra por paciente y eliminación de muestras de pacientes VIH conocidos, se incluyeron 88 mues-

Tabla 1 Pacientes con resultados discordantes en las técnicas confirmatorias.

Paciente	Inmunoensayo valor (S/CO)	Técnica confirmatoria	Resultado	gp41	p31	p24	gp36	Carga viral VIH-1 (log)	Monitorización
6	1,95	INNO-LIA™	IND	N	N	P	N	ARN	No confirmada
		Geenius™	N	N	N	N	No detectado	infección VIH-1	
10	542,01	INNO-LIA™	IND	P	P	IND	N	5,57	Confirmada
		Geenius™	P	P	N	N	infección VIH-1		
61	110,03	INNO-LIA™	IND	P	N	N	N	5,03	Confirmada
		Geenius™	N	N	N	N	infección VIH-1		
78	2,51	INNO-LIA™	N	N	N	N	N	ARN	No confirmada
		Geenius™	IND	P	N	N	N	No detectado	infección VIH-1
81	1,89	INNO-LIA™	N	N	N	N	N	ARN	No confirmada
		Geenius™	IND	P	N	N	N	No detectado	infección VIH-1

IND =Indeterminado, P= Positivo, N = Negativo

Tabla 2 Discordancia entre los anticuerpos específicos comunes detectados por INNO-LIA™ y Geenius™, y repercusión de los mismos sobre el resultado global de la técnica e infección por VIH-1/2.						
Pacientes	Infección VIH	Resultado INNO-LIA™	Resultado Geenius™	Discrepancia entre detección de anticuerpo específico		
				Antígeno	INNO-LIA™	Geenius™
6	N	IND	N	p24	P	N
10	P	IND	P	p31	P	N
				p24	IND	N
11, 96	P	P	P	p31	P	N
				p24	P	N
13, 14, 37, 38, 41, 77, 91, 96	P	P	P	p31	P	N
15, 24, 45, 47, 79, 83, 87, 88, 65	P	P	P	p24	P	N
36	P	P	P	p31	IND	N
				p24	P	N
61	P	IND	N	gp41	P	N
68	P	P	P	gp36	N	P
71	P	P	P	p31	N	P
78	N	N	IND	gp41	N	P
81	N	N	IND	gp41	N	P

IND =Indeterminado, P= Positivo, N = Negativo

tras para valorar las técnicas confirmatorias. La edad media de los pacientes fue de 37 años (desviación típica 13 años). Un 62% fueron varones.

Finalmente pudo realizarse la comparación en 85 de las 88 muestras. Los resultados de ambas técnicas fueron concordantes en 80 muestras: 53 fueron infecciones por VIH-1, 1 por VIH-2, 25 fueron negativos y 1 fue indeterminado. El coeficiente de concordancia *Kappa* de *Cohen* entre las técnicas Geenius™ e INNO-LIA™ fue muy elevado (0,878). En 5 de los 85 casos los resultados entre ambas técnicas fueron discordantes (tabla 1).

Un 4,1 % de las determinaciones realizadas fueron indeterminadas: 4,7% (4/85) mediante INNO-LIA™ y 3,5% (3/85) mediante Geenius™.

Uno de los pacientes, paciente 5, tuvo una serología positiva (valor 21,46 S/CO) con resultado indeterminado en ambas técnicas confirmatorias (positiva la banda gp41 en Geenius™ e INNO-LIA™) y carga viral VIH-1 negativa. El paciente, sin clínica relacionada, continúa en seguimiento.

En la tabla 2 se describen las discordancias observadas entre las bandas comunes a ambas técnicas (gp41, p31, p24 y gp36), su implicación en el resultado de la técnica confirmatoria y en el diagnóstico de infección por VIH-1/2. En 27 de las 85 muestras evaluadas se observaron discrepancias entre alguna de las bandas. Las diferencias se observaron principalmente en las bandas p31 y p24. En la mayoría de las muestras, en 22, las discrepancias no tuvieron repercusión en el diagnóstico de VIH-1/2.

Una de las principales discrepancias con repercusión direc-

ta en el diagnóstico VIH se dio en el paciente 61. Se observó una variación en la detección de la banda gp41, siendo INNO-LIA™ indeterminado y Geenius™ negativo. En el seguimiento realizado a las 3 semanas se confirmó una infección aguda por VIH-1 (carga viral: logaritmo 5,57 copias/mL).

DISCUSIÓN

Los nuevos algoritmos diagnósticos de VIH-1/2 ya no incluyen el WB como técnica confirmatoria, sino que incorporan inmunoensayos capaces de diferenciar VIH-1/2 y confirmar precozmente la infección por VIH¹⁻³. Estos algoritmos incluyen técnicas moleculares para diagnosticar precozmente las infecciones agudas. La presencia de >5.000 copias ARN/mL permite confirmar la infección por VIH antes de que se produzca la seroconversión⁴.

Nuestros resultados muestran una concordancia excelente entre las técnicas confirmatorias evaluadas, INNO-LIA™ y Geenius™. Diferentes autores han evaluado la sensibilidad, especificidad y concordancia de Geenius™ con diferentes sistemas comerciales (RIBA stripimmunoblot HIV-1/2, MP HIV Blot 2.2, Multispot HIV-1/2, INNO-LIA™). En todos estos estudios se muestra una buena concordancia entre dichas técnicas y Geenius™, así como una alta sensibilidad y especificidad⁵⁻⁸. De hecho, tanto Montesinos et al⁷ como Mor et al⁸ obtienen una sensibilidad diagnóstica mayor que con WB. Las mayores discrepancias observadas entre ambas técnicas confirmatorias se muestran en pacientes con infección aguda. En nuestra serie, esto se observa en los pacientes 10 y 61.

Los resultados indeterminados oscilan entre 3-50% según el tipo de paciente (donante, población general, embarazadas, etc.), país y/o región, tipo de técnica y algoritmo diagnóstico⁹. En nuestra población, un 4,1% de las determinaciones tuvieron resultado indeterminado, sin apenas diferencia entre las técnicas empleadas: 4 casos mediante INNO-LIA™ y 3 mediante Geenius™. Diferentes autores han mostrado que la técnica Geenius™ reduce el número de indeterminados, en comparación con técnicas de WB^{5,7,8}. Nuestros resultados no muestran dicha observación probablemente debido a un menor número de muestras incluidas.

Las principales discrepancias entre los anticuerpos específicos detectados por ambas técnicas se observan en p24 y p31. Abbate et al¹⁰ observaron una pérdida de detección del anticuerpo frente a p31 tanto en Geenius™ como en New LAV I y II. Esto ocurría tanto en pacientes con infección aguda como en crónicos, sugiriendo que estos anticuerpos pueden perderse progresivamente o no detectarse en casos determinados¹⁰. Nosotros encontramos pérdida de detección de este anticuerpo en Geenius™, no así en INNO-LIA™.

La detección única de la banda p24, es la más frecuentemente detectada como reacción inespecífica en WB¹¹. Estas reacciones inespecíficas pueden estar relacionadas con características de los pacientes y sus enfermedades infecciosas o bien otras condiciones clínicas (enfermedades autoinmunes, enfermedad oncológica, etc), características de la técnica de confirmación y su procesamiento⁹. También han sido relacionadas con reacción cruzada con proteínas del core de picornavirus u otros retrovirus¹².

Las causas de patrones de WB indeterminados son desconocidas aunque se han relacionado con la presencia de sueros inactivados por calor, sueros hemolizados, alta concentración de bilirrubina en suero, presencia de factor reumatoide, lupus eritematoso, gammapatías monoclonales, etc^{1,9}.

Conocer la reacción concreta de los distintos anticuerpos puede ser fundamental para valorar posibles reacciones inespecíficas (ej. p24) o estadios precoces de infección (ej. gp41 o gp120). Los anticuerpos frente a gp41, son los primeros que se detectan, pocos días después de la viremia¹³. Schüpbach et al.¹⁴ han desarrollado algoritmos para diferenciar si la infección por VIH-1 es reciente en función de la intensidad de la reacción antígeno-anticuerpo y las bandas detectadas.

Con independencia de los resultados obtenidos en las técnicas confirmatorias, indeterminados o negativos, tal y como observamos en el paciente 61 de nuestra serie, siempre que se sospeche una infección aguda debe realizarse una determinación de carga viral y un seguimiento serológico en el tiempo¹⁻³. La utilización de técnicas serológicas de cuarta generación ha permitido aumentar la sensibilidad diagnóstica y recortar el periodo ventana post-infección respecto a las técnicas de primera, segunda, tercera generación y los WB, pero no lo suprimen. Esto hace que, debido a la dinámica de la infección, en caso de sospecha de infección aguda la única herramienta diagnóstica útil es la carga viral.

Una de las ventajas de nuestro estudio es que es prospecti-

vo, las técnicas se realizaron en paralelo, con la misma muestra e idénticas condiciones.

Se requiere de mayor número de muestras para valorar la eficacia de la técnica en los casos indeterminados e infecciones agudas.

Debería realizarse un estudio específico de coste-eficacia, valorando costes directos e indirectos, así como la eficiencia de la técnica.

El procedimiento de la técnica Geenius™, es muy sencillo y conlleva poco tiempo de realización. Geenius™ permite confirmar el diagnóstico de VIH-1/2 de forma rápida

Este trabajo muestra la elevada concordancia entre ambas técnicas confirmatorias considerándose a Geenius™ una alternativa óptima para incluir en los algoritmos diagnósticos de la infección por VIH-1/2.

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 interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Estévez M, Reina González G, Aguilera Guirao A, Rodríguez Martín C, García García F. Microbiological diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(8):e44-52.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Criteria for Laboratory testing and diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection: Approved guideline. CLSI document M53-A. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
3. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014. Disponible en: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
4. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010;202 (Suppl 2):270S-75S. Hawthorne Halle A, Samuelson A, Nordin M, Albert J, Bogdanovic G. Evaluation of Bio-Rad Geenius HIV-1 and-2 assay as confirmatory assay for detection of HIV-1 and -2 antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21(8):1192-4.
6. Malloch L, Kadivar K, Putz J, Levett PN, Tang J, Hachette TF et al.. Comparative evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay and the Bio-Rad Multispot HIV-1/2 Rapid Test as an alternative differentiation assay for CLSI M53 algorithm-I. *J Clin Virol* 2013;58 (Suppl 1):e85-91.
7. Montesinos I, Eykmans J, Delforge ML. Evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV-1/2 test as a confirmatory assay. *J Clin Virol* 2014;60:399-401.

8. Mor O, Mileguir F, Michaeli M, Levy I, Mendelson E. Evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV 1/20 assay as an alternative to the INNO-LIA HIV 1/2 assay for confirmation of HIV infection. *J Clin Microbiol* 2014;52(7):2677-9.
9. Guan M. Frequency, causes, and new challenges of indeterminate results in Western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(6):649-59.
10. Abbate I, Pergola C, Pisciotto M, Sciamanna R, Sias C, Orchi N et al. Evaluation in a clinical setting of the performances of a new rapid confirmatory assay for HIV1/2 serodiagnosis. *J Clin Virol* 2014;61(1):166-9.
11. Migali E, Mariotti D, Lovari A, Tenani T, Imperiali P, Ozzola G. HIV-1: absence of infection in subjects with indeterminate western blot. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993;21(2):61-5.
12. Pollet DE, Saman EL, Peeters DC, Warmenbol HM, Heyndrickx LM, Wouters CJ et al. Confirmation and differentiation of antibodies to human immunodeficiency virus 1 and 2 with a strip-based assay including recombinant antigens and synthetic peptides. *Clin Chem* 1991;37(10 Pt 1):1700-7.
13. Overbaugh J, Morris L. The Antibody Response against HIV-1. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(1):a007039.
14. Schüpbach J, Gebhardt MD, Tomasik Z, Niederhauser C, Yerly S, Bürgisser P et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. *PLoS Med* 2007;4(12):e343.

Original breve

Concepción Mediavilla-Gradolph
Rocío Sáinz-Rodríguez
Miriam Valverde-Troya
Inmaculada de Toro-Peinado
M^a Pilar Bermudez-Ruiz
Begoña Palop-Borrás

Evaluación de un ensayo inmunocromatográfico para la detección de carbapenemasa OXA-48

Laboratorio de Microbiología. UGC de Microbiología, Enfermedades Infecciosas y Medicina Preventiva. Hospital Regional Universitario de Málaga

RESUMEN

Introducción. La detección y diferenciación de los distintos tipos de carbapenemasas es crucial para el control y diseminación de las mismas. OXA-48 es la carbapenemasa más frecuente en España y en nuestro medio. El objetivo del estudio fue evaluar el nuevo test inmunocromatográfico OXA-48 Card letitest (Coris, BioConcept Belgium) para detectar esta carbapenemasa a partir de medios sólidos.

Material y Métodos. Durante el último año se han aislado 151 cepas productoras de carbapenemasas, de las cuales 136 presentaban OXA-48 (126 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 5 *Escherichia coli*, 4 *Enterobacter cloacae*) y 15 productoras de otras carbapenemasas. Estas 15 cepas junto con otras 73 con distintos mecanismos de resistencia: 54 productoras de β -lactamasas de espectro extendido y 19 con otros mecanismos, fueron utilizadas como controles negativos.

Resultados. Las 136 cepas portadoras de OXA-48 resultaron positivas en la prueba OXA-48 Card letitest y las 88 especies utilizadas como controles fueron negativas, por lo que la sensibilidad y especificidad de la prueba OXA-48 Card letitest fue del 100%.

Discusión. La OXA-48 Card letitest resulta ser una prueba fácil, rápida, segura y barata (aproximadamente unos 6 € por test) que puede utilizarse en los laboratorios de Microbiología para confirmar la producción de carbapenemasa OXA-48 a partir de los aislamientos clínicos.

Palabras clave: Detección de carbapenemasa, OXA-48, Inmunocromatografía, Enterobacterias, Vigilancia epidemiológica

Evaluation of an immunochromatographic test for the detection of OXA-48 carbapenemase

ABSTRACT

Introduction. Detection and differentiation of various types of carbapenemases is crucial to their control and dissemination. OXA-48 is the most common carbapenemase in Spain and in our environment. The aim of this study is the evaluation of a new immunochromatographic test OXA-48 Card letitest (Coris, BioConcept Belgium) to detect this carbapenemase from solid media.

Material and Methods. During the last year 151 strains of carbapenemase producing bacteria have been isolated, of which 136 were OXA-48 (126 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 5 *Escherichia coli*, 4 *Enterobacter cloacae*), and 15 producing other carbapenemases. These 15 strains with other 73 carrying other resistance mechanisms (54 extended-spectrum β -lactamases producers and 19 with other mechanisms) were used as negative controls.

Results. One hundred and thirty six strains carrying OXA-48 were positive with the test OXA-48 Card letitest and the 88 species used as controls were negative, resulting in a sensitivity and specificity of 100%.

Discussion. The OXA-48 Card letitest is simple, quick, safe and cheap (approx. 6€/test) and can be used in microbiology laboratories to confirm the production of OXA-48 carbapenemase in clinical isolates.

Key words: carbapenemase detection, OXA-48, immunochromatography Enterobacteriaceae, surveillance

Correspondencia:
Begoña Palop-Borrás
Laboratorio de Microbiología
Hospital Regional Universitario de Málaga
Avda. Carlos Haya, s/n 29010 Málaga
E-mail: bpalop@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El incremento progresivo de la resistencia de las enterobacterias a carbapenémicos se ha convertido en un problema socio-sanitario de primer orden. OXA-48 es una carbapenemasa tipo D (clasificación de Ambler) que confiere resistencia a penicilinas y débil resistencia a carbapenémicos. Fue descrita inicialmente en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en Turquía en 2001, y, posteriormente en otros países, fundamentalmente Oriente Medio, África y Europa. Recientes estudios epidemiológicos revelan que OXA-48 es la carbapenemasa más prevalente en España¹ y algunos países europeos². Estos estudios también demuestran que, entre las enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) las especies más afectadas fueron *K. pneumoniae* (74,4%), *Enterobacter cloacae* (10,3%) y *Escherichia coli* (8,4%)³.

En la actualidad, se han detectado brotes de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 en la mayoría de las regiones españolas, algunos de ellos epidemiológicamente relacionados a pesar de encontrarse en diferentes provincias e incluso en diferentes comunidades autónomas³.

En contraste con otras carbapenemasas, OXA-48 hidroliza los carbapenémicos débilmente; sin embargo, cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia como la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o problemas de impermeabilidad, el nivel de resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos es considerablemente más alto⁴.

La detección segura y posterior diferenciación de los distintos tipos de carbapenemasas es crucial para el control y diseminación de estos mecanismos entre las enterobacterias. Está basada en la detección fenotípica de la sensibilidad reducida a los carbapenémicos, y se confirma mediante el test de Hodge, aunque éste tiene el inconveniente de no discriminar entre los distintos tipos de carbapenemasas e incluso producir falsos positivos en cepas que poseen hiperproducción de AmpC asociada a pérdida de porinas^{5,6}.

La prueba Carba NP es un ensayo bioquímico simple y seguro recomendado por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S25 para la búsqueda de producción de carbapenemasas en enterobacterias y *Pseudomonas* spp., sin embargo en cepas productoras de OXA-48 su interpretación puede resultar difícil^{3,6}. Una modificación de este test, el BYG Carba Test⁷, detecta las variaciones de conductividad de polianilina unida a un electrodo, que es extremadamente sensible a las modificaciones de pH y actividad redox que ocurren en la reacción de hidrólisis enzimática del imipenem, permitiendo el establecimiento de criterios de medición e interpretación objetivas en tiempo real. Estas pruebas seguidas de técnicas moleculares pueden diferenciar los distintos tipos de carbapenemasas.

Algunos laboratorios utilizan las pruebas de inhibición con discos de ácido fenilborónico y dipicolínico, para diferenciar las carbapenemasas tipo A y B. En el caso de las carbapenemasas tipo D, principalmente OXA-48, utilizan la resistencia de alto nivel a temocilina (>64 mg/L) y piperacilina/tazobactam, pero este método no es específico. Es por esto, y por no existir

un inhibidor específico de las carbapenemasas tipo D, que los métodos moleculares siguen siendo el "gold standard" para su detección y clasificación. Sin embargo, estos métodos además de no detectar eficazmente variantes tipo OXA-48 son caros, requieren experiencia y laboratorios especializados que no siempre se encuentran disponibles^{8,9}.

Tsakris et al. utilizan una nueva prueba fenotípica, la prueba de disco OXA-48, que está basada en un disco de imipenem y dos discos en blanco adyacentes al mismo, cargados con la cepa a testar e impregnados con EDTA Y EDTA más ácido fenilborónico (PBA), respectivamente. La prueba tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 97%⁴.

Actualmente están disponibles distintos protocolos que demuestran la detección de actividad carbapenemasa por MALDI-TOF MS. Sin embargo, la variabilidad en dichos protocolos demuestra la dificultad de definir un método universal para ensayos de hidrólisis de antibióticos mediante espectrometría de masas¹⁰.

En los últimos meses se han desarrollado tests inmunocromatográficos que permiten la detección rápida de algunas de estas carbapenemasas a partir de colonias aisladas. En el presente estudio nos proponemos evaluar la eficacia diagnóstica del nuevo método inmunocromatográfico OXA-48 Card letitest (Coris, BioConcept Belgium) para detectar esta carbapenemasa a partir de aislamientos de cultivos sólidos. Esta prueba parece reconocer únicamente las enzimas tipo OXA-48 que son capaces de hidrolizar carbapenemas¹¹.

En el Hospital Regional Universitario (HRU) de Málaga y desde el año 2012 es frecuente el aislamiento de bacterias, fundamentalmente *K. pneumoniae*, productoras de carbapenemasa tipo OXA-48; es por ello de gran utilidad una prueba rápida que nos permita confirmar este mecanismo de resistencia y realizar las actuaciones oportunas ante el aislamiento de una de estas cepas. OXA-48 Card letitest® (O48L) es una inmunocromatografía que se puede realizar en colonias aisladas a partir de medios sólidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido en el estudio 224 cepas, 103 (45,98%) aisladas a partir de muestras para estudios de vigilancia epidemiológica de gérmenes multirresistentes y 121 (54,02%) de muestras clínicas de pacientes ingresados en el HRU de Málaga en el periodo comprendido entre mayo de 2015 a mayo de 2016. De estas, 151 eran productoras de carbapenemasa (136 productoras de OXA-48 y 15 con otros tipos de carbapenemasa) y 73 con otros mecanismos de resistencia (54 productoras de BLEE y 19 con otros mecanismos). Del conjunto de las muestras sólo se ha incluido un aislamiento por paciente.

Para la detección de cepas productoras de BLEE las muestras se sembraron en medio cromogénico Chromid®ESBL (bioMérieux) y se incubaron a 35-37°C, 24-48h. A las cepas seleccionadas se les realizó estudio de sensibilidad mediante el sistema comercial automatizado Vitek® (bioMérieux) y aquellas con CMI a ertapenem > 0,5 mg/L (según criterios del European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) se les realizó el test modificado de Hodge. Para la confirmación del tipo de carbapenemasa se realizó PCR a tiempo real utilizando el sistema comercial Xpert® Carba-R (Cepheid) y se confirmaron mediante tipado en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda).

O48L es una prueba inmunocromatográfica que se basa en una tecnología de membrana con nanopartículas de oro coloidal. Se sensibiliza una membrana de nitrocelulosa con un anticuerpo monoclonal frente a un epítipo de la carbapenemasa OXA-48. Otro anticuerpo monoclonal frente a un segundo epítipo carbapenemasa OXA-48 se conjuga con las partículas de oro coloidal. El test se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante. La lectura e interpretación se realizó transcurridos 15 minutos.

Como controles negativos se incluyeron cepas que habían sido caracterizadas molecularmente con anterioridad: 54 productoras de BLEE, 15 portadoras de otras carbapenemasas (distintas de OXA-48) : 6 productoras de KPC (5 *K. pneumoniae*, 1 *Serratia marcescens*), 6 VIM (5 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *K. pneumoniae*) y 3 *Acinetobacter baumannii* portadores de OXA-51 (uno de ellas producía también OXA-23) y 19 con otros mecanismos de resistencia distintos de BLEE o carbapenemasas, fundamentalmente mecanismos de impermeabilidad asociados o no a producción de AmpC (12 *P. aeruginosa*, 2 *E. cloacae*, 2 *K. pneumoniae*, 2 *S. marcescens* y 1 *Citobacter freundii*).

RESULTADOS

De las 151 cepas productoras de carbapenemasas 136 (90%) eran portadoras de OXA-48; 126 *K. pneumoniae* (de estas 120 también eran productoras de BLEE CTX-M-15), 5 *E. coli* (4 de ellas además producían BLEE), 4 *E. cloacae* (3 además productores de BLEE) y 1 *Klebsiella oxytoca* (tabla 1).

Las 136 cepas productoras de OXA-48 fueron positivas por la inmunocromatografía O48L coincidiendo con los resultados obtenidos en los estudios moleculares. Las 15 cepas productoras de otro tipo de carbapenemasas (6 KPC, 6 VIM, 3 OXA-51, una de las cuales también portaba 1 OXA-23) resultaron negativas al realizar la técnica inmunocromatográfica. Asimismo, todas las cepas control productoras únicamente de BLEE y las 19 cepas con mecanismos de resistencia diferentes a CPE o BLEE también resultaron negativas mediante la inmunocromatografía O48L.

Así pues, los valores de sensibilidad y especificidad resultantes fueron del 100%.

Tabla 1 Resultados de O48L y mecanismos de resistencia de las 224 cepas.

Test O48L	Tipo carbapenemasa	Microorganismos	Otros mecanismos asociados
Positivas 136	136 OXA-48	126 <i>K. pneumoniae</i>	120 ESBL (CTX-M-15)
		5 <i>E. coli</i>	4 ESBL (CTX-M-15)
		4 <i>E. cloacae</i>	3 ESBL
		1 <i>K. oxytoca</i>	
Negativas 88	6 KPC	5 <i>K. pneumoniae</i>	
		1 <i>S. marcescens</i>	
	6 VIM	5 <i>P. aeruginosa</i>	
		1 <i>K. pneumoniae</i>	
	3 OXA-51	3 <i>A. baumannii</i>	(1 además OXA-23)
	54 BLEE	53 <i>K. pneumoniae</i>	53 ESBL (CTX-M-15)
		1 <i>E. coli</i>	1 ESBL (CTX-M-15)
	19 no BLEE no CPE (Impermeabilidad +/- AmpC)	12 <i>P. aeruginosa</i>	
		2 <i>E. cloacae</i>	
		2 <i>K. pneumoniae</i>	
	2 <i>S. marcescens</i>		
	1 <i>C. freundii</i>		

DISCUSIÓN

La O48L resulta ser una prueba fácil, rápida, segura y barata (aproximadamente unos 6€ por test) que puede utilizarse en los laboratorios de Microbiología para confirmar la producción de carbapenemasa OXA-48 a partir de los aislamientos clínicos.

En nuestra experiencia, en estos últimos años *K. pneumoniae* productora de OXA-48 es la enterobacteria productora de carbapenemasa que con más frecuencia se aísla. Su diseminación es amplia en nuestro entorno, y la rapidez en implementar las medidas que impidan su diseminación, como parte de los programas de control (Programa PIRASOA: Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos. <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/>), es de máxima importancia para que puedan resultar exitosos.

El uso de anticuerpos monoclonales frente a OXA-48 en la prueba inmunocromatográfica le confieren una muy alta especificidad a la técnica. Ninguna cepa que no produjera OXA-48 resultó ser positiva en nuestra experiencia, coincidiendo con los datos publicados por otros autores^{5,11,12}. De hecho, Glupczynski et al recomiendan en áreas de alta endemicidad, un algoritmo en el que se realizaría la O48L en un primer paso sobre los aislamientos de CPE⁵.

Una posible limitación de la misma podría ser su eficacia para detectar las diferentes variantes de OXA-48. En nuestro estudio todas las cepas resultaron ser OXA-48 cuando se secuenciaron, por lo que no se ha confirmado la existencia de ninguna variante de OXA-48. En años anteriores, en nuestro

hospital se han aislado algunas variantes de OXA-48, fundamentalmente 245 y alguna 244¹³, si bien ambas variantes parece ser que son detectadas por O48L⁸.

La principal debilidad que presenta esta prueba es que solo está validada para su realización sobre colonias aisladas a partir de medios sólidos. Wareham et al, han probado esta inmunocromatografía inoculando frascos de hemocultivos con diluciones seriadas de *K. pneumoniae* y detectaron que el límite de sensibilidad del ensayo era de 2,41 x10⁶ UFC/ml. Los resultados se leían claramente, y no se oscurecían por la presencia de hematíes cuando se usaban lisados de hemocultivos para la realización del test¹⁴. Sarriá et al. presentan un protocolo a partir de hemocultivos con una sensibilidad del 100%¹⁵. Xpert Carba-R presenta la ventaja de poder utilizarse sobre muestra directa a la vez que detecta otras carbapenemasas, aunque el precio es bastante más elevado y necesita un personal cualificado¹⁶.

También, a partir de estas experiencias y en casos seleccionados, se podría utilizar en conjunción con la espectrometría de masas MALDI TOF, a partir de muestras de orina o líquidos biológicos estériles, produciendo en una hora aproximadamente una información de gran relevancia en el manejo de los pacientes graves.

OXA-48 está relacionada con brotes y casos aislados en todo el mundo. La transferencia de elementos genéticos móviles portadores del gen tipo OXA-48 conduce a su rápida diseminación¹⁶. En áreas con alta prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48, la posibilidad de disponer de una técnica capaz de identificar estas cepas de una forma rápida y sencilla, puede generar un gran beneficio en términos socio-sanitarios ya que facilitaría aislamientos precoces y tratamientos eficaces.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología por la caracterización molecular de los mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos y a Noelia Lara por su apoyo técnico.

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

- Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3406–12.
- Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill* 2013;18:1–7. [pii:20525]
- Bou Arevalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
- Tsakris A, Poulou A, Bogaerts P, Dimitroulia E, Pournaras S, and Glupczynski Y. Evaluation of a New Phenotypic OXA-48 Disk Test for Differentiation of OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 1245–51.
- Glupczynski Y, Evrard S, Ote I, Mertens P, Huang TD, Leclipteux T and Bogaerts P. Evaluation of two new commercial immunochromatographic assays for the rapid detection of OXA-48 and KPC carbapenemas from cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1217–22.
- CLSI M100S. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th Edition.
- Bogaerts P, Yunus S, Massart M, Huang TD, Glupczynski Y. Evaluation of the BYG Carba Test, a New Electrochemical Assay for Rapid Laboratory Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2016; 54:349–58.
- Meunier D, Vickers A, Pike R, Hill RL, Woodford N, Hopkins KL. Evaluation of the K-SeT R.E.S.I.S.T. immunochromatographic assay for the rapid detection of KPC and OXA-48-like carbapenemas. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2357–9.
- Banerjee R, Humphries R. Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2016; 11:1-13.
- Mirande C, Canard I, Buffet Croix Blanche S, Charrier JP, van Belkum, Welker M, et al. Rapid detection of carbapenemase activity: benefits and weaknesses of MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:2225–34.
- Dortet L, Jousset A, Sainte-Rose V, Cuzon G, Naas T. Prospective evaluation of the OXA-48 K-SeT assay, an immunochromatographic test for the rapid detection of OXA-48 type carbapenemas. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1834–40.
- Fernández J, Fleites A, Rodicio MR, Vazquez F. Evaluation of OXA-48 K-Se T: an immunochromatographic assay for rapid detection of OXA-48-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85:12–5.
- Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Saéz D, bautista V et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemas OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:317–21.
- Wareham DW, Shah R, Betts JW, Phee LM, Haziq MF, Momin A. Evaluation of an Immunochromatographic Lateral Flow Assay

(OXA-48 K-SeT) for Rapid Detection of OXA-48-Like Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2016; 54:471-3.

15. Sarriá A , Gomez-Gil R, Ruiz G, Romero MP, García- Rodríguez J." Preliminary study of the oxa-48 card letitest method for the direct detection of oxa-48 carbapenemase in blood and plates culture". Poster 669. 23th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston February 2016.
16. Bakthavatchalam YD, Anandan S, Veeraraghavan B. Laboratory detection and clinical implication of oxacillinase-48 like carbapenemase: The hidden threat. *J Global Infect Dis* 2016;8:41-50.

Carta al Director

Mercedes Chanzá¹
Sonia Vidal¹
Concepción Gimeno^{1,2}

Rhizobium radiobacter in pulmonary abscess associated with postgripal necrotizing pneumonia

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia

²Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología. Universidad de Valencia

Sir,

A 64-year-old male who attended emergency department with acute respiratory failure and dyspnoea with a fever of 38.5 °C. Personal history: active smoker, Korsakoff syndrome, alcoholic polyneuropathy, chronic anaemia, chronic liver disease. During auscultation presents vesicular murmur decreased in both hemithorax with crackling sounds with left predominance.

Blood analysis summary: leukocytosis with 20,400 cells/mm³ (94% of which were polymorphonuclear lymphocytes), anaemia (haemoglobin = 11 g/dL) and alteration of hepatic enzymes due to chronic liver disease. Arterial blood gases: 76 mmHg O₂ saturation. The chest x-ray shows condensation in the left upper lobe with aerial bronchogram. Microbiology: negative blood cultures. Tested positive for RNA of Influenza A virus by molecular techniques. Initial sputum sample was of a poor quality, throughout his period of hospitalization a further sample was sought.

The patient on arrival had an antibiotic treatment with amoxicillin/clavulanic acid which was replaced by Oseltamivir and levofloxacin, initiating high flow continuous positive airway pressure (CPAP). Fluid therapy and bronchodilators were added. The patient improves in the next few days becoming afebrile.

The seventh day a significant deterioration is detected. A new blood test was made, in which a leukemic reaction was observed. A new chest x-ray was also requested, informing the radiologist of a cavity with hydro-aerial levels in a condensation of the left upper lobe, compatible with abscessification. In addition, it was observed affected parenchyma with alveoli-interstitial pattern (figure 1). A computerized axial tomography (CT) of the chest with contrast was processed, observing a cavitated voluminous mass/condensation. Reports of crops of a second sample of sputum as well as that of a broncho-

alveolar lavage arrived from microbiology, with the result of "abundant and pure culture of *Rhizobium radiobacter*".

This organism was initially identified by mass spectrometry MALDI-TOF®, its biochemical profile obtained by the Beckman Coulter® Microscan autoanalyzer and was subsequently confirmed by genomic amplification (PCR) and sequencing of the 16S rDNA coding for the 16S rRNA gene.

A study of antimicrobial agents sensitivity using the microdilution system incorporated to identification/susceptibility of non-fermenting gram-negative of Microscan panels, was made, taking into account the breakpoints in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Studied strain was sensitive to most of the antibiotics tested as: cefotaxime, cefepime and piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin and cotrimoxazole. Taking into account the antibiogram report, the treatment was modified to piperacillin/tazobactam. The evolution was satisfactory, improving respiratory function and disappearing the lung abscess.

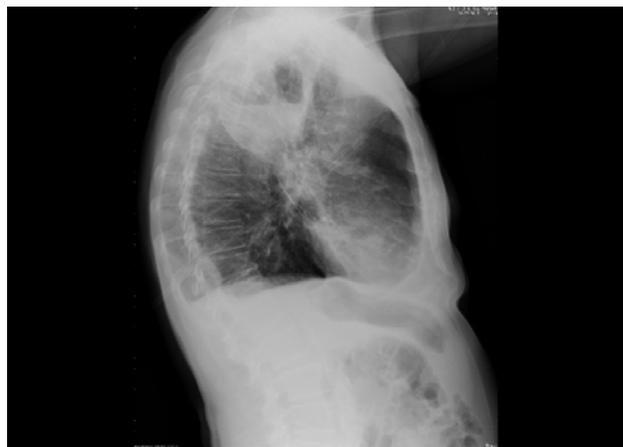


Figure 1 | Pulmonary abscess in the left upper lobe

Correspondence:
Mercedes Chanzá Aviñó
Consortio Hospital General Universitario de Valencia
E-mail: chanza_mer@gva.es

R. radiobacter (formerly *Agrobacterium radiobacter*), is a gram-negative bacillus of rapid growth in common media like MacConkey agar, where they appear as round, bright and orange, non-haemolytic colonies on blood agar, glucose non-fermenter, aerobic, mobile, urease and positive oxidase¹ (figure 2).



Figure 2 | *Rhizobium radiobacter* culture in MacConkey agar

It is a phytopathogen, not very virulent for humans, being the species *R. radiobacter* and *R. tumefaciens* the ones which occasionally cause infection in humans. *R. radiobacter* is considered as an opportunistic pathogen, which appears to infects preferentially chronically debilitated patients or immunosuppressed carriers of any intravascular catheter^{2,3}. *R. radiobacter* is widely distributed in the ground including the hospital environment and can cause nosocomial infections. Few cases of human infections have been published in the literature, most of them associated to bacteraemia and infections resulting from the implementation of intravascular devices⁴, immunosuppression states and hematologic diseases⁵. Isolated cases of endophthalmitis⁶, abdominal infection⁷, endocarditis⁸ and septic pulmonary embolism⁹ have been described.

This case study reports a rare occurrence of lung abscess caused by *R. radiobacter* during the course of a necrotizing pneumonia, subsequent to Influenza A virus. Our patient was not a carrier of intravascular catheter, designated as one of the most common entrance doors for the source of these infections, but we believe that there are other risk factors that may have contributed to infection such as: weakening caused by chronic anaemia with subsequent leukemoid reaction, and also the situation of special susceptibility caused by previous viral pneumonia, which facilitated the bacterial superinfection¹⁰.

The *R. radiobacter* identification shows an excellent correlation between mass spectrometry (MALDI-TOF), conventional microbiological methods and genome sequencing.

After bibliographic review, we think that susceptibility study should be always individualized since the behaviour to antimicrobials does not follow a certain pattern and may vary its response to them.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr. Jose Garcia Moreno, University Hospital Dr. Peset. Valencia

FUNDING

No funding to declare.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Zhang HP, Fan JM, Huang DH, Zeng YM. Clinical and microbiological characteristics of *Rhizobium radiobacter* infectious: six cases report and literature review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi ZaZhi* 2010; 33:93-8.
2. Chen CY, Hansen KS, Hansen LK. *Rhizobium radiobacter* as an opportunistic pathogen in central venous catheter-associated bloodstream infection: case report and review. *J Hosp Infect* 2008; 68:203-7.
3. Ponnappula S, Swanson JM, Wood GC, Boucher BA, Wells DL, Croce MA et al. Treatment of *Rhizobium radiobacter* bacteremia in a critically ill trauma patient. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1584-7
4. Sikgoz Tasbakan M, Görümlü G, Pullukcu H, Sanli UA, Sipahi OR, Karabulut B et al. A rare cause of catheter-related bacteremia: *Rhizobium radiobacter*. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 349-52.
5. Karadağ-Öncel E, Ozsüreki Y, Aytacı S, Kara A, Cengiz AB, Ceyhan M. Implantable vascular access port-associated bloodstream infection caused by *Rhizobium radiobacter*: a case report. *Turk J Pediatr* 2013; 55:112-5.
6. Al-Abdullah AA, Al-Falah M, Al-Rashaed S, Khandekar R, Arevalo JF. Endophthalmitis caused by *Rhizobium radiobacter* after posterior chamber phakic intraocular lens implantation to correct Myopia. *J Refract Surg* 2015; 31:561-3.
7. Badrising S, Bakker L, Lobatto S, Van Es A. *Peritonitis in a peritoneal dialysis patient due to Rhizobium radiobacter and Moraxella osloensis*: case report and literature review. *Perit Dial Int* 2014; 34:813-5.
8. Piñerúa-González JF, Zambrano-Infantín R, Calcaño C, Montaña C, Fuenmayor Z, Rodney H et al. Infective endocarditis by *Rhizobium radiobacter*. A case report. *Invest Clin* 2013; 54: 68-73.
9. Romano L, Spanu T, Calista F, Zappacosta B, Mignogna S, Sali M et al. *Tsukamurella tyrosinosolvans* and *Rhizobium radiobacter* sepsis presenting with septic pulmonary emboli. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1049-52.
10. Lai CC, Teng LJ, Hsueh PR. Clinical and microbiological characteristics of *Rhizobium radiobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:149-53.

Letter to the editor

Andrés Reyes Valdivia¹
África Duque Santos¹
Pablo Gallo González¹
Roberto Peromingo
Fresneda²
Julia Ocaña Guaita¹
Claudio Gandarias Zúñiga¹

Late aortic silver graft re-infection due to *Streptococcus milleri* group (*Streptococcus anginosus*). Case report and literature review

¹Department of Vascular and Endovascular Surgery. Ramón y Cajal University Hospital. Madrid, Spain.

²Department of General and Visceral Surgery. Ramón y Cajal University Hospital. Madrid, Spain.

Sir,

Streptococcus milleri group encounters three species: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* and *Streptococcus constellatus*¹. These species are usually found in the normal flora of the urogenital tract, intestinal tract and oropharynx. When they are involved as pathogens in any disease, their main clinical manifestation is formation of abscesses². These can be located in any part of the body, and some reports demonstrate their capability to generate systemic infection. The brain, lungs, liver and bones are usual organs compromised when bacteraemia occur^{3,4}. Infection caused by *S. milleri* group has also been described in children and patients with some degree of immunodeficiency such as: the elderly or HIV (human immunodeficiency virus) patients⁵. Description of infection in vascular prosthesis have been done in some earlier reports, however, infection and re-infection has never been described in the same patient, to our knowledge.

An 84 year-old male, with history of coronary disease, presented to the emergency department with abdominal and lumbar tenderness, bilateral leg and feet pain and fever. This patient was initially treated 8 years before, in an elective setting, for a 5.5 cm. abdominal aortic aneurysm. At that time, a PTFE aortic tube was used for open repair. Five months surgery, patient was admitted in emergency room and diagnosed of aortoenteric fistula. Urgent in-situ aortic silver graft substitution was performed. Blood cultures revealed three positive tests for *S. anginosus* while prosthesis culture revealed one positive culture for the same microorganism. After surgery, patient was scheduled on antibiotics (amoxicillin/clavulanate three times daily) based on penicillin-sensitive culture. He continued on antibiotics for a total of 5 months after hospital discharge. No contact of any

segment of bowel or inflammation of any intestinal structure was found on CT-scans during follow up.

At the time of his actual disease presentation, patient blood pressure was stable with a slight tachycardia of 85 bpm. Due to intense leg and feet pain, vein duplex ultrasonography was made and revealed no signs of any thrombotic disease. Vascular exploration showed presence of all peripheral pulses but small petechiae were appreciated on his feet, suggesting embolic events. Urgent CT-scan confirmed aortoenteric fistula diagnosis with gas and thrombus inside the silver-dacron aortic graft (figure 1). Patient was scheduled for urgent repair due to symptomatic embolic events. In-situ aortic tube substitution with new silver Dacron graft impregnated with rifampicin was performed. Jejunal repair and intra-graft thrombectomy was done (figure 2) but patient died due to severe pulmonary edema and refractory hypotension. Blood, graft and thrombus cultures were all positive for *S. anginosus*, being again the causative of his graft re-infection.

Aortic graft infections are not frequent finding, being *Staphylococcus epidermidis* the most frequent microorganism when infection is diagnosed. This may be explained by surgical contamination as *S. epidermidis* can present as a late infection. Other microorganisms involved are *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. or Enterobacteriaceae. Poli-microbial graft infection can also be found and this situation carries more risk for patient in terms of morbidity and mortality, as an immunosuppressive state may be suspected⁶. Traditional surgical treatment consists of staged extra-anatomic reconstruction (EAR) in a non-infected field using an axilo-bifemoral bypass as a first step, followed several days after by aortic graft removal⁷. However, some authors have reported high mortality rates caused by rupture of the aortic stump after EAR⁸ and other series have reported elevated rate of limb amputation caused by axilofemoral bypass thrombosis⁹. Explantation and in-situ reconstruction offers a better surgical resolution when feasible¹⁰. In-situ reconstruction can be made with cryopreserved allografts¹¹, vein grafts¹² or silver-dacron grafts¹³ as previous

Correspondence:
Andrés Reyes Valdivia. Department of Vascular and Endovascular Surgery. Ramón y Cajal University Hospital.
Ctra. Colmenar Viejo 9100. Postal Code 28034. Madrid, Spain.
Phone: 0034-913368656.
E-mail: cauzaza@hotmail.com

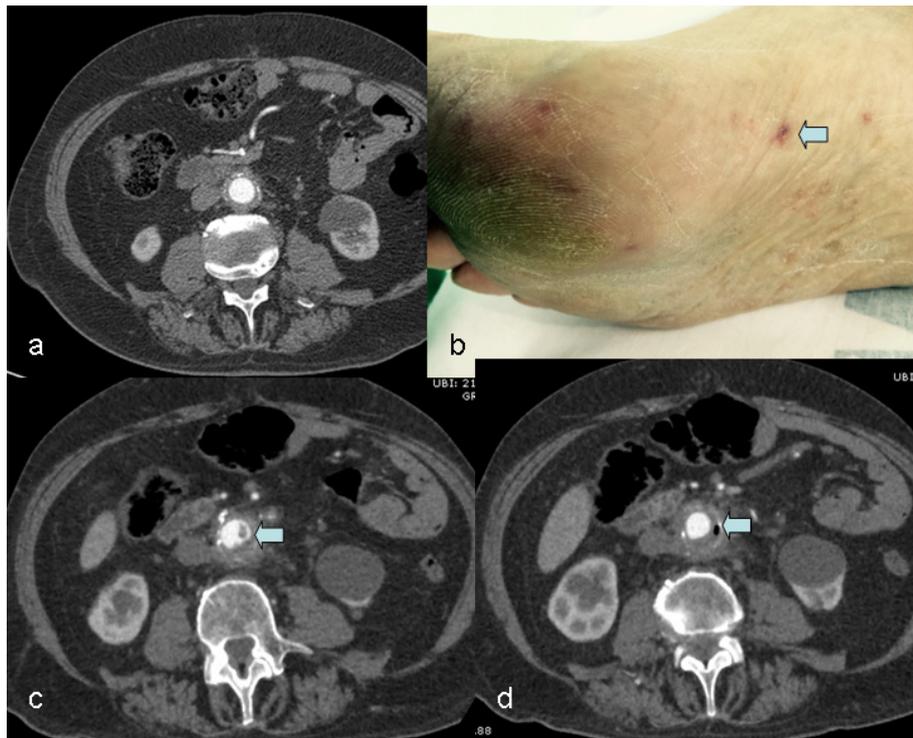


Figure 1 | A: Shows early CT-scan with normal aortic graft after first re-intervention. B: The image exhibits characteristic foot lesions of embolic events (arrow). C: Image shows thrombus inside the graft (arrow). D: The image shows gas inside the aortic graft (arrow).

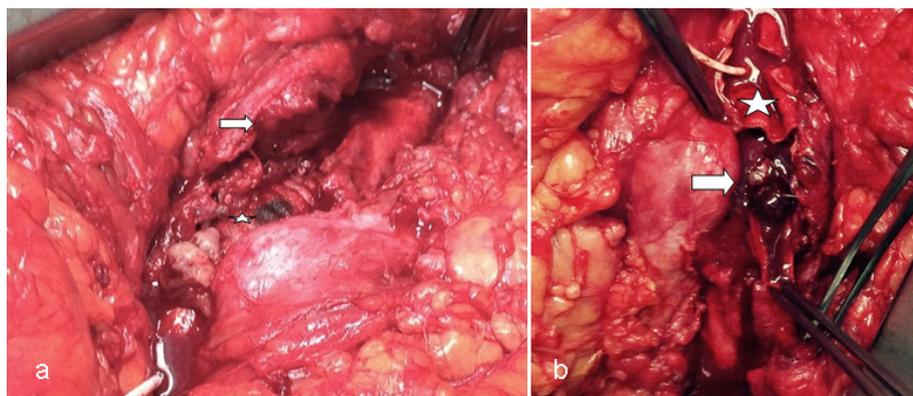


Figure 2 | A: The image indicates jejunal lesion contacting the silver graft (star). B: Image exhibits thrombus in the graft (arrow and star).

series have demonstrated their utility. Still, it carries high morbidity but reasonable mortality in the long term. When aortoenteric fistula is found mortality is even higher. Some series report mortality rates between 25% and 90%¹⁴. Complications such as gastrointestinal bleeding or severe sepsis can be rapidly encountered.

Recently, endovascular aortic repair (EVAR) has evolved, and some series describe its usefulness for the urgent setting in unstable patients. This technique is supposed to be used as

a bridge for open surgical treatment but is also being used as definitive treatment with adjunctive adjusted antibiotics treatment in very ill patients, with acceptable survival¹⁵.

Bonnet et al¹⁶ described in a previous report of 7 patients with infected aortic grafts due to *S. milleri* group microorganisms, four patients being caused by *S. anginosus*. Two (50%) of these patients died in the short term, one could not receive surgery and the other patient died 2 months after the surgical procedure. Both of them were around 60 years old. This report

suggests a therapeutic protocol based on removing infected prosthesis, creating a discharge stoma, closing the fistula and placing a new vascular prosthesis with the addition of optimal antimicrobial therapy with β -lactams.

S. anginosus is a very invasive and aggressive microorganism, which can rapidly widespread in the systemic circulation with generation of focal abscesses, described mainly in the liver, lung brain or even bones. Vascular grafts infections by these microorganisms have been reported in previous short reports, always been highly aggressive and with high morbidity and mortality even after treatment. The pathophysiology of abscesses formation is not well known, however a mucosal (usually gastrointestinal) alteration is mostly required. Histolytic enzymes, extra cellular immunosuppressive materials, the polysaccharide capsule and the ability to bind to fibronectin are other conditions associated to its pathogenicity. In this case, and what makes this case unique, is that patient was infected two times by the same microorganism in an 8 year period, both of them presenting as aortoenteric fistula. The second time in a silver Dacron graft which is described to be highly resistant to infection, this emphasize the highly infective condition of this microorganism and the reason why aggressive antibiotic long-term treatment is required even after surgical treatment is done. Open surgical approach decision was based on the hemodynamic stable situation of the patient with nearly normal blood tests (slight leucocytosis alone). We believe infection, in this case, could be due to contamination of the surgical field and a very slow microorganism growth with secondary infection of the prosthesis, as it was silver impregnated.

FUNDING

Authors declare no financial support for this study.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Whiley RA, Beighton D: Emended descriptions and recognition of *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius* and *Streptococcus anginosus* as distinct species. *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41: 1-5.
2. Suzuki H, Hase R, Otsuka Y, Hosokawa N. Bloodstream infections caused by *Streptococcus anginosus* group bacteria: A retrospective analysis of 78 cases at a Japanese tertiary hospital *J Infect Chemother* 2016; 22:456-60.
3. Kim SH, Park MS, Song SH, Lee HJ, Choi EH. Hematogenous osteomyelitis caused by *Streptococcus anginosus* group in a previously healthy child. *Pediatr Int* 2010; 52:e209-11.
4. Sunwoo BY, Miller WT Jr. *Streptococcus anginosus* infections: crossing tissue planes. *Chest*. 2014;146(4):e121-5.
5. Yassin M, Yadavalli GK, Alvarado N, Bonomo RA. *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri* Group) Pyomyositis in a 50-Year-Old Man with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Infection*. 2010; 38:65-8.
6. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP: A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006; 44: 38-45.
7. Seeger JM, Pretus HA, Welborn MB, Ozaki CK, Flynn TC, Huber TS. Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extra-anatomic bypass grafting and aortic graft removal. *J Vasc Surg* 2000; 32:451-9.
8. Kuestner LM, Reilly LM, Jicha DL, Ehrenfeld WK, Goldstone J, Stoney RJ. Secondary aortoenteric fistula: contemporary outcome with use of extraanatomic bypass and infected graft excision. *J Vasc Surg* 1995; 21:184-95.
9. Quiñones-Baldrich WJ, Hernandez JJ, Moore WS. Long-term results following surgical management of aortic graft infection. *Arch Surg* 1991;126:507-11.
10. Oderich GS, Bower TC, Cherry Jr KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, et al. Evolution from axillofemoral to in situ prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. *J Vasc Surg* 2006; 43(6): 1166-74.
11. Bisdas T, Bredt M, Pichlmaier M, Aper T, Wilhelmi M, Bisdas S, et al. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections. *J Vasc Surg* 2010; 52:323-30.
12. Ali AT, Modrall JG, Hocking J, Valentine RJ, Spencer H, Eidt JF, et al. Long-term results of the treatment of aortic graft infection by in situ replacement with femoral popliteal vein grafts. *J Vasc Surg* 2009; 50:30-9.
13. Delva JC, Déglise S, Bérard X, Dubuisson V, Delva F, Stecken L et al. In-situ revascularisation for secondary aorto-enteric fistulae: the success of silver-coated Dacron is closely linked to a suitable bowel repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44:417-24.
14. Sierra J, Kalangos A, Faidutti B, Christenson JT: Aorto-enteric fistula is a serious complication to aortic surgery. Modern trends in diagnosis and therapy. *Cardiovasc Surg* 2003; 11:185-8.
15. Kakkos SK, Antoniadis PN, Klonaris CN, Papazoglou KO, Giannoukas AD, Matsagkas MI, et al. Open or endovascular repair of aortoenteric fistulas? A multicentre comparative study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:625-34.
16. Bonnet EP, Arista S, Archambaud M, Boot B, Clave D, Massip P, Marchou B. *Streptococcus milleri* group infection associated with digestive fistula in patients with vascular graft: report of seven cases and review. *Infection* 2007; 35:182-5.

Carta al Director

M^a Montserrat Ruiz-García¹
Justo Grau Delgado²
Maria Isabel Andrés Franch¹
Iván Prats Sánchez¹

Primer aislado clínico de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina y sensible a isoniazida en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General (1998-2015)

¹Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

²Servicio de Neumología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Sr. Editor: isoniazida y rifampicina son los fármacos fundamentales en el tratamiento de la tuberculosis. Rifampicina es esencial para tratar la infección activa, sobre todo en los dos primeros meses y se utiliza para acortar los tratamientos en base a su potente acción bactericida. La multirresistencia en *Mycobacterium tuberculosis* se define como la resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina. La resistencia aislada a isoniazida es de alrededor de un 5% entre casos nuevos diagnosticados en países europeos¹, y es más frecuente en casos tratados previamente². Sin embargo, la resistencia a rifampicina con sensibilidad a isoniazida es un hallazgo raro, aunque ya se están empezando a describir algunos casos en países de nuestro entorno, y en la Comunidad Valenciana³⁻⁵. Además, la resistencia a rifampicina se ha considerado clásicamente como marcador de *M. tuberculosis* multirresistente; pero la emergencia de estos aislados clínicos puede empezar a cuestionar su empleo como marcador de multirresistencia, sobre todo en áreas de baja prevalencia de este tipo de cepas³, como sucede en nuestro Departamento de Salud; ya que en esta situación, disminuye su valor predictivo positivo⁵.

Por todo esto, consideramos interesante comunicar el primer aislado clínico de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina y sensible a isoniazida en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General.

Paciente de 30 años originario de China y que reside en España desde el año 2013. Ingresa en Neumología por disnea y tos. Sin hábitos tóxicos y serología VIH negativa. Refiere antecedentes de tuberculosis tratada hace 10 años en China. Los hallazgos de la fibrobroncoscopia y el TAC torácico resultan compatibles con la sospecha de infección tuberculosa con diseminación endobronquial; por tanto, se toman muestras pa-

ra investigación de micobacterias. La PCR directa (Fluorotype MTB, HAIN) del broncoaspirado detectó la presencia de DNA de *M. tuberculosis* complex. Con este dato se inició el tratamiento del paciente con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Cuando se obtuvo crecimiento de la cepa de *M. tuberculosis*, realizamos en nuestro laboratorio el antibiograma mediante BACTEC MGIT 960, obteniendo el siguiente resultado: sensible a isoniazida, estreptomina y etambutol y resistente a rifampicina. Ante este resultado poco frecuente, se envió el aislado clínico al Centro Nacional de Microbiología-Instituto Carlos III, donde confirmaron nuestros resultados de sensibilidad e identificaron la especie del complejo como *M. tuberculosis*. El paciente estaba en ese momento en tratamiento con isoniazida y rifampicina y se modificó. Se retiró la rifampicina y se añadió pirazinamida y etambutol a la isoniazida hasta completar 18 meses de tratamiento según establece la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre tuberculosis resistente a rifampicina.

En nuestro Departamento de Salud es el primer aislado clínico de *M. tuberculosis* con monorresistencia a rifampicina. La prevalencia de multirresistencia en nuestro Departamento es baja con una media de 1,7% que varía entre 0-10%, a lo largo de 18 años (1998-2015).

El aislamiento de cepas monorresistentes a rifampicina es un evento raro en nuestro país y en otros países europeos en los que la incidencia de tuberculosis es baja¹. En un estudio en Andalucía con aislados clínicos obtenidos en 10 años se comunica un 3,85%⁶. Parece ser más frecuente en países con mayor incidencia de tuberculosis, como en algunos de África⁷. Además, en muchos estudios, estas cepas se asocian a pacientes infectados por el VIH y se ha postulado que podría ser debido a la profilaxis con rifabutina⁸, dato no relacionado con nuestro caso. También se ha descrito una asociación estadísticamente significativa con fallos o abandono del tratamiento antituberculoso en episodios previos⁸; esta situación podría ser compatible con nuestro paciente aunque no lo hemos podido documentar fehacientemente porque el tratamiento previo se hizo en China.

Correspondencia:
M^a Montserrat Ruiz-García
Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.
Camí de l'almàssera, nº 11, 03203- Elche (Alicante).
Teléfono: 966 61 61 31
FAX: 966 61 61 23
E-mail: ruiiz_mongar@gva.es

Pensamos que si se siguen describiendo este tipo de cepas se podría llegar a cuestionar el empleo de la resistencia a rifampicina como marcador de multirresistencia, sobre todo en áreas de prevalencia baja de esta multirresistencia, como es la nuestra. Y quizás, como apuntan otras publicaciones, en la terapia antituberculosa no se debería excluir el empleo de isoniazida hasta no disponer de datos más concretos en cuanto a su sensibilidad³; ya que en áreas con baja prevalencia de multirresistencia, el bajo valor predictivo positivo de este marcador puede estar invalidando innecesariamente el uso de isoniazida como tratamiento⁹. Por todo ello, creemos que es importante que se comunique el aislamiento de este tipo de cepas.

- Smith SE, Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Cegielski JP. Global isoniazid resistance patterns in rifampin-resistant and rifampin-susceptible tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 16:203–5.

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

- Meyssonier V, Van Bui T, Veziris N, Jarlier V and Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005–2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14:18.
- Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J: Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. *J Infect* 2012; 64:589–95.
- Grupo de Trabajo de la Unidad de Tuberculosis del Área 10. Emergencia de aislados de *Mycobacterium tuberculosis* complex resistentes a rifampicina y sensibles a isoniazida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31:486–92.
- Fernández-Ruiz M, Sánchez-Maganto E, Silva JT y López-Medrano F. Réplica a «Emergencia de aislados de *Mycobacterium tuberculosis* complex resistentes a rifampicina y sensibles a isoniazida». *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: 70–4.
- Grupo de Trabajo de la Unidad de Tuberculosis del Área 10. Sobre «Emergencia de aislados de *Mycobacterium tuberculosis* complex resistentes a rifampicina y sensibles a isoniazida». Respuesta del autor. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:365–8.
- Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz P, Casal M. Resistencias a fármacos en *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:332–6.
- Mulenga C, Chonde A, Bwalya IC, Kapata N, Kakungu-Simpungwe M, Docx S, et al. Low occurrence of tuberculosis drug resistance among pulmonary tuberculosis patients from an urban setting, with a long running DOTS program in Zambia. *Tuberc Res Treat* 2010; 2010:938178.
- Mukinda FK, Theron D, van der Spuy GD, Jacobson KR, Roscher M, Streicher EM, et al. Rise in rifampicin-monoresistant tuberculosis in Western Cape, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16:196–202.

Letter to the editor

Sana Alibi^{1,2}
Asma Ferjani¹
Jalel Boukadida¹
Carlos Ruiz de Alegria³
Luis Martínez-Martínez³
Jesús Navas³

Evaluation of the VITEK-MS matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry system for the identification of clinical *Corynebacterium* species

¹Laboratoire de microbiologie-immunologie, unité de recherche «caractérisation génomique des agents infectieux UR12SP34», CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisia

²Faculté des sciences de Bizerte, Université Carthage, Jarzouna, Tunisia

³Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Sir,

Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) has emerged as a fast, highly accurate and cost-effective method in clinical microbial diagnostics for identification of bacterial and fungal pathogens¹. The two MS-based more frequently used bacterial identification systems are the VITEK-MS (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) and the MALDI Biotyper (Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Germany). *Corynebacteria* are widely distributed in nature. Pathogenic *Corynebacterium* species include *Corynebacterium diphtheriae* and nondiphtheroid *Corynebacterium*. Non-diphtherial corynebacteria are part of the normal skin and mucous membranes flora of humans. They are recognized as opportunistic pathogens², particularly in immunocompromised patients. These microorganisms are routinely identified with the API Coryne 2.0 system (bioMérieux) and complementary phenotypic tests. However this method is time-consuming and does not always give reliable identification at the species level. Identification by means of 16S rRNA and *rpoB* gene sequencing is more specific but is slow and expensive³. The MALDI Biotyper has been successfully applied for accurate identification at the species level of *Corynebacterium* spp. clinical isolates⁴. However it could not reliably differentiate neither *C. aurimucosum* from *C. minutissimum*^{4,5} nor *C. minutissimum* from *C. singulare*⁵. *C. aurimucosum* causes urinary tract infections in males and females whereas *C. minutissimum* is considered the causative agent of the chronic skin condition erythrasma. We aimed to evaluate the performance of the VITEK-MS system for identification at the species level of a collection of *Corynebacterium* spp. clinical isolates, comparing the results with those previously obtained using the MALDI Biotyper⁵. Ninety-five aerobic coryneform

bacteria obtained from clinical specimens collected during the period 2007–2012 at the clinical microbiology laboratory of the University Hospital F. Hached, Sousse, Tunisia, were included in this study. The 95 coryneform bacteria were isolated from surgical wound exudates, non-surgical wound exudates, blood, urine, stool, and respiratory tract specimens. The collection included the species *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. aurimucosum*, *C. singulare*, *C. simulans*, *C. imitans*, *C. tuberculostearicum*, *C. mucifaciens*, *C. diphtheriae*, *C. coylae*, *C. macginleyi* and *C. jeikeium*, as they were previously identified by API Coryne and sequencing of the *rpoB* gene⁵. They were grown on Columbia horse blood agar plates at 37°C. For VITEK-MS analysis, samples were prepared according to the manufacturer's instructions. A portion of a fresh colony was applied as a thin film on an individual spot of the 48-wells disposable target slide (bioMérieux), re-suspended in 0.5 µl of 28.9% formic acid solution (VITEK MS-FA) and allowed to visible dried at room temperature. Subsequently, 1 µl of VITEK-MS α-Cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) matrix solution was applied on each sample spot. Each microorganism analyzed was deposited twice on the same target slide. After drying, the target plate was loaded onto the VITEK-MS mass spectrometer. Measurements were performed according to the manufacturer's suggested settings using automated collecting spectra. Captured spectra were analyzed with the Shimadzu Launchpad identification software that included database SARAMIS MS-ID version 2.0 (Anagnos Tee GmbH, bioMérieux). *Escherichia coli* ATCC 8739 was included as standard to calibrate the instrument and validate the run. The system reported the best identification matches along with confidence values from 0% to 99.9%. Peak matches that yield identification results with confidence values exceeding 80% were considered significant and displayed. For identification at the species level, a score value of 99.9% was required. In cases of low discrimination, two results were provided for the same sample. These cases were resolved by sequencing of the *rpoB* gene. VITEK-MS provided accurate identification at the species level for 80 (84.21%) of the 95 isolates. VITEK-MS clearly identified two strains as *C. aurimucosum* (scores 99.9%) and one

Correspondence:
Jesús Navas.
Facultad de Medicina. Dpto. de Biología Molecular. Universidad de Cantabria. Herrera Oria s/n.
39011 Santander.
Phone: 942 201 943 - Fax: 942 201 945.
E-mail: navasj@unican.es

Table 1 Results of identification by Vitek-MS compared with that provided by MALDI Biotyper. Discrepancies were resolved by *rpoB* gene sequencing.

<i>rpoB</i> sequence	Identities given by	
	VITEK-MS	MALDI Biotyper
70 <i>C. striatum</i>	70 <i>C. striatum</i>	70 <i>C. striatum</i>
2 <i>C. aurimucosum</i>	2 <i>C. aurimucosum</i>	2 <i>C. aurimucosum/C. minutissimum</i>
1 <i>C. singulare</i>	1 <i>C. singulare</i>	1 <i>C. singulare/C. minutissimum</i>
1 <i>C. simulans</i>	1 <i>C. simulans</i>	1 <i>C. simulans</i>
14 <i>C. amycolatum</i>	15 <i>C. amycolatum/C. xerosis</i>	14 <i>C. amycolatum</i>
1 <i>C. imitans</i>		1 <i>C. imitans</i>
1 <i>C. tuberculostearicum</i>	1 <i>C. tuberculostearicum</i>	1 <i>C. tuberculostearicum</i>
1 <i>C. mucifaciens</i>	1 <i>C. mucifaciens</i>	1 <i>C. mucifaciens</i>
1 <i>C. diphtheriae</i>	1 <i>C. diphtheriae</i>	1 <i>C. diphtheriae</i>
1 <i>C. coylae</i>	1 <i>C. coylae</i>	1 <i>C. coylae</i>
1 <i>C. macginleyi</i>	1 <i>C. macginleyi</i>	1 <i>C. macginleyi</i>
1 <i>C. jeikeium</i>	1 <i>C. jeikeium</i>	1 <i>C. jeikeium</i>

strain as *C. singulare* (score 99.9%) (table 1). *C. singulare* is a resident of the human skin that has also been recovered from a blood specimen and a semen specimen from two patients⁶. *C. singulare* is so closely-related to *C. minutissimum* that their 16S rDNA sequences are >98% identical. For fifteen (15.79%) out of our 95 *Corynebacterium*, VITEK-MS could not discriminate between *C. amycolatum* and *C. xerosis* (scores 50 and 50 %, respectively). *C. amycolatum* causes septicemia, frequently associated with venous catheter devices, and has also been recovered from urinary tract infections and mixed flora abscesses². The species *C. xerosis* is an infrequently reported human pathogen, with isolates being identified in cases of ear infections, brain abscesses and osteomyelitis². Differentiation between *C. amycolatum* and *C. xerosis* in the routine clinical laboratory is difficult since the colonial appearances are very similar and biochemical tests give variable results for different strains of the two species⁷. Fourteen of the 15 strains were assigned to *C. amycolatum* and one to *C. imitans* when they were identified by *rpoB* gene sequence analysis. *C. imitans* is rarely recovered from human clinical material and no more than 10 isolates has been reported in the literature⁸. The MALDI Biotyper clearly distinguished among *C. amycolatum*, *C. xerosis* and *C. imitans*⁵.

We conclude that the VITEK-MS system provided lower accuracy (84.21%) than the MALDI Biotyper system (96.84%) for identification at the species level of our collection of 95 *C. striatum*. However, VITEK-MS could correctly identify *C. aurimucosum*, *C. minutissimum* and *C. singulare*.

FUNDING

This work was supported by the Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have not conflict of interest concerning this article.

REFERENCES

1. Welker M. Proteomics for routine identification of microorganisms. *Proteomics* 2011;11:3143-53.
2. Bernard K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3152-58.
3. Khamis A, Raoult D, La Scola B. Comparison between *rpoB* and 16S gene sequencing for molecular identification of 168 clinical isolates of *Corynebacterium*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1934-6.
4. Vila J, Juiz P, Salas C, Almela M, de la Fuente CG, Zboromyrska Y, et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by MALDI-TOF-MS. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1745-7.
5. Alibi S, Ferjani A, Gaillot O, Marzouk M, Courcol R, Boukadida J. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* strains by ApiCoryne, MALDI-TOF-mass spectrometry and molecular approaches. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63:153-7.
6. Merten M, Brinklof K, Albersmeier A, Kutter Y, Rückert C, Tauch A. Complete nucleotide sequence and annotation of *Corynebacterium singulare* DSM 44357, isolated from a human semen specimen. *Genome Announc* 2015; 3(2):e00183-15.
7. Funke G, Lawson PA, Bernard KA, Collins MD. Most *Corynebacterium xerosis* strains identified in the routine clinical laboratory correspond to *Corynebacterium amycolatum*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1124-8.
8. Möllmann S, Albersmeier A, Rückert C, Tauch A. Complete genome sequence of *Corynebacterium imitans* DSM 44264, isolated from a five-month-old boy with suspected pharyngeal diphtheria. *Genome Announc* 2014; 2(6):e01210-14.

Carta al Director

Jorge Bartolomé¹
María Ángeles Lozano¹
Rafael Lucena¹
Francisco Javier Candel^{2,3}

Celulitis periestomal por *Magnusiomyces capitatus* en una paciente portadora de gastrostomía percutánea

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

²Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

³Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

Sr Editor: *Magnusiomyces capitatus*, forma teleomorfa de *Saprochaete capitata*, previamente denominado *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon capitatum* o *Blastoschizomyces capitatus*^{1,2}, es un hongo ascomiceto ubicuo ampliamente distribuido en la naturaleza, que puede formar parte de la flora de la piel, el intestino y el tracto respiratorio. Es un raro patógeno humano referido en la literatura como causa de un amplio espectro de cuadros clínicos, que abarcan desde onicomiosis hasta endocarditis, infecciones de heridas quirúrgicas o incluso diseminadas en pacientes oncohematológicos, habiéndose involucrado incluso en brotes asociados a productos lácteos contaminados. El pronóstico de la enfermedad fúngica invasiva por *M. capitatus* en paciente oncohematológico es variable, habiéndose registrado mortalidades que superan el 50%³⁻⁵. Describimos un caso de celulitis periestomal por éste patógeno en el exudado, en una paciente portadora de gastrostomía, con mejoría franca tras tratamiento con voriconazol.

Se trata de una mujer de 86 años, dependiente e institucionalizada con deterioro cognitivo severo por enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, síndrome mielodisplásico y enfermedad cerebrovascular, con hemiparesia espástica residual. La paciente era portadora de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) por neumonías aspirativas de repetición que le habían deparado varios ingresos por extracción, voluntaria o espontánea del dispositivo. Acude por cuadro febril de hasta 38°C, decaimiento y exudado amarillo-verdoso por los márgenes de inserción de la PEG (figura 1A), así como evolución tórpida a pesar de tratamiento antibiótico dirigido con ertapenem y ampicilina tras aislamiento ambulatorio en el exudado periestomía de *Escherichia coli* portador de betalactamasa de espectro extendido y *Enterococcus faecalis*, una semana antes

del ingreso. En la exploración física se observaron importantes signos de celulitis periestomal con drenaje de pus y contenido biliar por el orificio de gastrostomía. El hemograma presentaba una anemia macrocítica en el contexto de un déficit de vitamina B12 y una neutrofilia sin leucocitosis. La radiología simple de abdomen resultó normal y los hemocultivos y urocultivos practicados en la urgencia fueron negativos. Tras 48 horas de incubación de la muestra procedente del exudado alrededor del dispositivo crecieron en placas de agar sangre unas colonias blanquecinas que se identificaron mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper, Bruker Co) como *M. capitatus* (score 2,2). En el subcultivo en medio cromogénico de CHROMagar Candida® a las 24 horas se objetivó el mismo crecimiento de colonias blanquecinas de centro rosado (figura 1B). Se analizó la sensibilidad a las colonias empleando Sensititre® (Izasa, Barcelona, España) mostrando resistencia a las equinocandinas y al fluconazol y sensibilidad a itraconazol, posaconazol y voriconazol (tabla 1, figura 1C). Se inició tratamiento con voriconazol endovenoso durante 7 días con franca mejoría de la infección periestomal, de la fiebre y negativización de los cultivos (figura 1D).

M. capitatus es un patógeno emergente^{6,7} con escasos datos recogidos en el contexto de infección cutánea. Su diagnóstico puede resultar difícil y la información disponible en la literatura puede resultar confusa por errores en la identificación⁸, que en la actualidad se minimizan gracias a la espectrometría de masas o la PCR. Del mismo modo disponemos de escasa información acerca de su sensibilidad a antifúngicos y de su tratamiento óptimo. Basándonos en las series publicadas, el tratamiento con anfotericina B liposomal, sola o asociada a flucitosina y el tratamiento con voriconazol se consideran tratamientos de elección frente a este patógeno⁹, si bien es cierto que posaconazol o itraconazol presentan también actividad *in vitro*¹⁰. Del mismo modo exhibe CMI's elevadas a equinocandinas pareciendo ser intrínsecamente resistente a éstas, aunque es poca la experiencia clínica disponible. Nuestra cepa aislada fue muy sensible a voriconazol, itraconazol y posaconazol, te-

Correspondencia:
Jorge Bartolomé
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico San Carlos. Planta sexta. Ala sur.
Avda del Profesor Martín Lagos s/n. 28040. Madrid.
E-mail: jorge.bartolome@salud.madrid.org

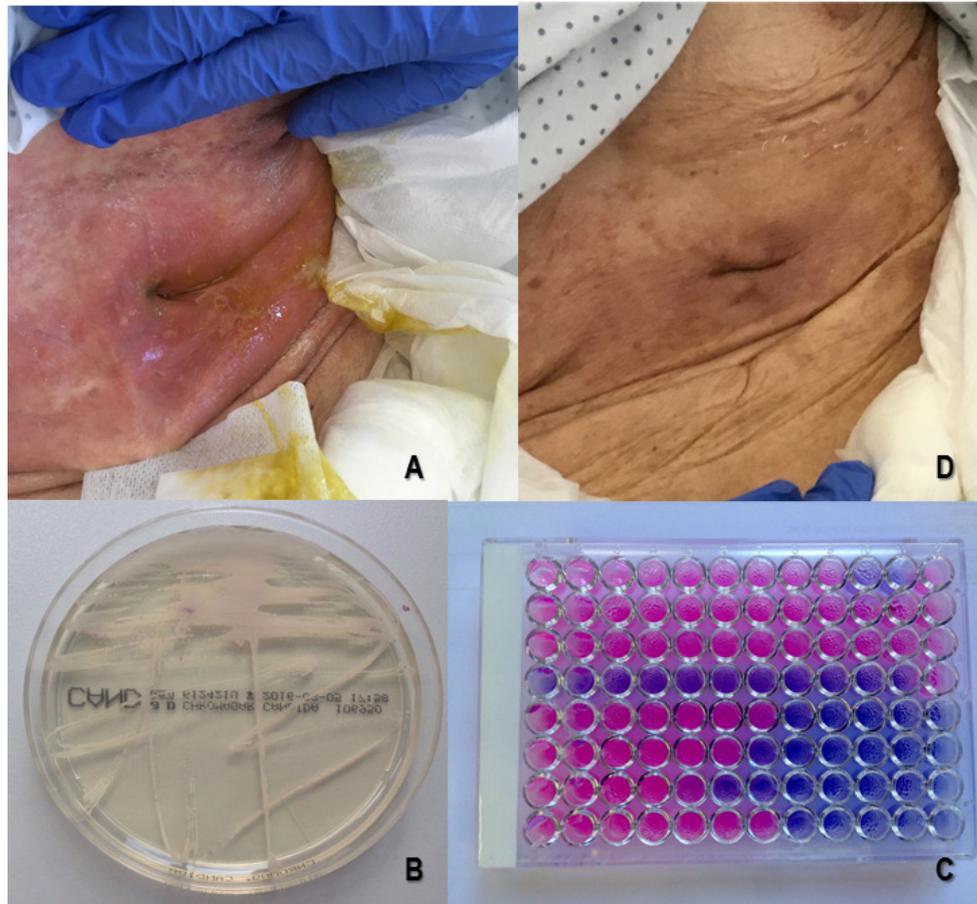


Figura 1 1. Evolución y aislado clínico de la paciente. A) Se observa exudado purulento biliar y enrojecimiento de los márgenes del estoma. B) Crecimiento en CHROMagar Candida® de colonias blanquecinas de centro rosado. C) Sensititre® en el que se observa resistencia a equinocandinas y sensibilidad a azoles. D) Mejoría clínica y del estoma tras 7 días de voriconazol endovenoso.

Tabla 1 Sensibilidad a antifúngicos de la cepa estudiada de *Magnusiomyces capitatus*

Antifúngico	CMI 24h (mg/L)	CMI 48h (mg/L)
Anidulafungina	8	8
Micafungina	9	8
Caspofungina	8	8
Voriconazol	0,015	0,25
Itraconazol	0,25	0,5
Posaconazol	0,06	0,5
Fluconazol	1	8
Anfotericina	0,25	1

niendo estos antifúngicos la ventaja de la comodidad posológica por vía oral que las convierten en alternativas atractivas en el tratamiento de la celulitis y la infección de herida quirúrgica fuera del contexto hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3): 76-98.
2. Miglietta F, Palumbo C, Pizzolante M, Faneschi ML, Cucurachi M, Velardi L, et al. A rare case of *Saprochaete capitata* fungemia in a critical ill patient without hematologic and oncological disorders. Rev Esp Quimioter 2016; 29: 47- 9.
3. Binder U, Lass-Flörl C. Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area. Mediter J Hematol Infect Dis. 2011; 3: e20110016.

4. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomas JF, de la Cámara R, Vázquez L. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. Clin Infect Dis. 2004; 38: 335–41.
5. Saghrouni F, Abdeljelil JB, Youssef YB, Abdeljelil NB, Gheith S, Fathallah A, et al. *Geotrichum capitatum* septicemia in patients with acute myeloid leukemia. Report of three cases. Med Mycol Case Rep. 2012; 1: 88-90.
6. Fernández-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, Zaragoza O, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain. Med Mycol. 2016 Aug 4. pii: myw055.
7. Jiménez- Guerra G, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Mari J.M, Gutiérrez-Fernández J. Aislamiento de *Magnusiomyces capitatus* en una muestra de orina. Rev Clin Esp 2015;215:419-21
8. Desnos Ollivier M, Blanc C, Garcia-Hermoso D, Hoinard D, Alanio A, Dromer F. Misidentification of *Saprochaete clavata* as *Magnusiomyces capitatus* in Clinical Isolates: Utility of Internal Transcribed Spacer Sequencing and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and Importance of Reliable Databases. J Clin Microbiol. 2014; 52: 2196-8.
9. Ikuta K, Torimoto Y, Yamamoto M, Okamura N, Hosoki T, Sato K, et al. *Geotrichum capitatum* infection by liposomal amphotericin-B, itraconazole, and voriconazole in Japanese men. Intern Med 2010; 49: 2499-503.
10. Brunetti G, Visconti V, Ghezzi MC, Mantovani S, Ferretti G, Raponi G. Management and treatment of *Magnusiomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) pleural infection in a non-neutropenic patient with posaconazole. A new therapeutic opportunity? New Microbiol. 2016; 39(3) (en prensa).

Documento de Consenso

Joaquín Salas-Coronas¹
Germán Ramírez-Olivencia²
José Luis Pérez-Arellano³
Moncef Belhassen-García⁴
Cristina Carranza-Rodríguez³
Magdalena García-Rodríguez⁵
Judit Villar-García⁶
Begoña Treviño-Maruri⁷
Nuria Serre-Delcor⁷
Rogelio López-Vélez⁸
Francesca Norman⁸
Joan Gómez-Junyent⁹
Manuel Jesús Soriano-Pérez¹
Gerardo Rojo-Marcos¹⁰
Esperanza Rodríguez de las Parras¹¹
María del Mar Lago-Núñez¹²
Antonio Muro¹³
José Muñoz⁹

Diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada en viajeros e inmigrantes: recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)

¹Unidad de Medicina Tropical del Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

²Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN). Sección de Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

⁴Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Salamanca.

⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas. Sección de Salud Internacional y Consejo al Viajero. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona.

⁷Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical Vall d'Hebrón-Drassanes, PROSICS. Barcelona.

⁸Unidad de Medicina Tropical. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

⁹Instituto de Salud Global (ISGlobal). Hospital Clinic. Barcelona.

¹⁰Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

¹¹Departamento de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

¹²Unidad de Medicina Tropical. Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Paz-Carlos III. Madrid.

¹³Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Universidad de Salamanca. Salamanca.

RESUMEN

Los datos sobre prevalencia de la eosinofilia importada entre viajeros e inmigrantes la sitúan entre un 8%-28,5%. El estudio etiológico es en ocasiones complejo, y en función de lo exhaustivo del estudio y de la población analizada, se ha podido identificar una causa parasitaria en el 17%-75,9% de los individuos. Entre las dificultades que se encuentran para comparar los estudios están la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, el tipo de recogida (prospectiva/retrospectiva) y distintos protocolos diagnósticos. En este documento se detallan las recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) para el diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada.

Palabras clave: eosinofilia, inmigrantes, viajeros, helmintos

Diagnosis and treatment of imported eosinophilia in travellers and immigrants: Recommendations of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)

ABSTRACT

According to published data, prevalence of imported eosinophilia among travellers and immigrants is set between 8% and 28.5%. Etiological diagnosis is often troublesome, and depending on the depth of the study and on the population analyzed, a parasitic cause is identified in 17% to 75.9% of the individuals. Among the difficulties encountered to compare studies are the heterogeneity of the studied populations, the type of data collection (prospective/retrospective) and different diagnostic protocols. In this document the recommendations of the expert group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI) for the diagnosis and treatment of imported eosinophilia are detailed.

Key words: eosinophilia, immigrants, travellers, helminths

Nota al lector

Estas recomendaciones son fruto del trabajo realizado por un grupo de especialistas de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) entre Febrero 2015 y Junio 2016. El objetivo de este grupo ha sido analizar la evidencia que existe en torno al diagnóstico y manejo de la eosinofilia importada, y establecer recomendaciones prácticas para los profesionales sanitarios. En los casos en los que no existe evidencia suficiente, se han establecido recomendaciones en base al consenso entre los expertos del grupo de trabajo.

Correspondencia:
Joaquín Salas Coronas.
Unidad de Medicina Tropical del Hospital de Poniente.
Ctra. De Almerimar s.n. 04700. El Ejido. Almería.
Telf: 637 897542
E-mail: joaquinsalascoronas@yahoo.es

CONCEPTOS GENERALES

El término **eosinofilia** indica la elevación del número o tanto por ciento de los leucocitos polimorfonucleares eosinófilos en cualquier tejido¹. Existe eosinofilia absoluta cuando el número total de eosinófilos circulantes en sangre periférica es significativamente superior al presente en la población normal. Los valores descritos por diferentes autores son muy variables oscilando entre 350¹ y 700/ μL ². La mayor parte de revisiones y estudios realizados en inmigrantes o viajeros ponen el límite en 450 o 500 eosinófilos/ μL .

La **eosinofilia relativa** se define como un aumento en el porcentaje de los eosinófilos en sangre periférica por encima del 5% y un número de eosinófilos totales inferior a 450/ μL . Es una situación frecuente y en muchas ocasiones no traduce enfermedad alguna, aunque algunos fármacos³, embolismo por cristales de colesterol⁴, cirrosis biliar primaria⁵ o insuficiencia suprarrenal⁶ pueden ser responsables de este dato de laboratorio.

Este grupo de trabajo acordó definir eosinofilia absoluta a partir de 450 eosinófilos/ μL y eosinofilia relativa a partir de 5%. Estas cifras fueron consensuadas en base a la experiencia de los miembros del grupo.

Ciertas situaciones modifican el valor de los eosinófilos en sangre:

- La variación diurna del número de eosinófilos puede ser de hasta un 40%, mayor por la noche que por la mañana, en relación con el ritmo circadiano de corticoides.
- El empleo de fármacos (p. ej. adrenalina, β -bloqueantes o corticoides) puede modificar de forma notable el número de eosinófilos (hasta en un 30%).
- La presencia de infecciones agudas (principalmente víricas, bacterianas o protozoarias, especialmente la malaria) puede disminuir transitoriamente el número de eosinófilos circulantes, reapareciendo los valores basales una vez resuelto el problema infeccioso que ocasionó este descenso.

La clasificación de los **grados de eosinofilia** (leve, moderada o intensa) en diferentes publicaciones es totalmente aleatoria. La recomendación de este grupo de trabajo es definir como leves las eosinofilias de menos de 1.000 eosinófilos/ μL , moderadas entre 1.000 y 3.000 eosinófilos/ μL , e intensas por encima de 3.000 eosinófilos/ μL .

PRINCIPALES CAUSAS DE EOSINOFILIA EN INMIGRANTES Y VIAJEROS

Los datos sobre prevalencia de la eosinofilia importada entre viajeros e inmigrantes la sitúan entre un 8%-28,5%⁷, aunque existen variaciones en los puntos de corte establecidos en los diversos estudios. En los escasos trabajos en los que se incluyen viajeros (estancias medias en zona tropical entre 4-6 semanas) entre un 4,8%-8,6% presentan valores elevados de eosinófilos a su regreso⁸.

El estudio etiológico de la eosinofilia importada supone

un auténtico reto diagnóstico de forma que, en función de lo exhaustivo del estudio y de la población analizada, se ha podido identificar una causa parasitaria en el 17%-75,9% de los individuos⁷. Los principales trabajos realizados en nuestro país muestran un porcentaje de diagnóstico parasitológico como causa de eosinofilia importada muy similar (67,8%-75,9%), todos ellos tras aplicar un protocolo diagnóstico intensivo combinando métodos parasitológicos directos, indirectos (serológicos) e invasivos⁹.

El estudio causal específico de la eosinofilia importada es muy variable como reflejo de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, ya que no solo el tipo de recogida (prospectiva/retrospectiva) y los protocolos diagnósticos son diferentes entre los distintos trabajos, sino que también lo son las edades y fundamentalmente los países de destino (viajero) y/o procedencia (inmigrante).

En los países occidentales la causa más frecuente son las enfermedades alérgicas mientras que en las regiones tropicales son las infecciones parasitarias¹⁰. Dado que las causas farmacológicas y las alérgicas son las más frecuentes y fácilmente identificables conviene investigarlas en una primera visita, sin olvidar que puede haber más de un agente causal en un mismo paciente.

Las series publicadas en nuestro país muestran que los inmigrantes subsaharianos tienen una mayor frecuencia de eosinofilia. Las causas más frecuentes descritas en estos pacientes son filariosis (oncocercosis, *Loa loa*, *Mansonella perstans*), esquistosomosis, y geohelmintosis, aunque la frecuencia varía en función del país de origen^{9,11}. La tabla 1 muestra las principales causas de eosinofilia.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EOSINOFILIA

Diagnóstico microbiológico. El estudio del paciente con *eosinofilia importada* debe realizarse de forma protocolizada, empleando en las fases iniciales pruebas sencillas y posteriormente técnicas más complejas para llegar al diagnóstico final. La primera fase debe incluir una anamnesis y exploración física completa. En la historia clínica se prestará especial atención a los siguientes aspectos: *i)* países de procedencia o visitados, ruta migratoria en el caso de inmigrantes, tiempo de estancia y tiempo transcurrido desde el regreso; *ii)* medicación habitual que pudiera ser responsable de la eosinofilia; *iii)* historia de procesos alérgicos; *iv)* conductas de riesgo que faciliten el contacto con determinados parásitos (pe. baños en agua dulce en áreas endémicas de esquistosomosis, andar descalzo, ingesta de alimentos crudos o poco cocinados); *v)* picaduras de insectos o contacto con animales; *vi)* síntomas y signos característicos (p. e. fiebre, diarrea, lesiones cutáneas, ictericia, prurito). Esta evaluación inicial puede aportar claves importantes para el diagnóstico e indicar qué estudios parasitarios debemos solicitar.

Esta información clínica debe complementarse con **estudios habituales**, que incluyen un hemograma y un estudio bioquímico de sangre con evaluación hepática, renal y metabolismo del hierro (figura 1).

Tabla 1 Causas de eosinofilia.

<p>Enfermedades infecciosas:</p> <p>Parasitarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Generalmente por helmintos* (ver texto) · Los protozoos <i>Cystoisospora belli</i>, <i>Dientamoeba fragilis</i> y <i>Sarcocystis</i> spp. <p>No parasitarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> · HIV, HTLV-I/II · <i>Aspergillus</i> spp. (aspergilosis broncopulmonar alérgica), <i>Coccidioides</i> spp., <i>Paracoccidioides</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp. <p>Enfermedades alérgicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica* <p>Fármacos*:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Alergia/hipersensibilidad a fármacos (incluido DRESS-drogas, rash, eosinofilia, síntomas sistémicos-, neumonitis por hipersensibilidad) · Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, glucopéptidos, sulfamidas (cotrimoxazol), minociclina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, antituberculosos (rifampicina y etambutol) · Enfermedades cardiovasculares: IECA*, espironolactona, diltiazem. · Enfermedades neuro-psiquiátricas: antipsicóticos (clorpromazina, olanzapina), antidepresivos (imipramina, trazodona, triptófano), anticonvulsivantes* (difenilhidantoína, carbamacepina, fenobarbital, valproato) · Otros: AINES, ranitidina, omeprazol, aminosalicilatos, metotrexate, heparina sódica, enoxaparina, alopurinol. <p>Enfermedades hematológicas y neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Síndrome hipereosinofílico primario y otros síndromes mieloproliferativos, mastocitosis sistémica, leucemias y linfomas (Hodgkin y no Hodgkin estirpe B y T). · Tumores sólidos: Pulmón, adenocarcinomas gastrointestinales (estómago, colon), tumores de epitelio escamoso (cérvix, vagina, pene, vejiga, piel, nasofaringe) <p>Enfermedades del tejido conectivo/ enfermedades reumatológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangeitis). · Con menor frecuencia asociada a: dermatomiositis, granulomatosis de Wegener, esclerosis sistémica, artritis reumatoide severa, Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, fascitis eosinofílica, enfermedad de Behçet y por IgG4 <p>Enfermedades hereditarias: Síndrome de hiper IgE (síndrome de Job), síndrome de Omenn, síndrome linfoproliferativo autoinmune</p> <p>Enfermedades por tóxicos: Síndrome del aceite tóxico, síndrome de mialgias y eosinofilia por ingesta de triptófano</p> <p>Otras enfermedades: insuficiencia suprarrenal, enfermedad ateroembólica con émbolos de colesterol, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad injerto contra huésped en trasplante de precursores hematopoyéticos, esofagitis y gastritis eosinofílica, neumonía eosinofílica idiopática, dermatitis herpetiforme, pénfigo bulloso</p>

*Causas más frecuentes

El estudio parasitario que se va a solicitar va a depender de la procedencia geográfica del paciente, pues hay helmintosis cosmopolitas (p. ej. *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*), mientras que otros están confinados a zonas geográficas muy limitadas (p.ej. *Schistosoma haematobium*, *Loa loa*). En todos los pacientes se realizará un **examen coproparasitario** para la identificación de parásitos intestinales. Esta técnica se recomienda realizar en tres muestras de heces¹² recogidas en un contenedor estéril sin contaminación de agua u orina, si es posible a días alternos. Las muestras pueden ser analizadas en fresco o en solución de fijación. En el primer caso podremos observar la motilidad (*Strongyloides* spp), siendo necesario el transporte rápido de las muestras al laboratorio para evitar la degradación de los parásitos. La utilización de solución de fijación permite conservar la morfología de los mismos¹³. En el laboratorio se realizarán técnicas de concentración mediante flotación o sedimentación, que permite la identificación de huevos, larvas de helmintos o protozoos mediante

visualización al microscopio, siendo la más utilizada la concentración con formol-éter o **técnica de Richie**¹⁴. Otro método de concentración muy utilizado y más sencillo con la ventaja de preservar los huevos de trematodos y que permite semicuantificar la carga parasitaria, es la **técnica de Kato-katz**¹⁵. Aunque la mayoría de los parásitos intestinales pueden ser detectados mediante los métodos señalados, otros requieren técnicas más específicas para una mejor detección, como es el caso de *S. stercoralis*, siendo recomendado el cultivo de heces en placa de agar¹⁶ o en carbón vegetal, ya que es fácil de realizar en el laboratorio y es más sensible que la técnica de Baermann¹⁷.

Otras pruebas deben restringirse a sujetos procedentes de zonas geográficas concretas como la detección de esquistosomas urinarios y la búsqueda de microfilarias. El examen del **sedimento urinario** para la detección de huevos de *S. haematobium* sólo se llevará a cabo en pacientes que procedan o hayan visitado zonas endémicas, y se realiza en una muestra de orina fresca. Algunos autores recomiendan la realización de ejercicio ligero antes de recoger

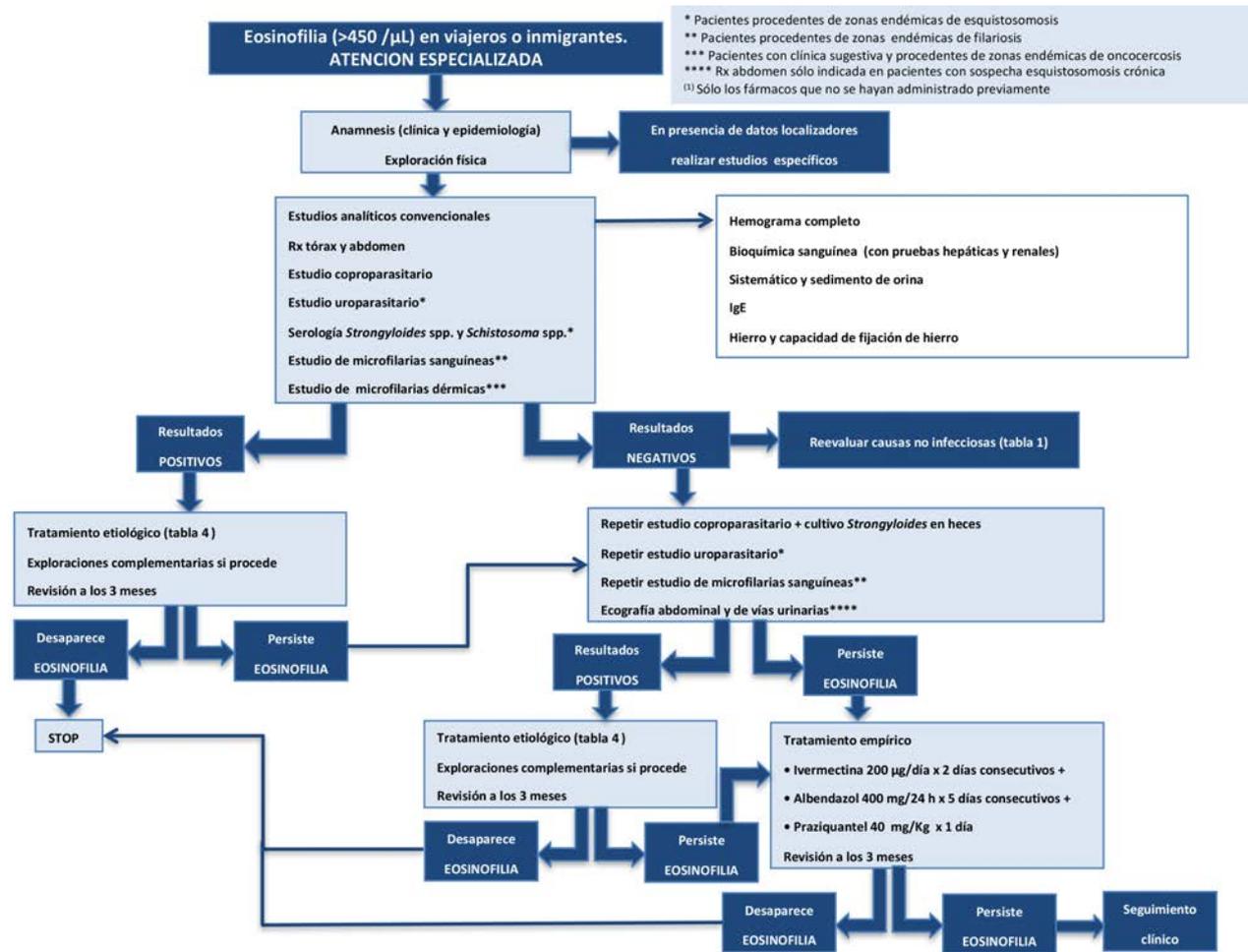


Figura 1 Algoritmo de estudio del paciente con eosinofilia importada en Atención Especializada.

la muestra de orina (p.e. caminar o subir y bajar escaleras). El diagnóstico se establece mediante la visualización del huevo del parásito al microscopio tras centrifugación o filtración de la orina¹⁸.

Para la **búsqueda e identificación de microfilarias** se utilizan diferentes métodos dependiendo de si las microfilarias están en sangre o en piel. El examen de sangre fresca, bien por frotis fino, o bien por gota gruesa, permite detectar microfilarias en situaciones de alta parasitemia, aunque de forma general es preciso utilizar técnicas de concentración, siendo la más empleada la **técnica de Knott** que nos permite identificar los diferentes tipos de microfilarias en sangre. También se pueden emplear técnicas de filtración con membrana Nucleopore® de 3µm¹² que puede detectar las microfilarias de menor diámetro (*Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi*). Un aspecto importante es considerar la periodicidad de liberación de microfilarias a la circulación sistémica. Así, para el diagnóstico de *Loa loa*, la muestra de sangre debe tomarse en periodo diurno, mientras que en la infección por *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malayi* en periodo nocturno. La búsqueda de microfilarias en piel para el diagnóstico de filariosis cutánea (*Oncocerca*

volvulus y *Mansonella streptocerca*) se realiza mediante **pellizcos cutáneos**. Las regiones del cuerpo de mayor sensibilidad para la realización de esta técnica son las crestas iliacas para pacientes procedentes de África y en región subescapular en los procedentes de América del Sur¹⁹. En ocasiones, en pacientes con nódulos cutáneos fijos o móviles, se puede realizar una biopsia más profunda para detectar formas adultas de oncocerca. En estos casos, la nodulectomía es de utilidad tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

Los estudios serológicos o moleculares son herramientas útiles para el diagnóstico de la eosinofilia importada (tabla 2). El diagnóstico inmunológico es **útil** cuando el descubrimiento del parásito por examen directo es complejo, como ocurre en las helmintosis tisulares (triquinelosis, toxocariosis, anisacuidosis, hidatidosis, cisticercosis) o cuando la emisión es intermitente (estrongiloidosis, esquistosomosis). La detección de anticuerpos frente algunas de estas helmintosis se puede realizar con kits comerciales, pero son generalmente poco específicos e incapaces de discernir entre infección pasada o reciente (tabla 2). Las técnicas de biología molecular basadas en la amplifica-

Tabla 2 Métodos inmunológicos y moleculares para el diagnóstico de helmintosis que cursan con eosinofilia.

Entidad	Detección antigénica	Detección anticuerpos	Moleculares
Anisakirosis	No útil	IgE total –CAP (comercial) ELISA: Anis1 /Anis 7, "in house"	PCR-RFLP para identificación de larvas obtenidas por endoscopia
Angiostrongilosis	No útil	ELISA-DIGFA, "in house"	
Clonorquiosis	No útil	ELISA-Fluoroimmunoensayo con antígenos purificados "in house"	PCR a tiempo real en heces
Opistorquiosis			ITS1-LAMP en heces
Esquistosomosis	Detección de antígenos circulantes anódicos y catódicos "in house"	ELISA <i>Schistosoma</i> spp. detección de IgG (comercial)	Detección por PCR en orina LAMP en heces y orina
Estrongiloidosis	Detección de coproantígeno, "in house"	ELISA Kit IVD. ELISA Kit Bordier, ELISA kit SciMdex, (comercial)	PCR y PCR a tiempo real en heces
Fasciolosis	No útil	Kit <i>Fasciola hepatica</i> IgG ELISA, basado en antígenos de E/S de adultos de <i>F. hepatica</i> , predominando cistein-proteasas (comercial) Inmunocromatografía (MM3-SERO) (no comercial)	PCR-RFLP (distinción entre <i>F. hepatica</i> y <i>F. gigantica</i>)
Filariosis con microfilaremia <i>Wuchereria bancrofti</i> / <i>Brugia malayi</i> / <i>Brugia timori</i> / <i>Loa loa</i> / <i>Mansonella perstans</i> / <i>Mansonella ozzardi</i>	Inmunocromatografía (<i>Wuchereria bancrofti</i>) (comercial)	ELISA empleando antígenos (crudos o E/S) y determinación de isotipos (IgG4/IgE) (comercial) LIPS IgG/IgG4 anti-Wb 123 "in house"	PCR-RFLP para <i>Loa loa</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> y <i>Mansonella perstans</i> Multiplex PCR a tiempo real <i>Wuchereria bancrofti</i> / <i>Brugia malayi</i> LAMP para detección de <i>Loa loa</i> y <i>Brugia</i> spp.
Filariosis con dermofilariaemia <i>Onchocerca volvulus</i> / <i>Mansonella streptocera</i>	Detección de antígenos en piel/suero/orina "in house"	OV-16ELISA (IgG4) "in house" e inmunocromatografía (comercial) LIPS frente a antígenos específicos "in house"	Detección de material genético por Nested PCR ITS1 en piel
Gnathostomosis	No útil	ELISA y Western-Blot con antígeno de L3 de <i>G. spinigerum</i>	
Paragonimosis	Detección de Ag circulantes de <i>P. westermani</i>	ELISA & Wester-Blot "in house"	LAMP en esputo y líquido pleural
Triquinosis	No útil	IFI, "in house" ELISA frente a diferentes antígenos (comercial)	PCR-COI Multiplex-PCR en muestras de biopsia para el diagnóstico de especie
Toxocarosis	No útil	Larva visceral emigrante: TES-ELISA frente a antígenos de <i>T. canis</i> , (comercial) Western-Blot (comercial)	
Uncinariosis	No útil		PCR a tiempo real en heces

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción. RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción. LAMP: Reacción de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos. LIPS: Sistema de inmunoprecipitación de luciferasa.

Tabla 3 Características principales de la eosinofilia presente en líquidos estériles.

Líquidos	Criterio diagnóstico	Patológico	Causas no infecciosas	Causas infecciosas	Manejo
Lavado alveolar	Leve entre 5-10% Moderada 11-25% Grave >25%	Siempre	<25% medicamentos (primera causa de eosinofilia pulmonar), fibrosis pulmonar, sarcoidosis, histiocitosis X, infecciones por hongos, y enfermedades del tejido conectivo	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Paragonimus</i> spp., <i>Echinococcus</i> spp. y <i>Taenia solium</i> , <i>Schistosoma</i> spp. , <i>Triquinella</i> spp., <i>W. bancrofti</i> , <i>B. malayi</i>	Retirar fármacos Corticoides Ivermectina Albendazol
Líquido articular	Menor < 10%. Mayor > 10%.	Menor: dudosa significación	Primarios. Secundarios: alergia, artritis psoriásica, artritis reumatoide, fármacos, hemartrosis, síndrome hipereosinofílico, síndrome de Sjögren, tumores.	<i>Ascaris lumbricoides</i> , enfermedad de Lyme filariosis, dracunculosis, <i>Streptococcus constellatus</i> , tuberculosis.	Menor: Observación Mayor: Corticoides Dietilcarbamazina
Líquido ascítico	> de 100 eosinófilos/ μ L	Cualquier recuento	Gastroenteritis eosinofílica, diálisis peritoneal, vasculitis, tumores, enfermedad de Crohn, neumoperitoneo, fenómenos alérgicos	Tuberculosis <i>Toxocara canis</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>	Corticoides Albendazol Ivermectina
Líquido cefalorraquídeo	10 eosinófilos/ μ L o más de 10% de las células	Cualquier recuento	Implantes quirúrgicos intracraneales, medicamentos, neoplasias	Angyostrongilosis, baylisascariosis, cisticercosis, coccidiodidomosis, coxsackie B, dirofilariosis, esparganosis, esquistosomosis, fiebre de las Montañas Rocosas, <i>Gnathostoma spinigerum</i> , neumococo, paragonimosis, toxocariosis, toxoplasmosis. <i>Streptococcus agalactiae</i> .	Anticomiciales Punción lumbar Manitol Corticoides

Tabla 3 Características principales de la eosinofilia presente en líquidos estériles (cont.)

Líquidos	Criterio diagnóstico	Patológico	Causas no infecciosas	Causas infecciosas	Manejo
Líquido pleural/pericárdico	> de 10% de eosinófilos	Siempre	<p>Causas inflamatorias:</p> <p>Neumonía eosinofílica aguda y crónica, Síndrome de Churg-Strauss, Artritis reumatoide. Tomboembolismo pulmonar.</p> <p>Traumatismos: Hemotórax, neumotórax, toracocentesis, toracoscopia o cirugía torácica</p> <p>Neoplasias: Linfoma, mesotelioma, carcinoma metastásico</p> <p>Exposición a tóxicos: asbesto.</p> <p>Fármacos: Ácido valproico, nitrofurantoina, dantroleno, gliclazida, fluoxetina, warfarina.</p> <p>Otros: Cirrosis, insuficiencia cardíaca.</p>	<p>Bacterias (derrame paraneumónico, <i>Coxiella burnetii</i>).</p> <p>Hongos (<i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Coccidioides immitis</i>)</p> <p>Parásitos: paragonimosis, <i>Strongyloides stercoralis</i>, <i>Schistosoma</i> spp., triquinosis, <i>Wuchereria bancrofti</i>, toxocariosis, amebosis, <i>Ascaris lumbricoides</i>, dracunculosis, equinococosis, filariosis.</p> <p>Virus</p>	Corticoides Ivermectina Albendazol

ción génica suponen un avance real en el diagnóstico directo de estas enfermedades. Sin embargo, en la actualidad no están disponibles comercialmente y se realizan en laboratorios de investigación y/o centros de referencia.

Eosinofilia e IgE. Los niveles de Inmunoglobulina E son los más bajos de todas las inmunoglobulinas y, en suero, las cifras oscilan según el laboratorio entre 0 y 100 UI/ml²⁰. El aumento de la IgE sérica esta descrito fundamentalmente en enfermedades alérgicas, inflamatorias, autoinmunes, neoplásicas, y algunas inmunodeficiencias primarias²¹. Además hay factores asociados a niveles elevados de IgE como la edad, el sexo masculino, la raza negra, la pobreza, el aumento de la nicotina sérica, un nivel educativo bajo y la obesidad^{21,22}.

En poblaciones procedentes de áreas tropicales y subtropicales la eosinofilia y la IgE presentan un comportamiento similar²³. La IgE ha demostrado su validez como marcador de infección helmíntica presentando incluso, una mayor sensibilidad que la eosinofilia en el diagnóstico de helmintosis²³. Sin embargo la utilidad de la IgE en el estudio de la eosinofilia y/o helmintosis importadas no está bien definida. El aumento de la IgE se puede observar tras dos semanas de contacto parasitario, condicionado fundamentalmente por el número de parásitos infectantes y de las diferentes especies de helmintosis implicadas²³. En general,

las cifras más elevadas se describen en filariosis, estrombiloidosis y esquistosomosis^{23,24}. Tras el tratamiento antiparasitario la IgE disminuye en torno a las 8 semanas, aunque no hay datos precisos de su normalización²⁵. Una ventaja de la IgE respecto a la eosinofilia es que la toma de esteroides no interfiere en las cifras de IgE total o específica salvo que la administración prolongada ocasione una inmunosupresión grave.

Estudios de imagen en el paciente con eosinofilia. Muchas enfermedades importadas dan lugar a hallazgos característicos en las diferentes pruebas de imagen con las que los clínicos y radiólogos de los países occidentales no suelen estar familiarizados. Este desconocimiento hace que en ocasiones se realicen múltiples exploraciones que o bien aportan poca información, o incluso pueden llegar a ser perjudiciales para el paciente.

La radiología simple puede aportar información importante en algunas de estas enfermedades parasitarias. En la **radiografía de tórax** se pueden detectar lesiones quísticas (equinococosis), nodulares (paragonimosis, dirofilariosis, toxocariosis), infiltrados pulmonares (eosinofilia pulmonar tropical [filariosis linfática], estrombiloidosis, ascariosis, uncinariosis, toxocariosis). La **radiografía de abdomen** es especialmente útil en el estudio de la esquistosomosis. En zonas no endémicas, hasta

Tabla 4 Tratamiento específico de las principales enfermedades parasitarias que producen eosinofilia.			
Parásito	Tratamiento/ Fármacos Observaciones	Dosis en el adulto	Dosis pediátrica
<i>Ancylostoma duodenale/ Necator americanus</i> (uncinarias)	Albendazol Mebendazol Pamoato de pirantel	400 mg dosis única 100 mg cada 12 h x 3 días Para embarazadas: 11 mg/kg/día x 3 días (max. 1g)	400 mg dosis única 100 mg cada 12 h x 3 días Para niños <1 año: 11 mg/Kg/día x 3 días (max. 1g)
<i>Angiostrongylus</i> spp. (<i>A. cantonensis</i> , <i>A. costaricensis</i>)	Habitualmente infección auto-limitada <i>A. cantonensis</i> (afectación SNC): analgesia, corticoides y PL de repetición si aumento de presión intracraneal; tratamiento con albendazol controvertido (podría disminuir duración de infección) <i>A. costaricensis</i> (afectación gastrointestinal): habitualmente tratamiento sintomático		
<i>Anisakis</i> spp.	(Retirada endoscópica o quirúrgica de las larvas) Considerar albendazol con/sin corticoides x 5 días		
<i>Ascaris</i> spp.	Albendazol Mebendazol	400 mg dosis única 100 mg cada 12 h x 3 días	400 mg dosis única 100 mg cada 12 h x 3 días
<i>Clonorchis sinensis</i>	Praziquantel Albendazol	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 1-2 días 400 mg cada 12h x 7 días	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 1-2 días 10 mg/Kg/día x 7 días
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Paromomicina Metronidazol	25-35 mg/Kg/día en 3 dosis x 7 días 500-750 mg cada 8h x 10 días	25-35 mg/Kg/día en 3 dosis x 7 días 35-50 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 10 días
<i>Diphyllobotrium latum</i>	Praziquantel	5-10 mg/Kg/día dosis única	5-10 mg/kg/día dosis única
<i>Echinococcus</i> spp. (<i>E. granulosus</i> , <i>E. multilocularis</i>)	Según presentación clínica Albendazol	15 mg/Kg/día en 2 dosis x 1-6 meses (≥2 años para <i>E. multilocularis</i>)	15 mg/Kg/día en 2 dosis x 1-6 meses
<i>Fasciola hepatica</i>	Triclabendazol Bitionol y nitazoxanida se pueden utilizar como alternativa	10 mg/Kg x1-2 dosis	10 mg/kg x1-2 dosis

PL: Punción lumbar. * No es de elección por su baja eficacia.

Tabla 4 Tratamiento específico de las principales enfermedades parasitarias que producen eosinofilia (cont.)

Parásito	Tratamiento/ Fármacos Observaciones	Dosis en el adulto	Dosis pediátrica
Filarias - <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia</i> spp.	Diethylcarbamazine (DEC) (en zonas de coinfección con <i>O. volvulus</i> descartar oncocercosis ocular antes de dar DEC)	6 mg/Kg/día en 3 dosis x 14 días en pauta ascendente: Día 1: 50 mg Día 2: 50 mg cada 8 h Día 3: 100 mg cada 8 h Días 4-14: 6 mg/Kg/día en 3 dosis x 1 -La pauta de 6 mg/Kg/día en 3 dosis x 1 día podría ser efectiva -Valorar uso de albendazol 400 mg dosis única como macrofilaricida	6 mg/Kg/día en 3 dosis 14 días (pauta ascendente) -La pauta de 6 mg/Kg/día en 3 dosis x 1 día podría ser efectiva -Valorar uso de albendazol 400 mg dosis única como macrofilaricida
- <i>Loa loa</i>	Diethylcarbamazine (si elevada microfilaremia, >2.500 microfilarias)/UL DEC puede precipitar encefalopatía; primero administrar albendazol 400 cada 12 horas x3 semanas) (en zonas de coinfección con <i>O. volvulus</i> descartar oncocercosis ocular antes de dar DEC)	9 mg/Kg/día en 3 dosis x21 días en pauta ascendente Día 1: 50 mg Día 2: 50 mg cada 8 h Día 3: 100 mg cada 8 h Días 4-21: 9 mg/Kg/día en 3 dosis	9 mg/Kg/día en 3 dosis x 21 días en pauta ascendente
- <i>Mansonella ozzardi</i>	Ivermectina	200 µg/Kg/día dosis única	200 µg/Kg/día dosis única (no recomendado en niños <15 Kg y embarazadas)
- <i>Mansonella perstans</i>	Mebendazol Albendazol Doxiciclina	100 mg cada 12 h x 30 días 400 mg cada 12 h x 10 días 100 mg cada 12 h x 6-8 semanas +/- albendazol	No usar doxiciclina en niños/embarazo Se podría intentar albendazol en niños x 10 días)
- <i>Mansonella streptocerca</i>	DEC (en zonas de coinfección con <i>O. volvulus</i> descartar oncocercosis ocular antes de dar DEC)	6 mg/Kg/día en 3 dosis x 14 días en pauta ascendente: Día 1: 50 mg Día 2: 50 mg cada 8 h Día 3: 100 mg cada 8 h Días 4-14: 6 mg/Kg/día en 3 dosis	6 mg/Kg/día en 3 dosis x 14 días en pauta ascendente
- <i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina (en zonas de coinfección con <i>L. loa</i> puesto que puede precipitar encefalopatía)	150 µg/Kg dosis única 150 µg/Kg dosis única repetida cada 6-12 meses 100 mg cada 12 h x 6-8 semanas con dosis única de ivermectina 150 µg/Kg	150 µg/kg dosis única (no recomendado en niños <15 Kg y embarazadas) 150 µg/Kg dosis única repetida cada 6-12 meses (no recomendado en niños <15kg y embarazadas)
	Doxiciclina		No usar doxiciclina en niños/embarazo

Tabla 4 Tratamiento específico de las principales enfermedades parasitarias que producen eosinofilia. (cont.)			
Parásito	Tratamiento/ Fármacos Observaciones	Dosis en el adulto	Dosis pediátrica
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Praziquantel	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 2 días 400 mg cada 12h x 7 días	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 2 días 10-15mg/Kg/día en 2 dosis x 7 días
<i>Paragonimus</i> spp.	Albendazol Praziquantel	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 2 días 10 mg/kg x 1-2 dosis	75 mg/Kg/día (en 3 dosis) x 2 días 10 mg/kg x 1-2 dosis
<i>Gnathostoma</i> spp.	Triclabendazol Albendazol (suelen precisarse varios ciclos de tratamiento) Ivermectina	400 mg cada 12h x 21 días 200 µg/Kg/día x 2 días	10-15 mg/Kg/día en 2 dosis x 21 días 200 µg/Kg/día x 2 días (no recomendado en niños <15 Kg y embarazadas)
<i>Hymenolepis nana</i>	Extracción quirúrgica de las larvas subcutáneas		
<i>Sarcocystis</i> spp.	Praziquantel	25 mg/Kg dosis única	25 mg/Kg dosis única
<i>Schistosoma</i> spp.	No tratamiento establecido, podría emplearse Albendazol o cotrimoxazol		
<i>Strongyloides</i> spp.	Praziquantel (artemisininas podrían ser eficaces en fase aguda) Ivermectina	40 mg/Kg/día en 1-2 dosis x 1 día (60 mg/Kg/día en 2-3 dosis x1 día para <i>S. mekongi</i> y <i>S. japonicum</i>) 200 µg/Kg/ día x 2 días	40 mg/Kg/día en 1-2 dosis x 1 día (60 mg/Kg/día en 2-3 dosis x1 día para <i>S. mekongi</i> y <i>S. japonicum</i>) 200 µg/Kg/ día x 2 días (no recomendado en niños <15 kg y embarazadas)
<i>Taenia solium</i> (cisticercosis)	Albendazol* Según presentación clínica Albendazol	400 mg cada 12h x 7 días 400 mg cada 12 h x 8-30 días con/sin corticoides	10-15 mg/Kg/día en 2 dosis x 7 días 15 mg/Kg/día en 2 dosis x 8-30 días con/sin corticoides
	Praziquantel	50 mg/Kg/d x 15 días	50 mg/Kg/d x 15 días

Tabla 4		Tratamiento específico de las principales enfermedades parasitarias que producen eosinofilia (cont.)	
Parásito	Tratamiento/ Fármacos Observaciones	Dosis en el adulto	Dosis pediátrica
<i>Toxocara</i> spp.	Albendazol (con corticoides si síntomas severos o afectación ocular)	400 mg cada 12h x 5 días	10-15 mg/Kg/día en 2 dosis x 5 días
<i>Trichinella</i> spp.	Albendazol (con corticoides si síntomas graves)	400 mg cada 12 h x 8-14 días	10-15 mg/Kg/día en 2 dosis x 8-14 días
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol (con corticoides si síntomas graves)	200-400 mg cada 8h x 3 días, seguido de 400-500 mg cada 8 horas x 10 días	200-400 mg cada 8h x 3 días, seguido de 400-500 mg cada 8 horas x 10 días
	Mebendazol	100 mg cada 12h x 3 días	100 mg cada 12h x 3 días
	Albendazol	400 mg cada 24h x 3 días	400 mg dosis única
	Ivermectina	200 µg/kg/día x 3 días	200 µg/Kg/día x 3 días (no recomendado en niños <15kg y embarazadas)

el 17% de los pacientes con esquistosomosis crónica presentan alteraciones, fundamentalmente calcificaciones vesicales²⁶. También se pueden observar con esta técnica quistes hidatídicos calcificados, filarias calcificadas o la presencia de esplenomegalia que haga sospechar enfermedades que pueden ocasionar hipertensión portal o esplenomegalia (p.e. esquistosomosis, fasciolosis).

La **ecografía** es la técnica de imagen más rentable en el estudio de las enfermedades parasitarias²⁷. Su utilidad radica no sólo en el diagnóstico de muchas enfermedades, sino también en el manejo de sus complicaciones, tratamiento (p.e. punción-aspiración de quistes hidatídicos) y su seguimiento posterior. En los últimos años se han realizado importantes esfuerzos por parte de organismos internacionales para la clasificación y estandarización de diferentes enfermedades a nivel internacional, como es el caso la clasificación de la hidatidosis y las lesiones de la esquistosomiasis por grupos de expertos de la OMS²⁸. La ecografía aporta información de especial interés en entidades como la fasciolosis o la esquistosomosis crónica. En este último caso, a nivel genitourinario puede ocasionar nódulos/pólipos vesicales, hidronefrosis o cáncer de vejiga, y a nivel digestivo engrosamientos de pared intestinal, fibrosis hepática o hipertensión portal^{26,29}.

La **tomografía axial computerizada (TAC)** y la **resonancia magnética (RM)** son técnicas de imagen de gran utilidad en helmintosis que afectan a la vía biliar (*Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis* spp., *Ascaris lumbricoides*) y en especial al Sistema Nervioso Central (SNC) como la cisticercosis, equinococosis, esquistosomosis, esparganosis o paragonimosis. Las imágenes con y sin contraste ayudan a la localización, caracterización, delimitación de la extensión y seguimiento de las lesiones parasitarias. En el caso concreto de la neurocisticercosis, las imágenes obtenidas mediante TAC o RMN pueden ser diagnósticas³⁰.

La tabla 3 resume las características principales de la eosinofilia presente en líquidos estériles.

EOSINOFILIA EN OTRAS LOCALIZACIONES

La **ascitis eosinofílica** es un cuadro infrecuente que se define por la presencia de más de 100 eosinófilos/µL en líquido ascítico³¹. El número de entidades que pueden presentar una ascitis eosinofílica es amplio, siendo las infecciones helmínticas más frecuentemente relacionadas con el cuadro la infección por *Toxocara canis*, *S. stercoralis* y por rotura de un quiste hidatídico hepático.

El hallazgo de eosinófilos en el **líquido cefalorraquídeo (LCR)** es infrecuente e indica siempre enfermedad. La identificación de 10 eosinófilos/µl o más de 10% de las células en el LCR junto con un contexto clínico adecuado es criterio diagnóstico de meningitis eosinofílica³². La causa más frecuente son los implantes quirúrgicos intracraneales, aunque también está descrita en neoplasias, consumo de medicamentos y en las infecciones³³. La principal infección que conviene descartar es la producida por *Angiostrongylus cantonensis*³⁴.

A nivel articular, la presencia de eosinófilos (cualquiera que sea su número y tanto por ciento) en líquido sinovial se define como **eosinofilia sinovial**. La prevalencia es muy baja^{35,36}. La artritis reactiva secundaria a parásitos es rara; cuando son secundarias a filarias las cifras de eosinófilos en el líquido sinovial son muy elevadas (mayor del 60%).

La **eosinofilia pulmonar** comprende un heterogéneo grupo de enfermedades. Se definen por una eosinofilia presente en la biopsia pulmonar y/o transbronquial y en el lavado broncoalveolar (BAL). En casi todos los casos se acompaña de eosinofilia periférica. Una cifra de eosinófilos mayor del 25% sugiere un cuadro de neumonía eosinofílica aguda, neumonía eosinofílica crónica o eosinofilia pulmonar tropical³⁷. Según el comportamiento de los helmintos y la respuesta inmune del huésped se pueden distinguir: *i)* Síndrome de Löffler, por migración pulmonar larvaria de *Ascaris lumbricoides*, uncinarias y *S. stercoralis*. *ii)* Invasión directa del parénquima pulmonar como en el caso de *Paragonimus* spp., *Echinococcus* spp., *Taenia solium*, *Toxocara* spp. (*larva migrans visceralis*). *iii)* Diseminación hematogena por uncinarias, *S. stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma* spp. y *Triquinella* spp. *iv)* Eosinofilia pulmonar tropical.

La **eosinofilia pleural o pericárdica** se define como un recuento de células nucleadas que contiene más de 10% de eosinófilos. Entre las causas más comunes están la presencia de aire o sangre (hemotórax, neumotórax, cirugía torácica), tumores malignos e infecciones³⁸. La paragonimosis es el parásito más comúnmente asociado con el derrame eosinofílico. En nuestro medio, la causa parasitaria más frecuente es la hidatidosis quística pulmonar rota.

SIGNIFICADO DE LA DETECCIÓN DE EOSINOFILIA EN LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS

En general, la eosinofilia sugiere el contacto del parásito con el territorio vascular del hospedador. Las infecciones limitadas al tracto gastrointestinal (p.ej. algunos cestodos como *Hymenolepis nana* o *Taenia saginata*) producen eosinofilia más leve y con menos frecuencia que las infecciones por nematodos o algunos trematodos, pudiendo cursar sin síntomas y en ausencia de complicaciones.

La intensidad de la eosinofilia y su **relación con la gravedad de la enfermedad** es controvertida. En las filariosis, los pacientes asintomáticos tienen cifras más bajas de eosinófilos que los sintomáticos y el prurito se asocia con la presencia de eosinófilos³⁹. Sin embargo, en la triquinosis, no parece relacionada la gravedad de la enfermedad con la intensidad de la eosinofilia⁴⁰. La intensidad de la eosinofilia puede ser también un **marcador de poliparasitación**.

La eosinofilia puede también indicar la presencia de helmintosis con **riesgo de desarrollar un cuadro anafiláctico** (*Echinococcus granulosus* y *Anisakis* spp)⁴¹.

También puede ser considerada como un **marcador pronóstico**. En un estudio sobre equinocosis, la presencia de eosinofilia superior al 6%, se asoció a la aparición de complica-

ciones⁴². Por el contrario, en la triquinosis se han observado cifras de eosinófilos menores en pacientes que fallecen en el curso de una neurotriquinosis que aquellos que se recuperan (con o sin secuelas)⁴³.

La persistencia de la eosinofilia puede usarse como un **indicador de fracaso del tratamiento** en algunos cuadros. En la esquistosomosis aguda (síndrome de Katayama), cuando se trata en fases iniciales, se ha observado que la eosinofilia tarda en remitir, y lo hace en relación con varios ciclos de tratamiento con praziquantel. Este hecho se relaciona por la escasa actividad del praziquantel sobre las formas larvianas de *Schistosoma* spp.⁴⁴. En la oncocercosis, por el contrario, la eosinofilia no es útil para establecer la duración del tratamiento con ivermectina⁴⁵. Finalmente, también se ha descrito que la administración de tratamiento frente a los helmintos puede producir una disminución inicial (a las 24 h) de las cifras de eosinófilos, con una elevación de eosinófilos posterior que puede durar hasta tres semanas⁴⁶.

Un efecto colateral de los mediadores inflamatorios liberados por los eosinófilos es la lesión de órganos del propio hospedador, siendo especialmente característica la **afectación cardíaca**⁴⁷. La lesión de las estructuras del corazón asociada a eosinofilia puede adoptar dos formas clínicas diferentes: aguda y subaguda o crónica. Las formas agudas, por otro lado, adoptan dos patrones: la miocarditis necrotizante eosinofílica y la miocarditis por hipersensibilidad⁴⁸. También las formas subagudas/crónicas presentan dos formas polares: la fibrosis endomiocárdica de Davies y la endocarditis fibroplástica de Löffler que se integran en el concepto unitario de endocarditis crónica parietal⁴⁷.

EOSINOFILIA EN SITUACIONES ESPECIALES

Niños. Hay pocos trabajos que revisen la eosinofilia en niños procedentes de zonas tropicales y subtropicales. La falta de información condiciona que el manejo, en general, sea similar al de los adultos, salvo por algún matiz⁴⁹. En general, los fenómenos alérgicos como causa de eosinofilia son mucho menos frecuentes que en población infantil autóctona²³.

El área de procedencia condiciona, al igual que en los adultos:

- La prevalencia de la eosinofilia, que oscila entre el 11% en niños latinoamericanos hasta el 39% en subsaharianos⁴⁹.
- La etiología, que corresponde sobre todo a helmintosis como filariosis, estrogiloidosis, esquistosomosis y geohelmintosis⁴⁹, sin olvidar la toxocarosis⁵⁰.

Embarazo. La influencia del embarazo sobre los eosinófilos se debe a los cambios nutricionales, hormonales e inmunológicos que permiten el desarrollo del feto. De forma general, el embarazo produce una disminución en los niveles plasmáticos de eosinófilos. Aunque la gestación puede presentar algún cuadro específico de eosinofilia y sintomatología cutánea⁵¹, es necesario descartar las causas habituales, sin olvidar los fármacos⁵².

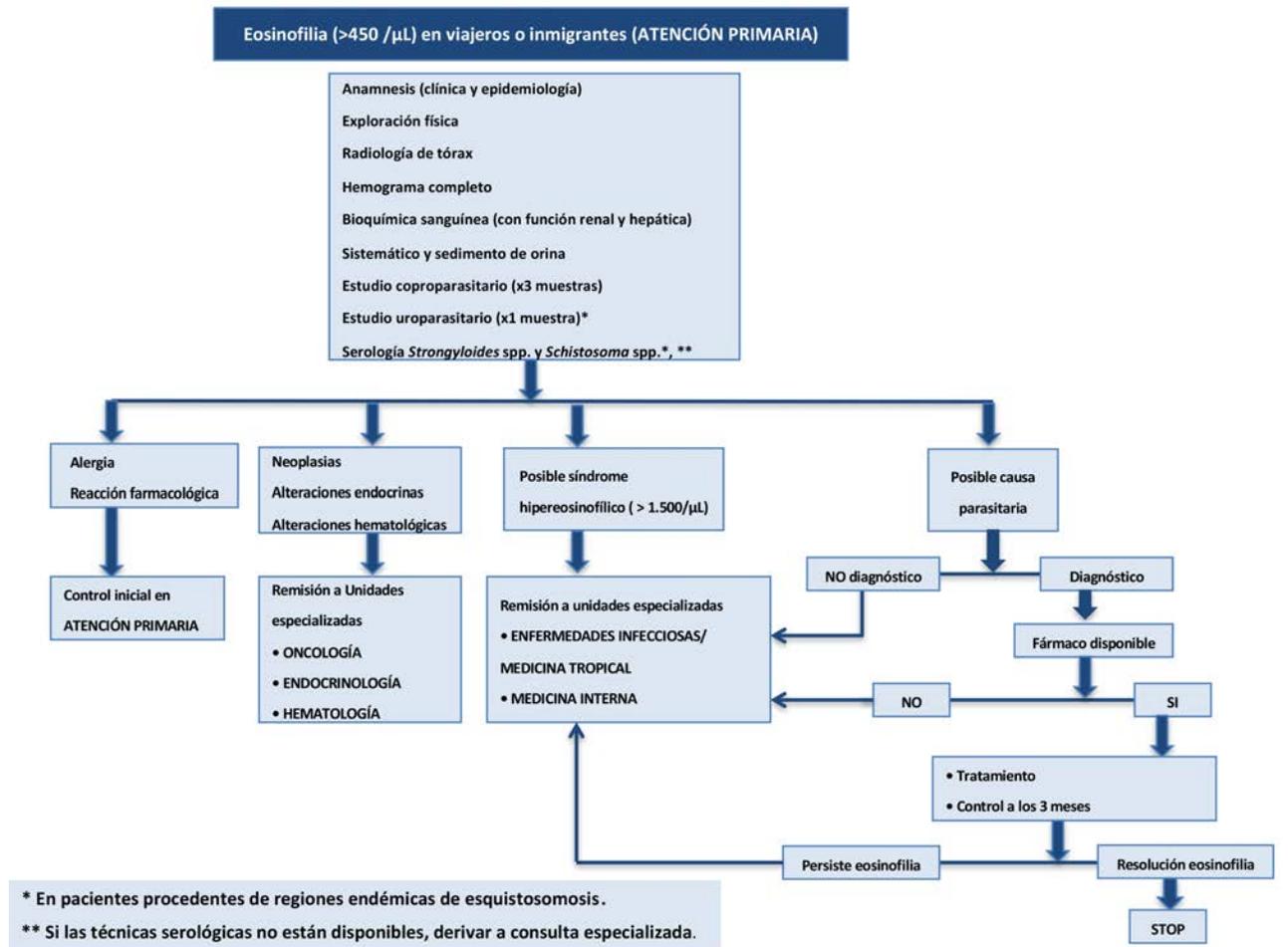


Figura 2 Algoritmo de estudio del paciente con eosinofilia importada en Atención Primaria.

Las pautas cortas de albendazol, mebendazol, praziquantel e ivermectina parecen seguras durante el embarazo, salvo durante el primer trimestre por el riesgo de teratogenicidad. Sin embargo, los beneficios del tratamiento antiparasitario para la madre y para el hijo no están claros⁵³.

Corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores. Dentro de los fármacos inmunosupresores los esteroides son los más prescritos. Producen un efecto directo sobre el sistema inmune al suprimir los eosinófilos⁵⁴. En estos casos la eosinofilia no sirve como indicador de infección parasitaria, sobre todo en los pacientes en los cuadros de reactivación o hiperinfección. La implicación de los esteroides en la hiperinfección por *Strongyloides* spp. está bien establecida, mientras que en otras parasitosis no está demostrada.

La hiperinfección presenta una latencia tan variable que oscila desde los 20 días de iniciarse el tratamiento esteroideo⁵⁵ hasta varios años después⁵⁶. No se conoce la dosis exacta de esteroides que puede producir una hiperinfección; se ha descrito con dosis altas⁵⁷, con dosis bajas⁵⁸, y con inyecciones lo-

cales⁵⁹.

Trasplantes. La eosinofilia en pacientes trasplantados no está muy estudiada. Si se presenta suele ser de forma intermitente. Además de las causas habituales, la presencia de eosinofilia podría manifestar entidades específicas, como fenómenos alérgicos, el rechazo del órgano y la reacción injerto contra huésped⁶⁰.

Condicionada por la inmunosupresión y dentro de las causas infecciosas, el número de enfermedades tropicales está en crecimiento por el incremento de trasplantes que se realizan en esas áreas, y por el aumento de los viajes internacionales de los pacientes trasplantados⁶¹. La infección se puede manifestar a partir de infecciones latentes pretrasplante, o bien a sufrir una primoinfección tras el trasplante. La errática respuesta de anticuerpos que puede presentar el paciente complica el diagnóstico de infecciones mediante técnicas serológicas. Las principales enfermedades parasitarias descritas en trasplantados son causadas por protozoos (toxoplasmosis el más frecuente). Como ya se ha comentado anteriormente, es preceptivo reali-

zar previamente al trasplante el diagnóstico o el tratamiento empírico de la estrongiloidosis.

Neoplasias. Puede aparecer eosinofilia sobre todo en neoplasias hematológicas como leucemias (sobre todo fenotipo M4) y linfomas (Hodgkin y estirpe B y T)⁶² y en numerosos tumores sólido (tabla 1).

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La eosinofilia presente en estos enfermos se ha asociado a niveles de linfocitos CD4 más bajos y a la presencia de cargas virales más altas⁶³. En algunas series, la eosinofilia alcanza el 12,6% de los pacientes⁶⁴. Se deben considerar algunas causas específicas de eosinofilia en este grupo, como la toxicidad medicamentosa⁶⁵, el empleo de fármacos estimulantes de la hemopoyesis, la insuficiencia suprarrenal por citomegalovirus⁶⁶, la presencia de parasitosis⁶⁷ y la foliculitis eosinofílica⁶⁸.

Virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) y otras deficiencias. La relación de eosinofilia e hipogammaglobulinemia está bien establecida, asociada sobre todo a fenómenos alérgicos, enfermedades autoinmunes (fascitis eosinofílica) y al síndrome de DRESS (drogas, rash, eosinofilia y síntomas sistémicos)⁶⁹. La asociación de eosinofilia y HTLV-1, sin embargo, no es habitual. Es importante recordar que en los pacientes con hipogammaglobulinemia o con infección por HTLV-1 se ha constatado una mayor prevalencia de *S. stercoralis*, con más casos de hiperinfección y una peor respuesta al tratamiento⁷⁰.

TRATAMIENTO

Tratamiento empírico de la eosinofilia. La eosinofilia en inmigrantes o en viajeros supone un esfuerzo diagnóstico notable, y aunque las series clínicas son heterogéneas, en un 25%-30% de los pacientes no se obtiene un diagnóstico etiológico de helmintosis¹¹.

En los casos de eosinofilia sin diagnóstico etiológico final tras los procedimientos diagnósticos oportunos, se puede plantear un tratamiento antiparasitario empírico. Este se justifica por el buen perfil de seguridad de los fármacos actualmente disponibles en el mercado^{71,72}, su alta eficacia y su comodidad de uso en pautas orales cortas. Existen escasos datos sobre el impacto del tratamiento antiparasitario empírico en la resolución de la eosinofilia no filiada. Meltzer et al. comunicaron una buena respuesta en 27 de 30 pacientes con eosinofilia no explicada (90%) tras tratamiento con albendazol 400 mg/12h por vía oral durante 5 días⁷³. Recientemente, en un estudio realizado en inmigrantes subsaharianos, se consiguió la resolución de la eosinofilia sin diagnóstico etiológico final en 31 de 33 pacientes (93,9%) que recibieron tratamiento empírico con ivermectina, albendazol y praziquantel⁷⁴.

De especial importancia es el tratamiento empírico con ivermectina en inmigrantes con eosinofilia y que presentan una inmunodeficiencia o se van a inmunodeprimir para tratar una posible estrongiloidosis

En ningún caso, el tratamiento empírico debe sustituir o retrasar el diagnóstico de otras entidades potencialmente gra-

ves. El tratamiento empírico con antiparasitarios dependerá de la zona de origen o viaje del paciente y está recogido en los algoritmos incluidos en las presentes recomendaciones.

Además de la estrategia "*Test and treat*", algunos organismos como los CDC recomiendan la "*Treat and test*", especialmente aplicable a los inmigrantes/refugiados recién llegados y que consiste en la administración a todos ellos (o solo si eosinofilia) de una pauta de tratamiento (albendazol o ivermectina +/- praziquantel si proceden de África Subsahariana) y a los tres meses realizar analítica. En el caso de persistencia de la eosinofilia se investiga la causa.

El tratamiento específico de las helmintosis asociadas a eosinofilia importada se resume en la tabla 4.

Manejo de la eosinofilia en Atención Primaria. Existen revisiones, recomendaciones y guías para el estudio de eosinofilia, pero pocas están orientadas para su uso en Atención Primaria, lugar donde van a consultar por primera vez la mayor parte de los pacientes⁷⁵. Estos documentos pueden ser útiles para realizar una aproximación sistemática, evitando exploraciones innecesarias, un excesivo gasto sanitario y el retraso diagnóstico. Sin embargo, estas recomendaciones deben adaptarse según la realidad de cada centro teniendo en cuenta la disponibilidad de exploraciones diagnósticas, la experiencia de los facultativos y la disponibilidad de fármacos antiparasitarios. Una aproximación al manejo de la eosinofilia en Atención Primaria se muestra la figura 2.

Seguimiento postratamiento de la eosinofilia secundaria a helmintosis. La importancia del seguimiento de la eosinofilia radica en poder valorar la efectividad del tratamiento antiparasitario, asegurar que no existe alguna otra causa subyacente, y de esta forma, evitar niveles crónicamente elevados de eosinófilos que podrían producir daño tisular. No existe consenso ni una extensa bibliografía sobre pautas de seguimiento de la eosinofilia tras el tratamiento.

En relación al seguimiento debe considerarse el grado de eosinofilia, si existe o no afectación tisular, si el diagnóstico es presuntivo o de certeza, y en este último caso, el parásito implicado, y si al diagnóstico se ha llegado por métodos directos o indirectos.

En función del grado de eosinofilia la monitorización se hará con mayor o menor frecuencia. La mayoría de los autores proponen realizar un hemograma entre los 2 y 6 meses tras el tratamiento antiparasitario⁷³. En los pacientes con eosinofilia intensa, los controles deberían ser más frecuentes, recomendando en estos casos un primer control a los 30 días post tratamiento y posteriores controles a los tres, seis meses y hasta normalización de las cifras.

En todos los casos se recomienda realizar al mismo tiempo un control parasitario para detectar fracaso terapéutico o la no cumplimentación de este. La determinación de la IgE puede ser también de utilidad, pero hay que tener en cuenta que el descenso de la misma es mucho más lento que en el caso de los eosinófilos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Esta publicación ha sido realizada gracias a los fondos aportados por la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338:1592-600.
2. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. *Postgrad Med*. 1999;105:193-4, 9-202, 7-10.
3. Mellino M, Hogan J, Taylor HC. Severe neutropenia consequent to sustained-release procainamide. *Tex Heart Inst J*. 1983;10:85-7.
4. Colt HG, Begg RJ, Saporito JJ, Cooper WM, Shapiro AP. Cholesterol emboli after cardiac catheterization. Eight cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:389-400.
5. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:516-22.
6. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet*. 1999;353:1675-6.
7. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis*. 1993;17:353-9.
8. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Loscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis*. 2002;34:407-11.
9. Lopez-Velez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:115-21.
10. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect*. 2010;60:1-20.
11. Pardo J, Carranza C, Muro A, Angel-Moreno A, Martin AM, Martin T, et al. Helminth-related Eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1587-9.
12. LS G. Practical guide to diagnostic parasitology. Washington: American Society for Microbiology. 1999:156-7.
13. Schmitt BH, Rosenblatt JE, Pritt BS. Laboratory diagnosis of tropical infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:513-54.
14. Suwansakri J, Nithiuthai S, Wiwanitkit V, Soogarun S, Palatho P. The formol-ether concentration technique for intestinal parasites: comparing 0.1 N sodium hydroxide with normal saline preparations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33 Suppl 3:97-8.
15. Tarafder MR, Carabin H, Joseph L, Balolong E, Jr., Olveda R, McGarvey ST. Estimating the sensitivity and specificity of Kato-Katz stool examination technique for detection of hookworms, *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infections in humans in the absence of a 'gold standard'. *Int J Parasitol*. 2010;40:399-404.
16. Koga K, Kasuya S, Khamboonruang C, Sukhavat K, Ieda M, Takatsuka N, et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45:518-21.
17. Salazar SA, Gutierrez C, Berk SL. Value of the agar plate method for the diagnosis of intestinal strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;23:141-5.
18. Rabello A. Diagnosing schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92:669-76.
19. Salud OPdI. Manual de técnicas básicas para un laboratorio de Salud N°439. Ed OMS Washington: USA 1983:204-19.
20. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
21. Gergen PJ, Arbes SJ, Jr., Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:447-53.
22. Litonjua AA, Celedon JC, Hausmann J, Nikolov M, Sredl D, Ryan L, et al. Variation in total and specific IgE: effects of ethnicity and socioeconomic status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:751-7.
23. Belhassen-Garcia M, Pardo-Lledias J, Perez del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Blazquez de Castro A, et al. Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e43.
24. Alcantara-Neves NM, de SGBG, Veiga RV, Figueiredo CA, Fiacccone RL, da Conceicao JS, et al. Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. *BMC Res Notes*. 2014;7:817.
25. Pinot de Moira A, Fitzsimmons CM, Jones FM, Wilson S, Cahen P, Tukahebwa E, et al. Suppression of basophil histamine release and other IgE-dependent responses in childhood *Schistosoma mansoni*/hookworm coinfection. *J Infect Dis*. 2014;210:1198-206.
26. Salas-Coronas J, Vazquez-Villegas J, Villarejo-Ordóñez A, Sanchez-Sanchez JC, Espada-Chavarría J, Soriano-Perez MJ, et al. Radiological findings in patients with imported schistosomiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:205-9.
27. Richter J, Hatz C, Haussinger D. Ultrasound in tropical and parasitic diseases. *Lancet*. 2003;362:900-2.
28. Group WHOIW. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop*. 2003;85:253-61.
29. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ*. 2011;342:d2651.
30. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Jr., Tsang VC, Nash TE, Takanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*. 2001;57:177-83.
31. Drug V, Haliga R, Akbar Q, Mihai C, Cijevschi Prelipcean C, Stanciu C. Ascites with *Strongyloides stercoralis* in a patient with acute alcoholic pancreatitis and liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:367-9.

32. Senthong V, Chindaprasirt J, Sawanyawisuth K. Differential diagnosis of CNS angiostrongyliasis: a short review. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(6 Suppl 2):52-4.
33. Díaz JH. Recognizing and reducing the risks of helminthic eosinophilic meningitis in travelers: differential diagnosis, disease management, prevention, and control. *J Travel Med*. 2009;16:267-75.
34. Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL, Gavali S, Schantz PM, Sejvar J, et al. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species. *Clin Infect Dis*. 2009;48:322-7.
35. Vazquez-Trinanes C, Sopena B, Gonzalez-Gonzalez L, Diaz R, Rivera A, Freire M, et al. Synovial fluid eosinophilia: a case series with a long follow-up and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:346-51.
36. Amor B, Benhamou CL, Dougados M, Grant A. Eosinophilic arthritis and general review of the significance of articular eosinophilia. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1983;50:659-64.
37. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol*. 2009;35:561-73.
38. Krenke R, Nasilowski J, Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Chazan R, et al. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2009;34:1111-7.
39. Bregani ER, Balzarini L, Mbaidoum N, Rovellini A. Prevalence of filariasis in symptomatic patients in Moyen Chari district, south of Chad. *Trop Doct*. 2007;37:175-7.
40. Knezevic K. Eosinophilia in trichinosis. *Med Pregl*. 1997;50:207-11.
41. Minciullo PL, Cascio A, David A, Pernice LM, Calapai G, Gangemi S. Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1513-8.
42. Cappello E, Cacopardo B, Caltabiano E, Li Volsi S, Chiara R, Sapienza M, et al. Epidemiology and clinical features of cystic hydatidosis in Western Sicily: a ten-year review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:9351-8.
43. Neghina R, Neghina AM, Marincu I, Iacobiciu I. Reviews on trichinellosis (II): neurological involvement. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8:579-85.
44. Lagler H, Ay C, Waneck F, Gattringer R, Graninger W, Ramharter M. Characterisation of inflammatory response, coagulation, and radiological findings in Katayama fever: a report of three cases at the Medical University of Vienna, Austria. *BMC Infect Dis*. 2014;14:357.
45. Henry NL, Law M, Nutman TB, Klion AD. Onchocerciasis in a non-endemic population: clinical and immunologic assessment before treatment and at the time of presumed cure. *J Infect Dis*. 2001;183:512-6.
46. Ackerman SJ, Kephart GM, Francis H, Awadzi K, Gleich GJ, Ottesen EA. Eosinophil degranulation. An immunologic determinant in the pathogenesis of the Mazzotti reaction in human onchocerciasis. *J Immunol*. 1990;144:3961-9.
47. Touze JE, Fourcade L, Heno P, Mafart B, Mourot S. The heart and the eosinophil. *Med Trop (Mars)*. 1998;58(4 Suppl):459-64.
48. Parrillo JE. Heart disease and the eosinophil. *N Engl J Med*. 1990;323:1560-1.
49. Huerga H, Lopez-Velez R. Infectious diseases in sub-Saharan African immigrant children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:830-4.
50. Turrientes MC, Perez de Ayala A, Norman F, Navarro M, Perez-Molina JA, Rodriguez-Ferrer M, et al. Visceral larva migrans in immigrants from latin america. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1263-5.
51. Mabuchi T, Matsuyama T, Ozawa A. Case of eosinophilic pustular folliculitis associated with pregnancy. *J Dermatol*. 2011;38:1191-3.
52. Joy S, Poi M, Hughes L, Brady MT, Koletar SL, Para MF, et al. Third-trimester maternal toxicity with nevirapine use in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1032-8.
53. Imhoff-Kunsch B, Briggs V. Anthelmintics in pregnancy and maternal, newborn and child health. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:223-38.
54. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:208-17.
55. Debussche X, Toublanc M, Camillieri JP, Assan R. Overwhelming strongyloidiasis in a diabetic patient following ACTH treatment and keto-acidosis. *Diabete Metab*. 1988;14:294-8.
56. Rivera E, Maldonado N, Velez-Garcia E, Grillo AJ, Malaret G. Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Ann Intern Med*. 1970;72:199-204.
57. Smith B, Verghese A, Guterrez C, Dralle W, Berk SL. Pulmonary strongyloidiasis. Diagnosis by sputum gram stain. *Am J Med*. 1985;79:663-6.
58. Thomas MC, Costello SA. Disseminated strongyloidiasis arising from a single dose of dexamethasone before stereotactic radiosurgery. *Int J Clin Pract*. 1998;52:520-1.
59. West BC, Wilson JP. Subconjunctival corticosteroid therapy complicated by hyperinfective strongyloidiasis. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:854-7.
60. Lebel MJ, Chapdelaine H, Paradis L, Des Roches A, Alvarez F. Increase in de novo food allergies after pediatric liver transplantation: tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2014;18:733-9.
61. Franco-Paredes C, Jacob JT, Hidron A, Rodriguez-Morales AJ, Kuhar D, Caliendo AM. Transplantation and tropical infectious diseases. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e189-96.
62. Samsuzuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol*. 1997;12:807-12.
63. Al Mohajer M, Villarreal-Williams E, Andrade RA, Giordano TP, Serpa JA. Eosinophilia and associated factors in a large cohort of patients infected with human immunodeficiency virus. *South Med J*. 2014;107:554-8.
64. Tietz A, Sponagel L, Erb P, Bucher H, Battegay M, Zimmerli W. Eosinophilia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:675-7.
65. Claudio GA, Martin AF, de Dios Perrino S, Velasco AA. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161:2501-2.
66. Casado JL, Piedrola G. Adrenal insufficiency in patients with AIDS: when to suspect it and how to diagnose it. *AIDS Patient Care STDS*. 1997;11:339-43.

67. Sivaram M, White A, Radcliffe KW. Eosinophilia: clinical significance in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*. 2012;23:635-8.
68. Simpson-Dent S, Fearfield LA, Staughton RC. HIV associated eosinophilic folliculitis-differential diagnosis and management. *Sex Transm Infect*. 1999;75:291-3.
69. Wang AS, Liang MG, Schneider LC. Severe atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia in children. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:73-8.
70. Brandt de Oliveira R, Voltarelli JC, Meneghelli UG. Severe strongyloidiasis associated with hypogammaglobulinaemia. *Parasite Immunol*. 1981;3:165-9.
71. Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:588-93.
72. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop*. 2003;86:141-59.
73. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, Sidi Y, Schwartz E. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:702-9.
74. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernandez MT, Vazquez-Villegas J, Soriano-Perez MJ, Lozano-Serrano AB, Perez-Camacho I, et al. Evaluation of eosinophilia in immigrants in Southern Spain using tailored screening and treatment protocols: A prospective study. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:315-21.
75. Lifson AR, Thai D, O'Fallon A, Mills WA, Hang K. Prevalence of tuberculosis, hepatitis B virus, and intestinal parasitic infections among refugees to Minnesota. *Public Health Rep*. 2002;117:69-77.



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

