



REVISTA ESPAÑOLA DE  
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 30

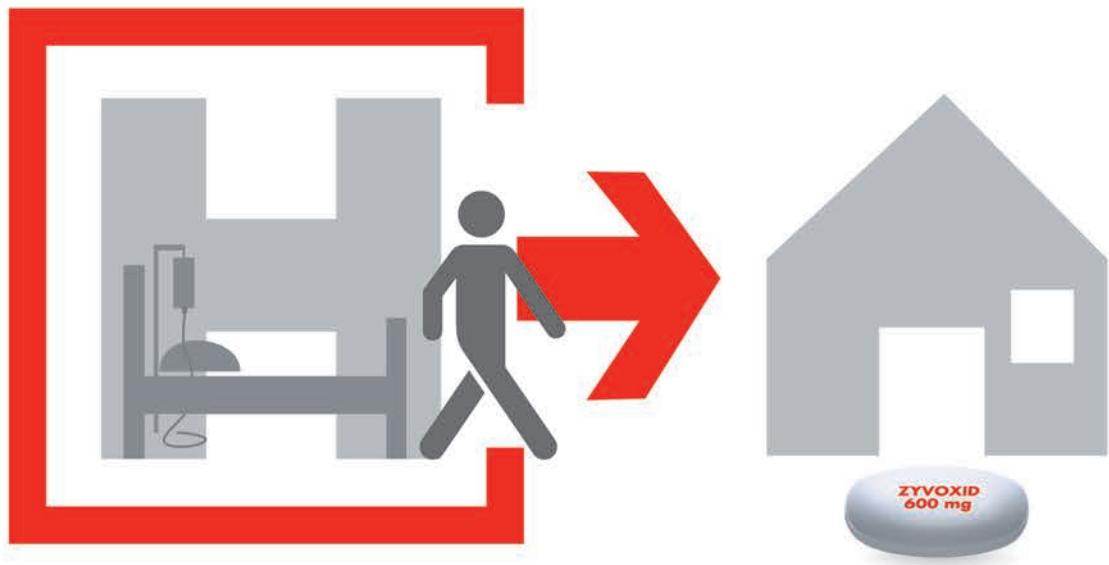
Número 2

Abril 2017

Páginas: 79 - 168



Publicación Oficial  
de la Sociedad Española  
de Quimioterapia



# La libertad de la terapia secuencial

- ➔ Biodisponibilidad oral del 100%<sup>1</sup>
- ➔ Permite la terapia secuencial **de vía intravenosa a vía oral**, sin cambiar la dosificación y sin cambiar de medicamento<sup>2</sup>

IV/Oral  
**ZYVOXID®**  
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano



recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produce 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 períodos 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 ≤ 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 ≤ 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días. **Experiencia post-comercialización:**

Reacciones adversas del fármaco con frecuencia ≥ 0,1%	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes: Candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fungica.	
Poco frecuentes: Vaginitis.	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes: (frecuencia notificada por el personal sanitario) Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes: Insomnio.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes: Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico).	
Poco frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia.	
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes: Visión borrosa.	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes: Acúfenos.	
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes: Hipertensión, flebitis / tromboflebitis.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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.	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes: Pruebas de función hepática anormales.	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes: Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes: Poliuria.	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes: Trastornos vulvovaginales.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes: Escalofrios, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado.	
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<b>Bioquímica</b>	
Frecuentes:	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, BUN, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemía 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 glucemía no basal. Aumento o disminución de cloruro.
<b>Hematología</b>	
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.
<b>Frecuente</b> $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ó $\geq 1\%$ y $< 10\%$	<b>Poco frecuente</b> $\geq 1/1.000$ 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. Zyxoid 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:** Zyxoid 2 mg/ml Solución para perfusión. N° de autorización de comercialización: 64.106; Zyxoid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral.: 64.107.a.; : 64.108. Zyxoid 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):** Zyxoid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa x 10 bolsas: 667,76 €. Zyxoid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular x 10 comprimidos: 667,76 €. Zyxoid 100 mg/5 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](http://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](mailto:revista@seq.es)  
Disponible en Internet:  
[www.seq.es](http://www.seq.es)

© Copyright 2017  
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](mailto:info@seq.es)

Consulte nuestra página web  
[www.seq.es](http://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 Corcueria

Impresión  
España

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

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

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

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director  
J. Barberán López

Secretario de Redacción  
Luis Alou Cervera

## Comité Editorial

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

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

## Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)  
J. M. Aguado (Madrid)  
L. Aguilar (Madrid)  
J. I. Alós (Madrid)  
J. R. Aranza (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. Císterne (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. Gihamarellou (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. Istoriz (Venezuela)  
J. Kosmidis (Grecia)  
H. Lecour (Portugal)

J. Liñares (Barcelona)  
P. Llinares (La Coruña)  
J. E. Losa Garcia (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)  
A. Orero (Madrid)  
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. Pasqual (Sevilla)  
J. Pemán (Valencia)

C. Pérez Giraldo (Badajoz)  
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)  
B. Pérez-Gorricho (Madrid)  
A. Ramos (Madrid)  
J. M. Ramos (Alicante)  
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. Tenorio (Huelva)  
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



Volumen 30  
Número 2  
Abril 2017

Revisión	<b>Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales</b> Jordi Reina, Nuria Reina	79
Originales	<b>Actividad antibacteriana de sevoflurano e isoflurano</b> María Martínez-Serrano, Manuel Gerónimo-Pardo, Ángel Martínez-Monsalve, María Dolores Crespo-Sánchez	84
	<b>Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de <i>Streptococcus pyogenes</i> en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015)</b> Laura Calle-Miguel, Carlos Pérez-Méndez, María Dolores Miguel-Martínez, Emma Lombraña-Alvarez, Elisa García-García, Gonzalo Solís-Sánchez	90
	<b>Síndromes no febriles en el viajero que regresa de regiones tropicales atendidos en una unidad monográfica</b> Álvaro Anula-Morales, Bárbara Martín-Giner, Michele Hernández-Cabrera, Cristina Carranza-Rodríguez, Elena Pisos-Álamo, Nieves Jaén-Sánchez, José-Luis Pérez-Arellano	96
	<b>Ánalisis de los factores de riesgo clave para infecciones fúngicas invasoras en pacientes onco-hematológicos: estudio Delphi</b> Lourdes Vázquez, Miguel Salavert, Jorge Gayoso, Manuel Lizasoain, Isabel Ruiz Camps, Nicolás Di Benedetto, on behalf of The Study Group of Risk Factors for IFI using the Delphi Method	103
Original breve	<b>Artritis neumocócica en población pediátrica</b> Gema Barbeito-Castiñeiras, María Guinda-Giménez, Olaia Cores-Calvo, Manuela Hernández-Blanco, Fernanda Pardo-Sánchez	118
	<b>Coinfección pulmonar por <i>Nocardia cyriacigeorgica</i> y <i>Aspergillus fumigatus</i></b> Rocío Trastoy, Tamara Manso, Xana García, Gema Barbeito, Daniel Navarro, Pedro Rascado, Mª Luisa Pérez del Molino	123
	<b>Las placas de agar dextrosado de Sabouraud con fluconazol no son útiles para la detección de resistencia en <i>Candida albicans</i></b> María Ángeles Bordallo-Cardona, Laura Judith Marcos-Zambrano, Elia Gómez G. de la Pedrosa, Pilar Escribano, Emilio Bouza, Jesús Guinea, Rafael Cantón	127
Cartas al Director	<b>Peritonitis espontánea por <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>Zooepidemicus</i></b> Ángel Escudero-Jiménez, María Martínez-Serrano, Juan Antonio Sáez-Nieto, María Dolores Crespo-Sánchez	131
	<b>Riesgo de transmisión de virus Zika en España. Experiencia de un Departamento de Salud</b> Laura Sánchez-Vázquez, Nuria Crespi-Lloréns, Francisco J. Gómez-Romero, J. Manuel Gómez-García, Mercedes Arencibia-Jiménez, Juan Francisco Navarro-Gracia	134
	<b>Neumonía adquirida en la comunidad severa por <i>Rothia mucilaginosa</i> en un paciente immunocompetente</b> Alejandro Ubeda-Iglesias, A Sánchez-Porto, L Alonso-Romero, J Casas-Ciria, José María Eiros	136

---

## Sumario

---



Volumen 30  
Número 2  
Abril 2017

---

<b>Tuberculosis de cérvix: simulando una neoplasia</b>	<b>138</b>
Ilduara Pintos-Pascual, Fernando Roque-Rojas, María Castro-Sánchez, Carmen Bellas-Menéndez, Rosario Millán-Pérez, Antonio Ramos-Martínez	
<b>Significación clínica de <i>Cryptococcus neoformans</i> en heces en paciente con SIDA</b>	<b>140</b>
Ana Madueño, Miriam Hernandez-Porto, María del Mar Alonso Socas, María Lecuona	
<b>Documento de Consenso</b>	
<b>Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017</b>	<b>142</b>
Fernando González-Romo, Juan José Picazo, Amós García Rojas, Moisés Labrador Horrillo, Vivencio Barrios, María Carmen Magro, Pedro Gil Gregorio, Rafael de la Cámara, Alejandro Rodríguez, José Barberán, Francisco Botía Martínez, Manuel Linares Rufo, Isabel Jimeno Sanz, José María Portolés, Francisco Sanz Herrero, Javier Espinosa Arranz, Valle García-Sánchez, María Galindo Izquierdo, Enrique Mascarós	

---

---

## Contents

---



Volume 30  
Number 2  
April 2017

<b>Review</b>	<b>Favipiravir, a new concept of antiviral drug against influenza viruses</b>	79
	Jordi Reina, Nuria Reina	
<b>Originals</b>	<b>Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane</b>	84
	María Martínez-Serrano, Manuel Gerónimo-Pardo, Ángel Martínez-Monsalve, María Dolores Crespo-Sánchez	
	<b>Resistance rates and phenotypic characterization of <i>Streptococcus pyogenes</i> in a paediatric population in Northern Spain (2005-2015)</b>	90
	Laura Calle-Miguel, Carlos Pérez-Méndez, María Dolores Miguel-Martínez, Emma Lombraña-Álvarez, Elisa García-García, Gonzalo Solís-Sánchez	
	<b>Non-febrile syndromes in the traveler returning from tropical regions admitted in a monographic unit</b>	96
	Álvaro Anula-Morales, Bárbara Martín-Giner, Michele Hernández-Cabrera, Cristina Carranza-Rodríguez, Elena Pisos-Alamo, Nieves Jaén-Sánchez, José-Luis Pérez-Arellano	
	<b>Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients</b>	103
	Lourdes Vázquez, Miguel Salavert, Jorge Gayoso, Manuel Lizasoán, Isabel Ruiz Camps, Nicolás Di Benedetto, on behalf of The Study Group of Risk Factors for IFI using the Delphi Method	
<b>Brief Reports</b>	<b>Pneumococcal arthritis in paediatric population</b>	118
	Gema Barbeito-Castiñeiras, María Guinda-Giménez, Olaia Cores-Calvo, Manuela Hernández-Blanco, Fernanda Pardo-Sánchez	
	<b>Pulmonary co-infection due to <i>Nocardia cyriacigeorgica</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i></b>	123
	Rocío Trastoy, Tamara Manso, Xana García, Gema Barbeito, Daniel Navarro, Pedro Rascado, Mª Luisa Pérez del Molino	
	<b>Fluconazole-containing agar Sabouraud dextrose plates are not useful when screening for susceptibility in <i>Candida albicans</i></b>	127
	María Ángeles Bordallo-Cardona, Laura Judith Marcos-Zambrano, Elia Gómez G. de la Pedrosa, Pilar Escribano, Emilio Bouza, Jesús Guinea, Rafael Cantón	
<b>Letters to the editor</b>	<b>Spontaneous peritonitis by <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i></b>	131
	Ángel Escudero-Jiménez, María Martínez-Serrano, Juan Antonio Sáez-Nieto, María Dolores Crespo-Sánchez	
	<b>Risk of transmission of Zika virus in Spain: an experience in a Health Department</b>	134
	Laura Sánchez-Vázquez, Nuria Crespi-Lloréns, Francisco J. Gómez-Romero, J. Manuel Gómez-García, Mercedes Arencibia-Jiménez, Juan Francisco Navarro-Gracia	
	<b>Severe community-acquired pneumonia caused by <i>Rothia mucilaginosa</i> in an immunocompetent patient</b>	136
	Alejandro Ubeda-Iglesias, A Sánchez-Porto, L Alonso-Romero, J Casas-Ciria, José María Eiros	

---

## Contents

---



Volume 30  
Number 2  
April 2017

---

<b>Cervix tuberculosis simulating cancer</b>	<b>138</b>
Ilduara Pintos-Pascual, Fernando Roque-Rojas, María Castro-Sánchez, Carmen Bellas-Menéndez, Rosario Millán-Pérez, Antonio Ramos-Martínez	
<b>Clinical significance of <i>Cryptococcus neoformans</i> in faeces of an AIDS patient</b>	<b>140</b>
Ana Madueño, Miriam Hernández-Porto, María del Mar Alonso Socas, María Lecuona	
<b>Consensus document</b>	
<b>Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update</b>	<b>142</b>
Fernando González-Romo, Juan José Picazo, Amós García Rojas, Moisés Labrador Horrillo, Vivencio Barrios, María Carmen Magro, Pedro Gil Gregorio, Rafael de la Cámara, Alejandro Rodríguez, José Barberán, Francisco Botía Martínez, Manuel Linares Rufo, Isabel Jimeno Sanz, José María Portolés, Francisco Sanz Herrero, Javier Espinosa Arranz, Valle García-Sánchez, María Galindo Izquierdo, Enrique Mascarós	

---

## Revisión

Jordi Reina<sup>1</sup>  
Nuria Reina<sup>2</sup>

# Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales

<sup>1</sup>Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

<sup>2</sup>Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona.

## RESUMEN

Favipiravir (T-705) es un nuevo fármaco antiviral con intensa actividad inhibitoria sobre la ARN-polimerasa ARN-dependiente de la mayoría de los virus con genoma ARN. Entre ellos los virus gripales se han mostrado totalmente sensibles a este nuevo antiviral, incluso las cepas con resistencia genética a los inhibidores de la neuramidasa (oseltamivir). Su mecanismo de acción radica en el bloqueo de la replicación viral y en la inducción de una mutagénesis letal que determina la pérdida de la actividad infectiva de los virus gripales. Su actividad es especialmente intensa en el tracto respiratorio, disminuyendo la carga viral hasta niveles no infecciosos. Los ensayos clínicos en humanos todavía no han finalizado pero presentan resultados muy favorables. Parece que la mejor terapia sería la combinación de favipiravir con oseltamivir; ambos antivirales son sinérgicos y evitarían la aparición de resistencias.

**Palabras clave:** Favipiravir; Virus Gripales; Mecanismo de acción.

## Favipiravir, a new concept of antiviral drug against influenza viruses

## ABSTRACT

Favipiravir (T-705) is a new antiviral drug with strong inhibitory activity on RNA-dependent RNA polymerase of most RNA virus genome. All the influenza viruses have been shown fully sensitive to this new antiviral, including genetic strains to neuraminidase inhibitors (oseltamivir) resistance. Its mechanism of action lies in blocking viral replication and induction of lethal mutagenesis which determines the loss of infective activity of influenza viruses. Its activity is particularly intense in the respiratory tract, decreasing the viral load to non-infectious levels. Clinical trials in humans have not yet completed but have very favourable results. It seems that the best therapy would be the combination of favipiravir with oseltamivir; both antivirals are synergistic and avoid the emergence of resistance.

**Keywords:** favipiravir; Influenza Viruses; Mechanism of action.

## INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad de etiología viral que se presenta como epidemias anuales en los meses invernales y de forma pandémica sólo de manera ocasional. Aunque es una enfermedad leve y autolimitada, cuando afecta a la población de edad avanzada o a personas con patologías crónicas de base, puede presentar una elevada morbilidad e incluso mortalidad<sup>1</sup>.

La mejor estrategia para hacer frente a las epidemias anuales de gripe es la prevención mediante la aplicación de la adecuada vacuna antigripal. Sin embargo la eficacia y efectividad de la misma no siempre es lo deseada, de modo que en las presentaciones graves debemos utilizar algún tratamiento antiviral<sup>2,3</sup>.

Los fármacos antivirales antigripales son escasos y pueden agruparse en dos tipos de acción diferente<sup>4,5</sup>. Los más antiguos,

Correspondencia:  
Jordi Reina  
Unidad de Virología, Servicio de Microbiología,  
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.  
E-mail: jorge.reina@ssib.es

o clásicos, son los inhibidores de la proteína M2 o del canal iónico (amantadina y rimantadina); la eficacia de los cuales ha disminuido mucho en los últimos años por la aparición de resistencias frente a los mismos<sup>4,5</sup>. El segundo grupo lo constituyen los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir y peramivir), cuya eficacia ha sido ampliamente cuestionada, especialmente en los pacientes con neumonías gripeles graves ingresados<sup>5,6</sup>. Su capacidad para reducir la carga viral, si son administrados las primeras 48 horas, no parece suficiente en este tipo de pacientes y quizás sólo serían de utilidad en pacientes con gripe leve o moderada que no precisen del ingreso hospitalario<sup>6</sup>.

Por todo ello parece urgente disponer de algún otro antiviral que pueda ser utilizado en estos pacientes graves. De este modo en 2.002, Furuta et al.<sup>7</sup> y Takahashi et al.<sup>8</sup>, comunicaron los primeros estudios y resultados sobre un nuevo antiviral con elevada eficacia frente a la mayoría de los virus gripeles; inicialmente fue designado como T-705 y posteriormente denominado favipiravir.

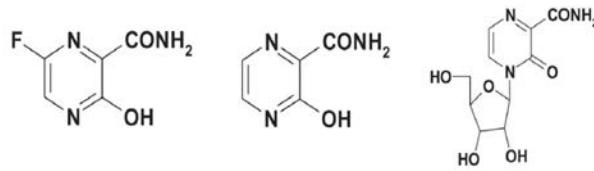
## ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinacarboxamida) y los compuestos relacionados T-1105 y T-1106 fueron sintetizados por primera vez por la compañía Toyama Chemical Co. (Japón)<sup>7,8</sup>; su estructura se presenta en la figura 1<sup>9</sup>.

El mecanismo de acción del favipiravir es la inhibición directa de la replicación y transcripción del genoma viral tipo ARN, a través del bloqueo de la actividad de la ARN-polimerasa ARN-dependiente presente en los virus gripeles y otros virus con genoma ARN, incluido el virus Ébola<sup>10-12</sup>. De este modo su índice de selectividad (la relación del 50% de la concentración celular inhibitoria ( $CC_{50}$ )/50% de la concentración inhibitoria frente a la gripe ( $IC_{50}$ ), es superior a 6.000 en relación a la ribavirina, otro antiviral inhibidor de las ARN-polimerasas<sup>9-11</sup>.

Favipiravir es capaz de inhibir *in vitro* la replicación de todos los subtipos y cepas de los virus gripeles conocidos tanto A, B como C, incluyendo aquellos con resistencia genética demostrada frente a los inhibidores de la neuraminidasa<sup>10,11</sup>. Los estudios experimentales parecen indicar que favipiravir actúa en las primeras fases de la replicación viral, no participando en el proceso de adsorción ni liberación viral, es decir provoca una reducción drástica de la actividad replicativa y por ello la carga viral de la progenie en cada célula infectada<sup>9,11</sup>. De este modo parece posible que el favipiravir sea convertido a nivel intracelular a la forma ribomonofosfato (RMP) y posteriormente a la forma trifosfato activa (RTP) por las kinasas celulares (figura 2)<sup>10</sup>. Este nuevo antiviral no ejerce ningún efecto biológico sobre la síntesis de ADN o ARN celular, siendo un inhibidor potente y selectivo de las ARN-polimerasa virales; de este modo sus efectos adversos y toxicidad serán siempre inferiores a otros fármacos antigripales<sup>9,10</sup>. A diferencia de la ribavirina, favipiravir apenas inhibe el enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa, por lo que presenta muy pocos efectos citotóxicos<sup>10-13</sup>.

La mayoría de virus con genoma ARN, incluidos los virus



Favipiravir (T-705)

T-1105

T-1106

Figura 1 | Estructura química de los derivados pyrazinacarboxamida.

gripeles, se caracterizan por una elevada tasa mutacional, de modo que en una muestra siempre pueden detectarse subpopulaciones con mutaciones puntuales, delecciones y partículas infectivas<sup>12,14</sup>. Esta hipermutabilidad favorece la rápida adaptación de los virus gripeles a los cambios ambientales y del huésped, así como a la presión inmunológica<sup>14,15</sup>. Sin embargo en ciertas ocasiones este fenómeno puede llevar al virus a la extinción debido a que las mutaciones determinan una disminución del *fitness* (adaptabilidad) y a la pérdida de viabilidad. Este concepto es la base de algunos de los nuevos antivirales; es decir se buscan fármacos que incorporándose al genoma y bloqueando la polimerasa determinen un aumento en la acumulación de mutaciones y colapsen la progenie viral<sup>15,16</sup>.

Baranovich et al.<sup>16</sup> han demostrado que favipiravir podría inducir una mutagénesis *in vitro* contra las cepas gripeles, además de actuar como un inhibidor de la replicación. Los primeros datos demostraron que tras el tratamiento *in vitro* con favipiravir se obtenía un descenso desproporcionado de partículas víricas infectivas sin que se correlacionara con un descenso en el número de copias de ARN (genomas virales); se incrementaba el porcentaje final de partículas víricas defectivas reduciéndose la infectividad de la muestra respiratoria<sup>16,17</sup>.

La mutagénesis letal es un mecanismo a través del cual un antiviral incrementa la tasa de mutación viral por encima de la capacidad de la población para mantener su *fitness*<sup>16,17</sup>. Se debe sospechar la inducción de este fenómeno cuando el porcentaje de genomas víricos no infectivos es muy superior al esperado tras la adición del mismo; en este caso se establece que este antiviral es un potente inductor mutacional o hipermutador viral<sup>15,16</sup>.

Siguiendo esta línea conceptual, Baranovich et al.<sup>16</sup> han comprobado que el análisis secuencial de los genes de la nucleoproteína (NP) de diversas cepas gripeles, post-exposición al favipiravir, han mostrado un incremento significativo en el número de mutaciones transversionales (paso de G a A y de C a T), junto a un incremento en la frecuencia global de mutaciones y un cambio en los perfiles nucleotídicos de este gen esencial. En todos estos estudios no se ha podido detectar ni seleccionar ninguna cepa gripeal con resistencia a favipiravir; por ello este autor considera que este antiviral debe ser considerado como virucida frente a las cepas gripeales<sup>16</sup>. Por su parte Marathe et al.<sup>18</sup> han observado este mismo fenómeno de hipervariabilidad

genética en las cepas gripeles humanas de pacientes tratados con favipiravir, detectando un mayor número con estas mutaciones comparado con el detectado en los ratones sólo tratados con oseltamivir. A pesar de ello ninguno de los autores ha podido detectar sustituciones o mutaciones genéticas en el complejo transcripcional (PB1, PB2 y PA) responsable del proceso replicativo gripeal, especialmente la ARN-polimerasa<sup>16,19</sup>.

Favipiravir se puede administrar por vía oral en forma profármaco (ribofuranosa), siendo rápidamente adsorbido a nivel intestinal y convertido en la forma activa inicial por las nucleosidasas celulares<sup>5-7</sup>. La dosis óptima todavía no se ha establecido de forma definitiva pero podría estar en 1200-1400 mg/primer día y 400mg/día durante 5-7 días<sup>5,19</sup>.

## ESTUDIOS DE EFICACIA

Diferentes estudios *in vitro*, utilizando la línea celular MDCK y basados en el análisis de la reducción del número de placas/focos producidos, han demostrado que favipiravir es capaz de inhibir la replicación de los tres tipos de virus gripeles (A, B y C). La concentración efectiva 50% ( $EC_{50}$ ) observada en estos estudios presenta un valor de entre 0,014 y 0,55 mg/L<sup>9</sup>. Así mismo se ha observado esta eficacia antiviral en la mayoría de los subtipos del virus gripeal A que afectan a los humanos, tales como A(H1N1)pdm09, A(H3N2), los virus porcinos A(H1N1), A(H1N2) y los virus aviares A(H5N1), A(H7N2) y otros. Además su eficacia es igual de eficaz en las cepas de estos virus que presentan resistencia fenotípica y genotípica frente a la amantadina, rimantadina, oseltamivir y zanamivir<sup>9-11</sup>.

Los estudios realizados *in vivo* en modelos murinos han demostrado que favipiravir protege de forma total frente a la infección letal provocada por una gran variedad de subtipos de los virus gripeles. La administración oral de 30 mg/Kg/día 2-4 veces al día durante un mínimo de 5 días, es capaz de proteger el 100% de los ratones infectados con diversas cepas gripeles, incluida la aviar A(H5N1) en comparación con la eficacia del oseltamivir<sup>9,10</sup>.

También se ha podido observar una importante reducción de la carga gripeal a nivel pulmonar, por debajo de los considerados letales, a los 2-3 días de iniciada la terapia con las dosis anteriores. Esta actividad inhibitoria es superior a la observada con oseltamivir o zanamivir frente a las cepas gripeles A(H1N1) pdm09 y A(H7N9)<sup>20</sup>. Este es uno de los principales objetivos tanto de la prevención como del tratamiento frente a la gripe, ya que la reducción de la carga pulmonar y respiratoria disminuye la capacidad infectiva y transmisora del paciente con gripe<sup>9,20</sup>. Además hay estudios en la gripe aviar A (H5N1) que indican que la reducción drástica de la carga viral pulmonar es el mejor marcador de buen pronóstico para el paciente<sup>19,21</sup>.

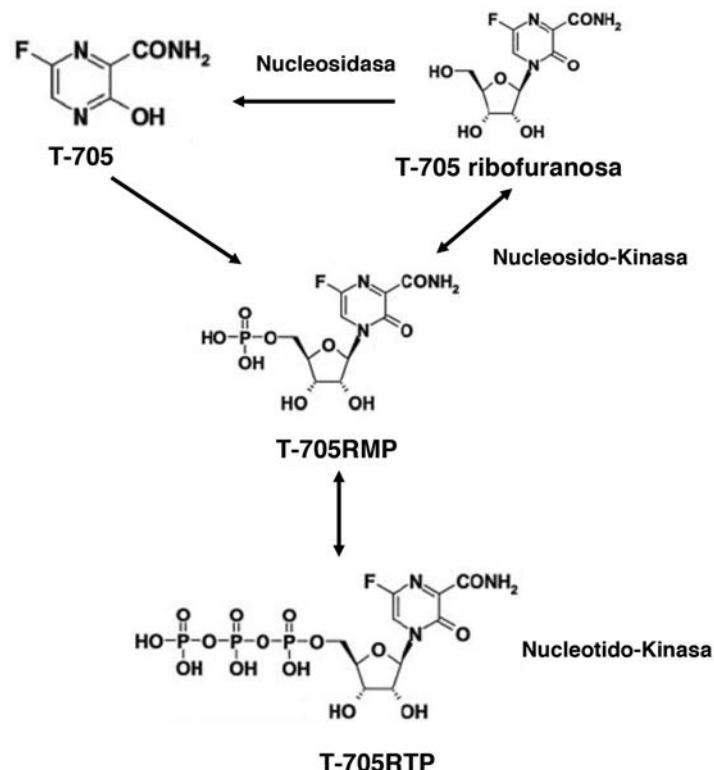


Figura 2

Possible procesamiento celular del favipiravir. A partir del T-705 ribofuranosa se convertiría en T-705RMP (ribomonofosfato), para pasar a la forma activa T-705RTP (ribotrifosfato) (adaptado de Furuta et al.<sup>10</sup>).

Esta reducción es significativa mejor con favipiravir que con oseltamivir o zanamivir<sup>19-22</sup>.

Se ha estudiado el posible efecto sinérgico entre favipiravir y oseltamivir en ratones inmunodeprimidos; la combinación de 25 mg/Kg de cada uno de ellos determinó la protección total frente a una dosis letal de la cepa A (H3N2)<sup>23</sup>. También se ha observado sinergia con peramivir frente al virus gripeal A (H1N1)pdm09<sup>24</sup>. Todos estos resultados demuestran el valor y eficacia de la combinación entre favipiravir y los inhibidores de la neuraminidasa. Es posible que las escasas partículas virales que se formen por la inhibición replicativa del favipiravir sean neutralizadas o vean dificultada su salida y disseminación extracelular<sup>23,24</sup>.

Uno de los objetivos de la terapia gripeal combinada es evitar la aparición de resistencias. Durante la pandemia gripeal de 2009 se comprobó que hasta el 5% de las cepas gripeles tipo A (H1N1)pdm09 podían ser consideradas como moderadamente resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, especialmente en Japón<sup>25</sup>. Por ello los estudios de sinergia entre favipiravir y oseltamivir son esenciales para su posterior utilización en humanos. En los análisis de Smee et al.<sup>23,26</sup> se comprueba que esta combinación, además de ser sinérgica, es mucho más efectiva

(carga pulmonar y clínica) en el tratamiento de las infecciones murinas y humanas por la cepa gripeal pandémica. Se ha analizado la sinergia con cepas sensibles y resistentes a oseltamivir, y se ha comprobado como la eficacia final del tratamiento no demuestra ninguna diferencia<sup>27</sup>. Por ello estos autores recomiendan la utilización en casos graves de la combinación de estos dos antivirales, ya que al inicio del tratamiento siempre se desconoce la sensibilidad de la cepa al oseltamivir<sup>23,26,27</sup>.

## ENSAYOS CLÍNICOS

Favipiravir fue aprobado en Japón en 2014 para la prevención y tratamiento de la gripe pandémica A (H1N1)pdm09<sup>5</sup>; desde entonces se ha venido utilizando de una forma no siempre protocolizada y algo errática frente a cualquier tipo de gripe. En estos momentos se ha concluido un estudio en Fase 3 en Japón (sin datos publicados) y dos estudios Fase 2 financiados por el Departamento de Defensa americano. Uno de ellos sobre eficacia y seguridad de favipiravir en el tratamiento de la gripe no complicada en adultos, otro sobre eficacia de diferentes dosis y otro sobre efectos y eficacia en pacientes hepatopatás con gripe leve no complicada<sup>28</sup>. La mayoría de ellos todavía no han publicado los resultados definitivos pero parecen esperanzadores.

Conceptualmente favipiravir abre una nueva línea de fármacos antivirales basados en la inhibición de la replicación viral (ARN-polimerasa) y por ello de mayor eficacia terapéutica. Los inhibidores de la neuraminidasa sólo actúan dificultando o disminuyendo la salida y difusión de las nuevas partículas gripeales que surgen de la célula infectada, pero apenas tienen efecto directo sobre la carga viral. Favipiravir actúa directamente sobre la génesis viral y reduce significativamente la carga viral intra y extracelular, disminuyendo la capacidad infectiva del paciente. La combinación sinérgica de dos antivirales como favipiravir y oseltamivir, que actúan en localizaciones distintas del ciclo replicativo gripeal, podría ser una buena estrategia frente a los pacientes con gripe grave ingresados. Para la terapia comunitaria, pacientes con gripe leve, favipiravir podría ser una alternativa, aunque deberíamos esperar a los resultados definitivos de los ensayos clínicos que están en marcha. Además todavía no se dispone de favipiravir ni está aprobado por la FDA ni la EMEA para su uso en pacientes no asiáticos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howey PM (ed.). *Fields Virology* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2013, p.1186-1244.
- Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21:1796-1800.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Breese JS, Uyeki TM, Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60\_1-24.
- De Clerq E. Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Med Res Rev* 2013; 33:1215-48.
- De Clerq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:695-746.
- Dobson J, Whitley RJ, Pocok S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385:1729-37.
- Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:977-81.
- Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14:235-41.
- Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446-54.
- Furuta Y, Takahashi K, Kuno M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:981-6.
- Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res* 2009; 82:95-102.
- Reina J. Situacion actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola. *Rev Esp Quimioterap* 2016; 29:1-7.
- Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005; 107:165-71.
- Domingo E, Menendez-Arias L, Holland JJ. RNA virus fitness. *Rev Med Virol* 1997; 7:87-96.
- Perales C, Martin V, Domingo E. Lethal mutagenesis of viruses. *Curr Opin Virol* 2011; 1:419-22.
- Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 3741-51.
- Marriott AC, Dimmock NJ. Defective interfering viruses and their potential as antiviral agents. *Rev Med Virol* 2010; 20:51-62.
- Marathe BM, Wing SS, Vogel P, Garcia-Alcalde F, Webster RG, Webby RJ et al. Combinations of oseltamivir and T-705 extend the treatment window for highly pathogenic influenza A (H5N1) virus infection in mice. *Sci Rep* 2016; doi: 10.1038/srep26742.
- Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, Smee DF, Bailey KW, Wong MH et al. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:845-51.
- Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, Furuta Y, Klimov AI, Gubareva LV. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemoter* 2010; 54:2517-24.

21. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:741-6.
22. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le QM et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:882-7.
23. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Tarbet EB, Morrey JA et al. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:126-33.
24. Tarbet EB, Maekawa M, Furuta Y, Babu S, Morrey JD, Smee DF. Combinations of favipiravir and permivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009 (H1N1) virus infection in mice. *Antiviral Res* 2012; 94:103-10.
25. Il'yushina N, Bovin NV, Webster RG, Govorkova EA. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006; 70:121-31.
26. Smee DF, Tarbet EB, Furuta Y, Morrey JD, Barnard DL. Synergistic combinations of favipiravir and oseltamivir against wild-type pandemic and oseltamivir-resistant influenza A virus infections in mice. *Future Virol* 2013; 8:1085-94.
27. Takahashi E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y et al. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res* 2016; 16:170-7.
28. Food and Drug Administration (FDA), USA. Favipiravir clinical trials. 2016; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Maria Martínez-Serrano<sup>1</sup>  
Manuel Gerónimo-Pardo<sup>2</sup>  
Ángel Martínez-Monsalve<sup>3</sup>  
María Dolores Crespo-Sánchez<sup>1</sup>

# Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane

---

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

<sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

## ABSTRACT

**Introduction.** Multidrug resistant bacteria are increasing worldwide and therapeutic options are limited. Some anaesthetics have shown antibacterial activity before. In this study, we have investigated the antibacterial effect of the halogenated anaesthetic agents sevoflurane and isoflurane against a range of resistant pathogens.

**Methods.** Two experiments were conducted. In the first, bacterial suspensions of both ATCC and resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were exposed to liquid sevoflurane and isoflurane during 15, 30 and 60 minutes. In the second experiment clinical resistant strains of *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, and *Enterococcus faecium* were studied. Previously inoculated agar plates were irrigated with the halogenated anaesthetic agents and these were left to evaporate before the plates were incubated. In both experiments colony forming units were counted in resultant plates.

**Results.** In the first experiment, isoflurane showed faster and higher antimicrobial effect than sevoflurane against all the strains studied. Gram-negative organisms were more susceptible. In the second experiment, *E. faecium* was found to be resistant to both halogenated agents; only isoflurane showed statistically significant activity against the rest of the strains studied.

**Conclusions.** Both halogenated agents, but particularly isoflurane, showed *in vitro* antibacterial activity against pathogens resistant to conventional antibiotics. Further investigation is required to determine whether or not they also exhibit this

property *in vivo*. This might then allow these agents to be considered as rescue treatment against multidrug resistant pathogens, including a topical use in infected wounds.

**Key words:** Sevoflurane, Isoflurane, Anaesthetics, Inhalation, Anti-Infective Agents.

## Actividad antibacteriana de sevoflurano e isoflurano

## RESUMEN

**Introducción.** Las bacterias multirresistentes están aumentando en todo el mundo y las opciones terapéuticas son limitadas. Algunos anestésicos han mostrado actividad antibacteriana previamente. En este estudio hemos investigado dicha actividad en los anestésicos halogenados sevoflurano e isoflurano frente a un grupo de patógenos resistentes.

**Métodos.** Se llevaron a cabo dos experimentos. En el primero se enfrentaron suspensiones bacterianas de aislados clínicos resistentes y cepas de referencia (ATCC) de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* a sevoflurano e isoflurano en su forma líquida durante 15, 30 y 60 minutos. Una muestra de la suspensión obtenida se inoculó en agar sólido y se incubó. En el segundo experimento se estudiaron aislados clínicos multirresistentes de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* y *Enterococcus faecium*. Placas de agar inoculadas con una cantidad conocida de las cepas se expusieron a los anestésicos líquidos, hasta su evaporación completa, antes de su incubación. En ambos experimentos se determinó el número de unidades formadoras de colonias en las placas obtenidas.

**Resultados.** En el primer experimento isoflurano demostró una actividad mayor y más rápida que sevoflurano frente a las cepas estudiadas. Los microorganismos gramnegativos

Correspondence:  
Maria Martínez-Serrano  
Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.  
C/ Hermanos Falcó 47, 02006 Albacete.  
Phone: 967597507  
Fax: 967597170  
E-mail: mariamartinezserrano@hotmail.com

resultaron más sensibles. En el segundo *E. faecium* se mostró resistente a ambos agentes y sólo isoflurano mostró diferencias significativas en su efecto antimicrobiano frente al resto de las cepas.

**Conclusiones.** Ambos anestésicos halogenados, especialmente isoflurano, mostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a patógenos resistentes a los antibióticos convencionales. Se necesita mayor investigación para determinar si este efecto se confirma *in vivo*. En ese caso se podría considerar a estos agentes como una alternativa frente a bacterias multirresistentes, incluyendo por ejemplo su uso tópico en heridas infectadas.

**Palabras clave:** Sevoflurano, Isoflurano, Anestésicos, Inhalación, Agentes anti infectivos.

## INTRODUCTION

Isolation of multidrug-resistant bacteria is increasing worldwide and there is an urgent need for the development of new antimicrobial drugs. This situation has increased interest in the potential use of alternative antibacterial agents and older, previously discarded drugs. Research on molecules with possible antimicrobial activity has led to a new group of "non-antibiotic drugs" which includes a number of inhalational anesthetics<sup>1-3</sup>. However, previous studies have reported contradictory results on the antimicrobial activity of these molecules. Some of these studies included isoflurane and sevoflurane but, from the data available, they have yet to be tested against resistant strains<sup>4-9</sup>.

The aim of this study was to investigate the possible *in vitro* antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane on reference and multidrug-resistant strains of species commonly found in hospital settings.

## MATERIALS AND METHODS

**Liquid-liquid experiment.** In this experiment, we tested microorganisms usually associated with ventilator associated pneumonia (VAP) (table 1). American Type Culture Collection strains of *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) were studied as reference strains. For each species, one multidrug-resistant strain isolated from clinical samples was included. Minimal inhibitory concentrations (MIC) were determined by broth microdilution (Microscan Walkaway) and antimicrobial susceptibility profiles were set following Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints.

One tube with 5 mL of nutrient broth (bioMérieux) was inoculated with each strain. The tubes were then incubated overnight at 37°C. Half a millilitre of these cultures was added to 4.5 mL of fresh nutrient broth and incubated at 37°C for 90 minutes. Further dilutions of each suspension were performed in sterile physiological saline to give approximately 10<sup>3</sup> CFU/mL.

One-millilitre samples of this suspension were inoculated into sterile evacuated tubes (BD Vacutainer®) containing either 1 mL of sterile saline solution (controls) or 1 mL of the anaes-

thetic. Pure sevoflurane and isoflurane (Abbott) are supplied with neither additives nor preservatives. The tubes were then incubated at 37°C with continuous shaking. After 15, 30 and 60 minutes of exposure, a 100 µL sample was spread on a sterile blood agar plate (bioMérieux). The plates were incubated for 24 hours at 37°C (5-10% CO<sub>2</sub>) and then colonies were counted. Each experiment was repeated three times.

**Solid-liquid experiment.** In a second experiment, we tried to mimic the conditions of topical use on infected ulcers by pouring liquid sevoflurane and isoflurane over bacteria spread in solid medium. Only multidrug-resistant strains from the laboratory collection were included (table 1).

Bacterial suspensions adjusted to a density of 0.5 McFarland (1.5 x 10<sup>8</sup> CFU/mL) from cultures of 18-24 hours were prepared in sterile physiological saline. Serial 10-fold dilutions were performed to give approximately 10<sup>5</sup> CFU/mL. For each strain, 5 blood agar plates were inoculated, each with 5 µL of the resulting suspension. One was incubated 24 hours at 37°C (5-10% CO<sub>2</sub>) with no other manipulation and used as a growth control. Two plates were treated with sevoflurane and two with

**Table 1** Strains included in each experiment.

### Liquid-Liquid Experiment

#### Reference Strains:

*S. aureus* (ATCC\* 29213)

*E. coli* (ATCC 27853)

*P. aeruginosa* (ATCC 25922)

#### Clinical Isolates (antimicrobial resistance<sup>a</sup>):

*S. aureus* (Met, Ery, Ami, Cip)

*E. coli* (ESBL, Cip)

*P. aeruginosa* (Gent, Tob, Carbap)

### Solid-Liquid Experiment

#### Clinical Isolates (antimicrobial resistance<sup>a</sup>):

*E. coli* (ESBL, Amino, FQ, TMP/SMX)

*K. pneumoniae* (ESBL, Amino, FQ, TMP/SMX)

*E. cloacae* (Cepha, Amino, FQ)

*P. aeruginosa* (Carbap, Amino, FQ)

*A. baumannii* (Carbap, Amino, FQ)

*S. aureus* (Met, Ery, Amino, FQ)

*E. faecium* (Van, Str, Ery, FQ)

\*ATCC; American Type Culture Collection.

<sup>a</sup>Met: methicillin; Ery: erythromycin; Ami: amikacin; Cip: ciprofloxacin; Gent: gentamycin; Tob: tobramycin; TMP/SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole; Van: vancomycin; Str: streptomycin (high-level resistance); Carbap: carbapenems; Amino: aminoglycosides; FQ: fluoroquinolones; Cepha: cephalosporins; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase.

**Table 2****Growth of strains after exposure to anesthetics. Liquid-liquid experiment.**

	Strain	Drug	Exposure time			
			15 min	30 min	60 min	
<i>S. aureus</i>	ATCC	Sevo	8x10 <sup>2</sup> ± 0.5x10 <sup>2</sup>	4.8x10 <sup>2</sup> ± 2.2x10 <sup>2*</sup>	2.6x10 <sup>2</sup> ± 0.9x10 <sup>2*</sup>	
		Control	8.1x10 <sup>2</sup> ± 0.8x10 <sup>2</sup>	7.8x10 <sup>2</sup> ± 1.9x10 <sup>2</sup>	8.3x10 <sup>2</sup> ± 1.8x10 <sup>2</sup>	
		Iso	UDL*	UDL*	UDL*	
		Control	2x10 <sup>3</sup> ± 9x10 <sup>2</sup>	1.2x10 <sup>3</sup> ± 5x10 <sup>2</sup>	8.9x10 <sup>2</sup> ± 3x10 <sup>2</sup>	
	Clinical	Sevo	8.6x10 <sup>2</sup> ± 0.8x10 <sup>2</sup>	5.6x10 <sup>2</sup> ± 1.3x10 <sup>2*</sup>	3.8x10 <sup>2</sup> ± 1.2x10 <sup>2*</sup>	
		Control	9.9x10 <sup>2</sup> ± 1.2x10 <sup>2</sup>	9.4x10 <sup>2</sup> ± 1x10 <sup>2</sup>	9x10 <sup>2</sup> ± 0.9x10 <sup>2</sup>	
		Iso	0.1x10 <sup>2</sup> ± 0.2x10 <sup>2*</sup>	0.1x10 <sup>2</sup> ± 0.2x10 <sup>2*</sup>	UDL*	
		Control	2.6x10 <sup>3</sup> ± 1.4x10 <sup>2</sup>	2x10 <sup>3</sup> ± 4.2x10 <sup>2</sup>	1.4x10 <sup>3</sup> ± 7.1x10 <sup>2</sup>	
	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC	Sevo	3.6x10 <sup>2</sup> ± 4.9x10 <sup>2</sup>	0.3x10 <sup>2</sup> ± 0.5x10 <sup>2*</sup>	0.2x10 <sup>2</sup> ± 0.3x10 <sup>2*</sup>
		Control	1.7x10 <sup>3</sup> ± 7.4x10 <sup>2</sup>	1.6x10 <sup>3</sup> ± 6.9x10 <sup>2</sup>	1.6x10 <sup>3</sup> ± 6.3x10 <sup>2</sup>	
		Iso	UDL*	UDL*	UDL*	
		Control	1.1x10 <sup>3</sup> ± 3x10 <sup>2</sup>	9.9x10 <sup>2</sup> ± 1.3x10 <sup>2</sup>	6.7x10 <sup>2</sup> ± 1.4x10 <sup>2</sup>	
	Clinical	Sevo	2.5x10 <sup>2</sup> ± 1.1x10 <sup>2*</sup>	1.4x10 <sup>2</sup> ± 0.4x10 <sup>2*</sup>	0.3x10 <sup>2</sup> ± 0.3x10 <sup>2*</sup>	
		Control	5.7x10 <sup>2</sup> ± 0.5x10 <sup>2</sup>	6.3x10 <sup>2</sup> ± 0.5x10 <sup>2</sup>	6.8x10 <sup>2</sup> ± 0.4x10 <sup>2</sup>	
		Iso	UDL*	UDL*	UDL*	
		Control	2x10 <sup>3</sup> ± 5.8x10 <sup>2</sup>	1.4x10 <sup>3</sup> ± 2x10 <sup>2</sup>	6.6x10 <sup>2</sup> ± 1.5x10 <sup>2</sup>	
	<i>E. coli</i>	ATCC	Sevo	2x10 <sup>2</sup> ± 1.7x10 <sup>2*</sup>	1.6x10 <sup>2</sup> ± 1.4x10 <sup>2*</sup>	1.3x10 <sup>2</sup> ± 0.3x10 <sup>2*</sup>
			Control	2x10 <sup>3</sup> ± 0.9x10 <sup>2</sup>	1.9x10 <sup>3</sup> ± 1.5x10 <sup>2</sup>	1.9x10 <sup>3</sup> ± 1.1x10 <sup>2</sup>
			Iso	UDL*	UDL*	UDL*
			Control	2x10 <sup>3</sup> ± 3.4x10 <sup>2</sup>	2x10 <sup>3</sup> ± 6.5x10 <sup>2</sup>	2x10 <sup>3</sup> ± 2x10 <sup>2</sup>
		Clinical	Sevo	2.9x10 <sup>2</sup> ± 0.2x10 <sup>2*</sup>	2.8x10 <sup>2</sup> ± 0.8x10 <sup>2*</sup>	2.2x10 <sup>2</sup> ± 2x10 <sup>2*</sup>
			Control	1.9x10 <sup>3</sup> ± 1.5x10 <sup>2</sup>	1.9x10 <sup>3</sup> ± 2.2x10 <sup>2</sup>	1.9x10 <sup>3</sup> ± 0.7x10 <sup>2</sup>
			Iso	UDL*	UDL*	UDL*
			Control	2.1x10 <sup>3</sup> ± 5.3x10 <sup>2</sup>	2x10 <sup>3</sup> ± 6.3x10 <sup>2</sup>	2.1x10 <sup>3</sup> ± 1.1x10 <sup>3</sup>

Sevo: sevoflurane; Iso: isoflurane; UDL: under detection limit. Values are CFU/mL (mean ± SD). \*Significantly different from growth control ( $P < 0.05$ ).

isoflurane as follows: in a laboratory safety cabinet with plates placed face up, 2.5 mL of the anaesthetic was poured over each plate, one being immediately covered with a lid while the other was left uncovered. Exposure in each case lasted until the anaesthetic had completely evaporated at room temperature. Evaporation times were recorded in each experiment. Plates were then incubated for 24 hours at 37°C (5–10% CO<sub>2</sub>) and colonies were then counted. Experiments were repeated seven times.

Results are expressed as mean CFU/mL ± SD (standard deviation). Detection limits are 10 UFC/mL in the first experiment and 200 UFC/mL in the second one. Statistical analysis was performed by analysis of variance (SPSS 15.0). Comparisons between group means were made using Scheffe or Games-Howell

procedures according to Levene's test on equality of variances.  $P < 0.05$  was regarded as significant.

## RESULTS

In the liquid-liquid experiment, both halogenated anaesthetic agents showed antibacterial activity against bacterial suspensions. Isoflurane sterilized almost all bacterial suspensions, even after the shortest exposure time. The antibacterial effect of sevoflurane was higher against gram-negative bacilli and needed at least 30 minutes to significantly reduce *S. aureus* CFU/mL with respect growth control. No significant differences were detected between reference and multidrug-resistant strains (table 2).

**Table 3****Growth of strains after exposure to anesthetics. Solid-liquid experiment.**

Strain	Drug				
	Control	Sevo uncovered	Sevo covered	Iso uncovered	Iso covered
<i>E. coli</i>	$1.5 \times 10^4 \pm 5.6 \times 10^3$	$1.8 \times 10^4 \pm 8.4 \times 10^3$	$1.8 \times 10^4 \pm 6.1 \times 10^3$	$1.5 \times 10^3 \pm 1.4 \times 10^{3*}$	$0.6 \times 10^2 \pm 1.6 \times 10^{2*}$
<i>K. pneumoniae</i>	$3.4 \times 10^4 \pm 1.1 \times 10^4$	$3.1 \times 10^4 \pm 1.1 \times 10^4$	$3.1 \times 10^4 \pm 6.9 \times 10^3$	$6.7 \times 10^3 \pm 3.4 \times 10^{3*}$	UDL*
<i>E. cloacae</i>	$6.3 \times 10^4 \pm 1.3 \times 10^4$	$6.1 \times 10^4 \pm 8.3 \times 10^3$	$6.8 \times 10^4 \pm 1.2 \times 10^4$	$2.9 \times 10^4 \pm 9.5 \times 10^{3*}$	UDL*
<i>P. aeruginosa</i>	$2.8 \times 10^4 \pm 1.2 \times 10^4$	$3.5 \times 10^4 \pm 2 \times 10^4$	$3 \times 10^4 \pm 1.3 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4 \pm 6.1 \times 10^{3*}$	$0.2 \times 10^2 \pm 0.8 \times 10^{2*}$
<i>A. baumannii</i>	$4.5 \times 10^4 \pm 1.9 \times 10^4$	$5.7 \times 10^4 \pm 2.8 \times 10^4$	$4.9 \times 10^4 \pm 2.1 \times 10^4$	$3.8 \times 10^3 \pm 2.2 \times 10^{3*}$	$0.2 \times 10^2 \pm 0.8 \times 10^{2*}$
<i>S. aureus</i>	$3.4 \times 10^4 \pm 7 \times 10^3$	$3.6 \times 10^4 \pm 8.3 \times 10^3$	$3.5 \times 10^4 \pm 7.8 \times 10^3$	$2.4 \times 10^4 \pm 5.2 \times 10^{3*}$	$0.8 \times 10^3 \pm 1.2 \times 10^{3*}$
<i>E. faecium</i>	$5 \times 10^4 \pm 1.2 \times 10^4$	$5 \times 10^4 \pm 1.4 \times 10^4$	$5 \times 10^4 \pm 1.2 \times 10^4$	$4.8 \times 10^4 \pm 1.1 \times 10^4$	$5 \times 10^4 \pm 1.3 \times 10^4$

Sevo: sevoflurane; Iso: isoflurane; UDL: under detection limit. Values are CFU/mL (mean  $\pm$  SD). \* Significantly different from control ( $p < 0.05$ ). Mean evaporation times: isoflurane 7.5 min for uncovered and 103.5 min for covered plates, sevoflurane 12.8 min and 142.8 min.

Different results were observed for both drugs in the solid-liquid experiment (table 3). Neither of them showed effect against *E. faecium* regardless of the experimental conditions. Isoflurane however had excellent antibacterial activity on the rest of the strains studied, yielding counts below the detection limit in most of them. Sevoflurane did not reduce the count of viable microorganisms compared to growth control even when the experiment was performed in covered plates.

## DISCUSSION

Our main finding is that liquid halogenated anaesthetics studied (sevoflurane only against bacterial suspensions) show antimicrobial effect *in vitro*. Previously reported results on antibacterial activity of volatile anaesthetics have been contradictory. The different methods used by investigators may explain the variety of results obtained. In general, a greater effect was detected when bacteria in liquid media or spread on the surface of cellulose membranes were exposed to anaesthetics in either liquid or vapour form<sup>5-8,10-13</sup>. Bacteria grown in solid media were more resistant to gas exposure<sup>4,9,11,14,15</sup>. Some authors, however, found no activity<sup>4,5,7,9</sup>. Our results are consistent with those observed in other liquid-liquid experiments<sup>6,12</sup>. Johnson and Eger also reported isoflurane to be faster than other drugs tested, but they did not include sevoflurane. In their study, *S. aureus* was also more resistant than *E. coli* and *P. aeruginosa*<sup>6</sup>. However, the liquid-liquid experiment is of doubtful clinical application and we lack a model of mechanical ventilation.

As far as we know, there have been no previous experiments with liquid-form halogenated anaesthetics against bacteria in solid medium, but that seems logical since they are administered in vapour form in clinical practice.

Very little is known about antibacterial mechanisms of anaesthetic agents. It has been proposed that halogenated compounds have solvent properties on the cell envelopes<sup>16</sup>. The similar results obtained in the first experiment with reference

and resistant strains suggest that the mechanism of activity might differ from those of conventional antibiotics. Thus, halogenated anaesthetics could be an attractive option to overcome the problem of multidrug resistance in some situations.

Volatile anaesthetics have traditionally been used as sedating drugs in surgery. Now, new devices (e.g. AnaConDa®) allow prolonged sedation using sevoflurane or isoflurane with a common intensive care ventilator<sup>17</sup>. It is known that VAP is associated with colonization of and the subsequent formation of a slime layer in, the endotracheal tube<sup>18</sup>. Our experimental conditions are far from those in anaesthetic practice. However it is possible that continuous exposure of the endotracheal tube to these drugs could be useful for delaying or preventing both processes and in turn, might delay VAP development. On the other hand, this antimicrobial effect could result in negative cultures of respiratory samples from patients actually suffering from VAP, an undesirable result which has been previously suggested by other authors<sup>4</sup>. None of these theoretical scenarios have been investigated in clinical practice.

More recently, we have focused on another clinical application which, from an infectious point of view, seems more interesting and realistic. We decided to investigate the possible topical antibacterial effect of halogenated anaesthetics in liquid form. In fact, the second part of the experiment was designed to mimic the irrigation of these drugs over infected wounds. The use of this type of molecules in infected wounds and ulcers is not new. Halogenated drugs are derived from ether. Early in the 20<sup>th</sup> century some authors found ether to be an excellent antimicrobial drug, either in infected wounds and other clinical situations in humans<sup>19,20</sup> or in animal experimental models of infections<sup>14</sup>.

Clinical experience with topical use of liquid sevoflurane has shown also an analgesic/anaesthetic effect which allows patients to better tolerate debridement in infected wounds<sup>21</sup> and helps in controlling refractory pain caused by venous ulcers<sup>22,23</sup>, even when infected<sup>24,25</sup>.

These properties, combined with good antibacterial activ-

ity against multidrug-resistant strains, especially gram-negative, make these drugs attractive not only from an analgesic point of view, but also in terms of infection. Until now, we have only communicated clinical experience with topical irrigations of sevoflurane. The first one was an infected postsurgical wound<sup>26</sup>, in which a multidrug-resistant strain of *P. aeruginosa* was eradicated, but not *S. aureus*, from the wound bed and allow it to close. These results are consistent with the different susceptibility observed in gram-positive and gram-negative bacteria against isoflurane but not sevoflurane *in vitro*. Some clinical important aspects like repeated applications of the drug and surgical debridement of the wound which are not taken into account *in vitro* could explain the good results observed *in vivo*. The second experience involved a multi-recurrent frontal epidural infection resistant to surgical debridement. The last recurrence was caused by a sensitive strain of *E. coli* and the infection was cured by injecting sevoflurane trough de fistulous trajectory<sup>27</sup>. Of importance, this case was treated in a cost-saving outpatient basis. Besides, topical sevoflurane was well tolerated by the patients until now reported when employed on wounds both as analgesic or antimicrobial topical agent<sup>21-27</sup>, the only adverse effect being a slight itching on the surrounding skin of the wound. Successful *in vivo* microbiological results are expected with isoflurane in the light of our *in vitro* results. However, it is well known that isoflurane has pungent effects on respiratory airways, whereas sevoflurane is much better tolerated<sup>28</sup>. Moreover, isoflurane has shown direct toxic effects on peritoneum and subjacent tissues, whereas sevoflurane did not<sup>29</sup>. Thus, although effective *in vitro*, risk-benefit balance should be evaluated to clarify if isoflurane would be an effective option to treat wounds.

In conclusion, our results suggest that sevoflurane and isoflurane have antibacterial activity *in vitro* against reference and multidrug-resistant strains. The clinical impact of our findings remains unclear but topical use in infected wounds or ulcers could be a potential new clinical indication.

## FUNDING

None to declare.

## REFERENCES

- Bátai I, Kerény M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. Eur J Anaesthesiol 1999;16:425-70.
- Bender AB, Kristiansen JE. Antimikrobielle egenskaber hos anaestetika og analgetika. Ugeskr Laeger 1999;161:5814-17.
- Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. J Antimicrob Chemother 1997;40:319-27.
- A-Rahman A, Pedler S, Bray R, O'Brien CJ. To the editor: Effect of anesthetics gases on the growth of *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, and *Staphylococcus aureus*. Pediatr Pulmonol 2002;34:226-7.
- Asehnoune K, Cruaud P, Paries J, Gorce P, Pourriat JL. Effects of isoflurane on bacterial growth. Eur J Anesthesiol 2000;17:289-294.
- Johnson BH, Eger II El. Bactericidal effects of anesthetics. Anesth Analg 1979;58:136-8.
- Karabiyik L, Türkkan H, Özışık T, Saracı MA, Haznedaroğlu T. Effects of sevoflurane and/or nitrous oxide on bacterial growth in *in vitro* culture conditions. J Anesth 2007;21:436-8.
- Mollie S, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Halogenated anesthetics inhibit *Pseudomonas aeruginosa* growth in culture conditions reproducing the alveolar environment. Anesth Analg 1998;86:1075-78.
- Slade JM. Bacterial growth in isoflurane vapour. Anaesthesia 1993;48:1053-4.
- Horton JN, Sussman M, Mushin WW. The antibacterial action of anaesthetic vapours. Br J Anaesth 1970;42:483-6.
- Mehta S, Behr G, Kenyon D. The effect of volatile anaesthetics on bacterial growth. Can Anaesth Soc J 1973;20:230-40.
- Bruce DL. Effect of halothane anaesthesia on experimental *Salmonella* peritonitis in mice. J Surg Res 1967;7: 180-5.
- Wardley-Smith B, Nunn JF. The effect of halothane on bacterial division rate. Br J Anaesth 1970;42:89.
- Topley WW. The action of ether on certain microorganisms. Br Med J 1915;1:237-8.
- Wardley-Smith B, Nunn JF. The effect of halothane on bacterial growth rate. Br J Anaesth 1971;43:919-24.
- Asculai SS, Weis MT, Rancourt MW, Kupferberg AB. Inactivation of Herpes Simplex viruses by nonionic surfactants. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:686-90.
- Soukup J, Schäffler K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompadrt J. State of the art: Sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. J Crit Care 2009;24:535-44.
- Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. Anesthesiology 2009;110:673-80.
- Waterhouse HF. A report on the employment of ether in surgical therapeutics, with special reference to its use in septic peritonitis, pyogenic arthritis, and gunshot wounds. Br Med J 1915;1:233-7.
- Distaso A, Bowen TR. Auto-disinfection of wounds by the use of ether solutions. Br Med J 1917;1:259-61.
- Martínez-Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como analgésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. Heridas y Cicatrización 2011;6:46-9.
- Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. Heridas y Cicatrización 2013;1:16-9.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina J. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliat 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>

24. Gerónimo Pardo M, Martínez Monsalve A, Martínez Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Phlebologie* 2011;40:95-7.
25. Imbernón-Moya A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2015. doi: 10.1111/iwj.12474.
26. Rueda Martínez JL, Gerónimo Pardo M, Martínez Monsalve A, Martínez Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative wound superinfected by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and sensitive *Staphylococcus aureus* in an immuno-compromised patient. *Surg Infect* 2014;15:843-6.
27. Ferrara P, Domingo-Chiva E, Selva-Sevilla C, Campos-García J, Gerónimo-Pardo M. Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: a potential cost-saving alternative. *World Neurosurg* 2016;90:702.e1-5.
28. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, Young D, Lewis MC, Herrington C, et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 2000;85:305-307.
29. Levine S, Saltzman A. Fluorinated anesthetics differ in toxic effects on peritoneum and subjacent tissues. *J Appl Toxicol* 1998;18:79-81.

## Original

Laura Calle-Miguel  
Carlos Pérez-Méndez  
María Dolores Miguel-Martínez  
Emma Lombraña-Álvarez  
Elisa García-García  
Gonzalo Solís-Sánchez

# Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015)

Servicios de Pediatría y Microbiología. Área Sanitaria V del Principado de Asturias

## RESUMEN

**Introducción.** *Streptococcus pyogenes* es uno de los principales microorganismos causantes de infecciones bacterianas en la edad pediátrica. El objetivo es analizar la evolución de las tasas y fenotipos de resistencia de *S. pyogenes* en una población pediátrica en el Norte de España en los últimos 11 años.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de los aislamientos de *S. pyogenes* en muestras de pacientes pediátricos recogidas entre 2005 y 2015 en el Área Sanitaria V del Principado de Asturias (España). Se compararon las tasas de resistencia bacteriana entre los períodos 2005-2009 y 2010-2015 y se analizó la evolución de los fenotipos de los aislamientos resistentes.

**Resultados.** Se registraron 1.794 aislamientos (70% en el periodo 2005-2009). El 87,5% procedían de muestras de exudado faríngeo y el 0,2% de hemocultivos. Se observó una disminución de las tasas de resistencia a tetraciclina (8,8% a 4,3%, p=0,02), eritromicina (22% a 9,3%, p<0,01) y clindamicina (6% a 1,7%, p<0,01) entre los dos períodos de tiempo. La detección de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina con fenotipo MLS<sub>B</sub> fue disminuyendo de manera progresiva a lo largo del periodo de estudio.

**Conclusiones.** Se ha observado una importante disminución de las tasas de resistencia a eritromicina y clindamicina a lo largo del periodo de estudio y un cambio en la distribución de los fenotipos de los aislamientos resistentes.

**Palabras clave:** *Streptococcus pyogenes*, resistencia, eritromicina, fenotipo, pediatría.

## Resistance rates and phenotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* in a paediatric population in Northern Spain (2005-2015)

## ABSTRACT

**Background.** *Streptococcus pyogenes* is a significant cause of bacterial infections in children. The aim of the study is to analyse resistance rates and phenotypes of *S. pyogenes* isolates in a paediatric population in Northern Spain over the last 11 years.

**Methods.** Descriptive retrospective study of *S. pyogenes* isolates from paediatric patients between 2005 and 2015 in a region of Asturias (Spain). Resistance rates and changes in erythromycin resistance phenotypes in two time periods (2005-2009 and 2010-2015) were studied.

**Results.** A total of 1,794 *S. pyogenes* isolates were registered (70% from 2005 to 2009). 87.5% were obtained from pharyngeal swabs and 0.2% from blood cultures. Resistance rates to tetracycline (8.8% to 4.3%, p=0.02), erythromycin (22% to 9.3%, p<0.01) and clindamycin (6% to 1.7%, p<0.01) decreased between the two study periods. A reduction in erythromycin-resistant isolates with the MLS<sub>B</sub> phenotype was observed.

**Conclusions.** A decrease in *S. pyogenes* resistance rates to erythromycin and clindamycin and a change in the erythromycin resistance phenotype were observed along the study period.

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes*, resistance, erythromycin, phenotype, paediatrics.

Correspondencia:  
Laura Calle-Miguel  
Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñas  
6º planta Impar  
C/ Los Prados, 395, CP 33394 Gijón, Asturias  
E-mail: lcallemiguel@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pyogenes* es el principal agente etiológico bacteriano de la faringoamigdalitis aguda; también puede causar infecciones de piel y tejidos blandos y, menos frecuentemente, infecciones invasivas graves. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna cepa de *S. pyogenes* con resistencia o sensibilidad disminuida a penicilina. Los macrólidos y las lincosamidas constituyen una alternativa en pacientes alérgicos, con tasas de resistencia variables<sup>1-4</sup>.

Existen diversos fenotipos de resistencia a macrólidos en *S. pyogenes*: 1) fenotipo M, determinado por un sistema de expulsión activa del antibiótico, codificado habitualmente por el gen *mef(A)*, que confiere una resistencia selectiva a los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 átomos ni a las lincosamidas; 2) fenotipo MLS<sub>B</sub>, determinado por la producción de metilasas que modifican el sitio de unión al antibiótico; está producida por el gen *ermB* (condiciona generalmente una resistencia constitutiva y de alto nivel a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B; fenotipo c-MLS<sub>B</sub>) o por el gen *ermA subclase TR* (determina habitualmente el fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible o i-MLS<sub>B</sub>, en el que los macrólidos inducen una resistencia al resto de antibióticos del grupo MLS<sub>B</sub>)<sup>1,3-5</sup>.

Se han comunicado tasas de resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos muy variables en el mundo. En España, la primera descripción de un aislamiento resistente a la eritromicina tuvo lugar a finales de la década de 1980<sup>5</sup>. Las últimas guías españolas apuntan a aproximadamente un 25% de resistencias a los macrólidos de 14 y 15 átomos<sup>6</sup> y entre 2-8% a los de 16 átomos<sup>7</sup>.

Es importante conocer la sensibilidad y los mecanismos de resistencia prevalentes de *S. pyogenes* en cada área y su repercusión en la actividad de los macrólidos. El objetivo de este estudio es analizar la evolución de las tasas de resistencia de *S. pyogenes* y de los fenotipos de resistencia en la población pediátrica de un Área Sanitaria del Principado de Asturias en los últimos 11 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El ámbito de estudio es el Área Sanitaria V del Principado de Asturias, que atiende a una población de 301.255 habitantes, de los cuales 31.586 pertenecen a la edad pediátrica (datos del 2014)<sup>8</sup>. Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo a partir del análisis de los aislamientos de *S. pyogenes* en muestras de pacientes pediátricos (0-13 años) registrados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Cabueñas (único hospital público del área con laboratorio de Microbiología) entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2015.

La identificación bacteriana se realizó mediante la determinación de la sensibilidad a bacitracina 0,04 unidades (BBL™Taxo™Discs, BD, New Jersey, USA) y trimetoprim-sulfametoazol en los aislamientos de estreptococos β-hemolíticos. Los resistentes a bacitracina se confirmaron mediante la determinación del serogrupo A (Pastorex Strep Kits®, BIO-RAD,

California, USA) y con la identificación fenotípica a través del sistema Api® 20 STREP (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). La determinación de la sensibilidad antibiótica se realizó por el método de difusión con discos. Se estudiaron los siguientes antibióticos: penicilina, tetraciclina, eritromicina y clindamicina. La interpretación de los resultados se realizó según los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>9</sup>. Como medio de cultivo se utilizó agar Müller-Hinton suplementado con el 5% de sangre de cordero y la incubación se realizó a 35-37°C durante 20-24 h en atmósfera aerobia con 5% de CO<sub>2</sub>. La caracterización fenotípica de los aislamientos resistentes a eritromicina se hizo mediante la técnica del doble disco descrita por Seppälä<sup>10</sup>.

Se incluyó un aislamiento por paciente y año. Se consideró infección invasiva el aislamiento de *S. pyogenes* en sangre u otro medio estéril. Se excluyeron los valores intermedios de sensibilidad. Se dividió el tiempo de estudio en dos períodos (2005-2009 y 2010-2015).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 22.0. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de chi-cuadrado, considerando significativo un valor de p<0,05.

## RESULTADOS

Entre los años 2005 y 2015 se registraron en el Hospital de Cabueñas 1.954 aislamientos de *S. pyogenes* procedentes de la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias, de las que se excluyeron 160 (8,2%) duplicados. Se incluyeron en el estudio 1.794 aislamientos de *S. pyogenes* (1.256 en el periodo 2005-2009). El número de aislamientos en cada año del periodo de estudio puede observarse en la figura 1.

La edad media de los pacientes fue de 71,5 meses (IC 95% 1,2-141,9 meses) y la mediana se situó en 63 meses; un 50,2%

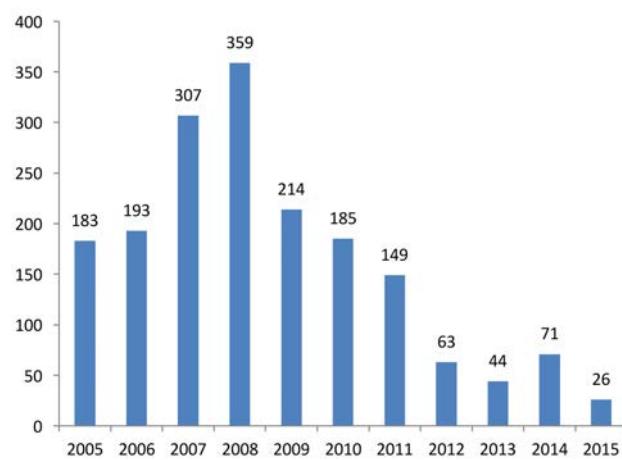
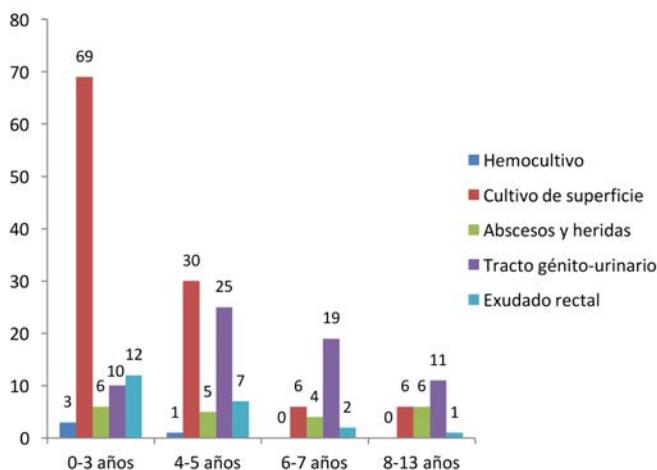
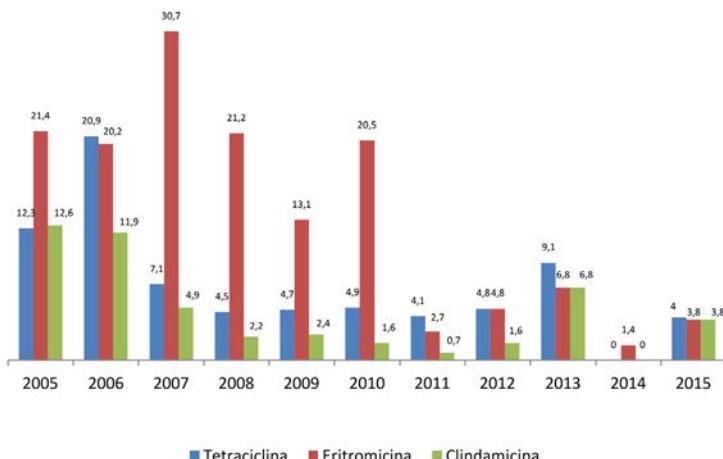


Figura 1 Número de aislamientos anuales de *S. pyogenes* en el periodo 2005-2015



**Figura 2** Distribución de tipos de muestras no faríngeas por grupos de edad



**Figura 3** Evolución anual de las tasas de resistencia (%) de *S. pyogenes*

fueron varones. La mayor parte de las muestras procedieron de Urgencias (46,6%) y de Atención Primaria (46,5%). Un total de 1.570 (87,5%) fueron aisladas en exudados faríngeos y sólo cuatro (0,2%) en hemocultivos, tres de ellos en pacientes de 0-3 años (figura 2).

Se estudió la resistencia de *S. pyogenes* a penicilina en 1.789 muestras (ninguna resistente), a tetraciclina en 1.769 (7,5% resistentes), a eritromicina en 1.792 (18,2% resistentes) y a clindamicina en 1.788 (4,7% resistentes). La figura 3 muestra la evolución de las tasas de resistencia de *S. pyogenes* a lo largo del periodo de estudio. Se observa un descenso significativo de la resistencia media de *S. pyogenes* a tetraciclina (8,8% a 4,3%,  $p=0,02$ ), eritromicina (22% a 9,3%,  $p<0,01$ ) y clindamicina (6% a 1,7%,  $p<0,01$  entre los dos periodos estudiados). Los cuatro aislamientos de *S. pyogenes* en hemocultivos fueron sensibles a todos los antibióticos.

La distribución de los fenotipos de los 326 aislamientos resistentes a eritromicina fue: 243 (87,5%) con fenotipo M y 83 (25,5%) con fenotipo MLS<sub>B</sub> (60 c-MLS<sub>B</sub>, 16 i-MLS<sub>B</sub>; en 7 se desconoce el patrón de inducción). A lo largo del periodo de estudio se han observado cambios en la distribución de los fenotipos de resistencia a macrólidos, como puede observarse en la tabla 1.

Sesenta y tres aislamientos (3,5%) presentaron resistencia a tetraciclina y eritromicina (4,6% en el periodo 2005-2009; 1,1% en el periodo 2010-2015,  $p<0,001$ ). De ellas, cuatro correspondían al fenotipo M y el resto al fenotipo MLS<sub>B</sub> (43 c-MLS<sub>B</sub>, 13 i-MLS<sub>B</sub>). No se observaron diferencias significativas en las tasas de resistencia y el fenotipo de resistencia en función de los grupos de edad, la procedencia del paciente y el tipo de muestra (faríngea/no faríngea).

## DISCUSIÓN

El 70% de los aislamientos de *S. pyogenes* en los pacientes pediátricos del Área Sanitaria V del Principado de Asturias se recogieron en el primer periodo de tiempo (2005-2009). La disminución del número de cultivos solicitados se explica por la extensión del uso del test de diagnóstico rápido (TDR) de estreptococo en los últimos años para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptococicas. Tamayo et al. justifican un descenso del 44% en el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptococicas por cultivo microbiológico en los últimos años por la utilización de los TDR<sup>11</sup>. A pesar de que los TDR estreptococicos tienen una especificidad muy alta (92-99%) y una sensibilidad en torno al 80-87%<sup>12,13</sup>, el patrón oro para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptococicas continúa siendo el cultivo microbiológico<sup>14</sup>.

El 87,5% de los aislamientos proceden de exudados faríngeos. Cifras en torno al 80% se describen en otros estudios de ámbito nacional sobre la población pediátrica y adulta<sup>4,11,15,16</sup>. En un estudio multicéntrico realizado entre quince países europeos hallan porcentajes del 64-67% de exudados faríngeos y 4-6% de hemocultivos u otros sitios estériles entre los aislamientos de *S. pyogenes*<sup>17</sup>. Desde los años 80, se describe una reemergencia de las infecciones invasivas por *S. pyogenes*<sup>18</sup>. A lo largo de los 11 años de nuestro estudio se aislaron cuatro (0,2%) aislamientos en hemocultivos (ninguna en otro sitio estéril), lo que supone una incidencia de 1,15 casos de infecciones estreptococicas invasivas/100.000 niños/año, cifra inferior a la hallada por Montes et al (3,1 casos/100.000 pacientes/año) en la población pediátrica de Guipúzcoa y Barcelona<sup>18</sup>.

Un promedio de 7,5% de los aislamientos fueron resistentes a tetraciclina (máximo de 20,9% en 2006 y mínimos de 0%

Tabla 1		Aislamientos anuales de <i>S. pyogenes</i> , resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.								
Año	Número de cepas	Aislamientos resistentes a eritromicina		Fenotipos de aislamientos resistentes a eritromicina						
		n	%	n	%	n	%	i- MLS <sub>B</sub>	n	%
2005	183	39	21,4	18	46,2	16	41,0	4	10,3	
2006	193	39	20,2	16	41,0	18	46,2	5	12,8	
2007	307	94	30,7	78	83,0	12	12,8	2	2,1	
2008	359	76	21,2	68	89,5	6	7,9	1	1,3	
2009	214	28	13,1	22	78,6	5	17,9	1	3,6	
2010	185	38	20,5	36	92,3	1	2,6	2	5,1	
2011	149	4	2,7	3	75,0	1	25,0	0	0,0	
2012	63	3	4,8	2	66,7	1	33,3	0	0,0	
2013	44	3	6,8	0	0,0	0	0	1	33,0	
2014	71	1	1,4	1	100	0	0	0	0,0	
2015	26	1	3,8	0	0,0	0	0	0	0,0	

en 2014 y 4% en 2015). Cifras similares y fluctuantes entre 3,5% y 25,4% han sido descritas en estudios españoles<sup>16,18,19</sup>. Sin embargo, Ardanuy et al. observaron tasas del 42,2%<sup>20</sup>.

Desde la descripción de las primeras cepas resistentes a la eritromicina se han comunicado tasas de resistencias muy variables en el mundo. En la tabla 2 se comparan las tasas de resistencia a eritromicina y la distribución de los fenotipos hallados en diversos estudios españoles en los últimos 25 años. Se observa un aumento progresivo de las resistencias de *S. pyogenes* a macrólidos desde 1990, llegando a superar el 40% a principios de la primera década del siglo XXI, a expensas de un aumento del fenotipo MLS<sub>B</sub><sup>21,16,22</sup>. Hemos observado una situación similar en el Principado de Asturias en los años 2005 y 2006 (56,5% de aislados con fenotipo MLS<sub>B</sub>). Se describe desde entonces en España un descenso progresivo de la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina hasta el momento actual, alcanzando cifras inferiores al 10%<sup>16,21</sup>. En nuestra población, se mantuvo una tasa de resistencia alta durante toda la década, alcanzando cifras máximas entre los años 2007-2010 (30,7% en 2007), con un claro predominio del fenotipo M. Las tasas de resistencia durante los últimos cinco años del estudio fueron bajas, con una distribución equitativa de los fenotipos.

A escala mundial, estudios realizados en la última década han comunicado resultados muy dispares. Se encuentran tasas de resistencias en Grecia del 42% (54% fenotipo M)<sup>23</sup>, en los Países Bajos 0%, en Noruega 1,2%, en Alemania 7,1%, en Francia 14,9%<sup>17</sup>, en Italia 10,7% (92% fenotipo M)<sup>24</sup>, en países del Este de Europa 16% (25% fenotipo M)<sup>25</sup>, en Brasil 15% (todas fenotipo MLS<sub>B</sub>)<sup>26</sup>, en Líbano 23% (82,9% fenotipo M)<sup>27</sup> o 58,1% en Japón<sup>28</sup>.

Seppälä et al observaron en Finlandia una contención en la resistencia de *S. pyogenes* tras la implantación de políticas estrictas en el control del uso de antibióticos<sup>29</sup>. Diversos autores han observado posteriormente una relación entre ambos factores<sup>17,21,28,30,31</sup>. Las fluctuaciones de los niveles de resistencia pueden ser explicadas por las variaciones de los clones circulantes<sup>11,16,19,20,22</sup>, situación que puede verse favorecida por la presión que ejerce el uso de antibióticos en una determinada zona<sup>5,21,24,25</sup>.

No se encontraron diferencias entre la edad de los pacientes y las tasas de resistencias de *S. pyogenes*, situación descrita por otros autores en el ámbito nacional<sup>15,20</sup>, si bien Montes et al. describen niveles de resistencias más altos en pacientes adultos<sup>16</sup>.

El 3,5% de los aislamientos presentaron resistencia a eritromicina y tetraciclina (93,7% portadoras del fenotipo MLS<sub>B</sub>), con una diferencia significativa entre los dos períodos de estudio. Rivera et al. describen en Barcelona un 11,9% de co-resistencias (100% fenotipo MLS<sub>B</sub>)<sup>19</sup>, mientras que Montes et al. un 1,7% en Guipúzcoa<sup>16</sup>.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, no se determinó la incidencia real de las infecciones por *S. pyogenes*, sino sólo de las confirmadas por cultivo. El TDR estreptocócico es de gran ayuda para el diagnóstico *in situ* de la faringoamigdalitis bacteriana, pero ha ocasionado una disminución importante del número de cultivos solicitados, lo que puede condicionar la validez de los resultados del estudio. Los cambios epidemiológicos descritos plantean la necesidad de aumentar la recogida de muestras para cultivo microbiológico, con el fin de conocer con mayor precisión la evolución de la sensibilidad antibiótica y reducir así la posibilidad de fracaso terapéutico. No se realizaron estudios de caracterización genotípica. A día de hoy han sido descritos más de 200 genotipos *emm*. La distribución de los tipos *emm* varía cada año y algunos se comportan en picos epidémicos con importantes variaciones cada 4-5 años<sup>11</sup>. Algunos autores no han podido demostrar correlación entre el genotipo *emm* y la producción de resistencias a eritromicina<sup>16</sup>. Tampoco se llevó a cabo una detección de genes de resistencia. Se ha observado que no hay relación universal entre la caracterización genética y el fenotipo demostrado en el antibiograma<sup>19,20,22,24</sup>. Mediante el presente estudio queremos destacar los cambios evolutivos de la resistencia y fenotipos de *S. pyogenes* hallados por lectura interpretada del antibiograma, considerando que este tipo de estudios tienen mayor relevancia en la práctica clínica diaria del pediatra. Es importante conocer el consumo de antibióticos en la edad pediátrica de nuestro Área Sanitaria, como posible factor relacionado con la extensión de las resistencias.

La enorme variabilidad temporal y geográfica en la distri-

**Tabla 2 Comparación de tasas de resistencias de *S. pyogenes* y fenotipos de resistencia en estudios españoles**

Periodo de estudio	Lugar de estudio	Número de cepas	Tipo de pacientes	Tipo de muestra	Tasa de resistencia a eritromicina	% fenotipo M*	c-MLS <sub>B</sub> / i-MLS <sub>B</sub> *	Ref
1993-2008	Barcelona	541	A	Todos los aislamientos	18,3% 1993-1994: 0% 2003-2004: 35,7% 2007-2008: 7,1%	37,4%	40,4% / 2,2%	Ardanuy et al <sup>20</sup>
1996-2003	Barcelona	480	P	Todos los aislamientos	29,8% 1996-2001: 27,4% 2002-2003: 35,8%	72,7% 1996-2001: 89,4% 2002-2003: 40,8%	23,1% / 4,2% 1996-2001: 9,6% / 1,1% 2002-2003: 49% / 10,2%	Gené et al <sup>22</sup>
1998	Multicéntrico nacional	486	P + A	Todos los aislamientos	23,5%	95,6%	3,5% / 0,9%	Alós et al <sup>15</sup>
1998-2009	Guipúzcoa y Barcelona	243	P + A	Infecciones invasivas	17,0% Máx 2002: 44,4% Min 2009: 7,7%	50%	-	Montes et al <sup>18</sup>
1999-2003	Barcelona	126	P + A	Infecciones invasivas	27,8% Mín 1999: 16,6% Máx 2003: 38,8%	48,6%	42,8% / 8,6%	Rivera et al <sup>19</sup>
1999-2005	Guipúzcoa y Madrid	17.232	P + A	Todos los aislamientos	21,3% Máx 2003: 28,9%	1999: 85% 2004-2005: 50%	-	Pérez-Trallero et al <sup>21</sup>
2000	Palencia	117	P + A	Todos los aislamientos	39,3%	98,8%		Álvarez et al <sup>4</sup>
2001		105			41,0%	94,3%	1,2% / 0%	
2005-2012	Guipúzcoa	12.346	P + A	Todos los aislamientos	7% Máx 2006: 11,7% Min 2012: 2,8%	58,9%	38,6% / 2,5%	Montes et al <sup>16</sup>
2005-2015	Principado de Asturias	1.794	P	Todos los aislamientos	18,2% 2005-2009: 22% 2010-2015: 9,3%	74,6% 2005-2009: 73,2% 2010-2015: 82,4%	18,3% / 4,9% 2005-2009: 20,7% / 4,7% 2010-2015: 5,9% / 5,9%	

A: población adulta; P: población pediátrica; Ref: referencia bibliográfica; \*: sobre el total de las cepas resistentes a eritromicina

bución de cepas de *S. pyogenes* resistente a macrólidos justifica la realización de estudios similares para conocer la dinámica poblacional de este microorganismo y adaptar las recomendaciones terapéuticas a la situación de cada zona.

## 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

- Aracil B, Alós JL. *Streptococcus pyogenes* resistente a los macrólidos.

dos. Control de calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, SEIMC.[Acceso 6 de Abril de 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/fenotom.pdf>

- American Academy of Pediatrics. [Group A Streptococcal Infections]. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 616-28.
- Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2010; 28: 541-53.
- Álvarez E, García MA. Resistencia a antimicrobianos en *Streptococcus pyogenes* en el área de salud de Palencia. *Bol Pediat*. 2002; 42: 141-2.
- Muñoz JL, García-Sáenz JA, Alonso MA, Gutiérrez MN, García-Rodríguez JA. Resistencia a los macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11: 196-204.
- Streptococcus pyogenes* (betahemolítico del grupo A de colonia

- grande). In: Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F, editores. Guía de terapéutica antimicrobiana 2014. Barcelona: Antares; 2014. p.422-3.
7. Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica. Enferm Infect Microbiol Clin. 2010; 28: 310-20.
  8. Memoria 2014 Servicio de Salud del Principado de Asturias. [Acceso 12 Abril 2016]. Disponible en <https://www.asturias.es/portal/site/astursalud>.
  9. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
  10. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. J Antimicrob Chemother. 1993; 32: 885-91.
  11. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* emm-types in Northern Spain; population dynamics over a 7-year period. J Infect 2014; 68: 50-57.
  12. Esparza MJ, García C. ¿Qué utilidad tiene el test rápido de detección del estreptococo en la consulta de Pediatría? Evid Pediatr. 2016; 12: 3.
  13. Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 391-402.
  14. Piñeiro R, Hijano F, Álvez F, Fernández A, Silva JC, Pérez C et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. An Pediatr (Barc). 2011; 75: 342.e1-342.e13.
  15. Alós JL, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL and the Spanish group for the study of infection in the primary health care setting. High prevalence of erythromycin-resistant and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study performed in 1998 in Spain. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 605-9.
  16. Montes M, Tamayo E, Mojica C, García-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012 J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1474-82.
  17. Richter SS, Heilmann K, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, García-de-Lomas J et al. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. J Antimicrob Chemother. 2008; 61: 603-11.
  18. Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domenech A, Liñares J, Pérez-Trallero E. Epidemiological and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates causing invasive disease in Spain (1999-2009): comparison with non-invasive isolates. Eur J Microbiol Infect Dis. 2011; 30: 1295-302.
  19. Rivera A, Rebolledo M, Miró E, Mateo M, Navarro F, Gurgui M, et al. Superantigen gene profile, emm type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain. J Med Microbiol 2006; 55: 1115-23.
  20. Ardanuy C, Domenech A, Rojo D, Calatayud L, Tubau F, Ayats J, et al. Molecular characterization of macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pyogenes* isolated from adult patients in Barcelona, Spain (1993-2008). J Antimicrob Chemother 2010; 65: 634-43.
  21. Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, García-Arenzana JM, Marimón JM. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLS<sub>B</sub> phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1228-33.
  22. Gené A, Ardanuy C, Palacín E, García-García JJ. Aumento de la resistencia a macrólidos mediada por metilasas en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona. Enferm Infect Microbiol Clin 2006; 24: 26-8.
  23. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F, Doit C, Katapodis G, Bingen E, et al. High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 863-8.
  24. Olivieri R, Morandi M, Zanchi A, Tordini G, Pozzi G, De Luca A, et al. Evolution of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* over 14 years in an area of central Italy. J Med Microbiol. 2015; 64: 1186-95.
  25. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, Rodríguez-Cerrato V et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 64: 52-56.
  26. Arêas GP, Schuab R, Neves F, Barros R. Antimicrobial susceptibility patterns, emm-type distribution and genetic diversity of *Streptococcus pyogenes* recovered in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 109: 935-9.
  27. Karaky NM, Araj GF, Tokajian ST. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* group A isolates from a tertiary hospital in Lebanon. J Med Microbiol. 2014; 63: 1197-204.
  28. Wajima T, Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Sunaoshi K, Sugita K et al. Prevalence of macrolide resistance among group A Streptococci isolated from pharyngotonsillitis. Microb Drug Resist 2014; 20: 431-35.
  29. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A Streptococci in Finland. N Engl J Med. 1997; 337: 441-6.
  30. Sakata H. The change of macrolide resistance rates in group A *Streptococcus* isolates from children between 2002 and 2013 in Asahikawa city. J Infect Chemother. 2015; 21: 398-401.
  31. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. Enferm Infect Microbiol Clin. 2009; 27: 153-59.

Álvaro Anula-Morales<sup>1,2</sup>  
Bárbara Martín-Giner<sup>3</sup>  
Michele Hernández-Cabrera<sup>1,4</sup>  
Cristina Carranza-Rodríguez<sup>1,4</sup>  
Elena Pisos-Álamo<sup>1,4</sup>  
Nieves Jaén-Sánchez<sup>1,4</sup>  
José-Luis Pérez-Arellano<sup>1,4</sup>

# Síndromes no febriles en el viajero que regresa de regiones tropicales atendidos en una unidad monográfica

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna HUIGC. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>2</sup>MIR Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias. HUIGC. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

## RESUMEN

**Introducción.** El objetivo fue analizar los síndromes no asociados a fiebre en pacientes que regresan de regiones tropicales, atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical (UEIMT) de nuestro centro. El conocimiento de estas enfermedades persigue realizar un diagnóstico precoz y, así, evitar la emergencia y diseminación de enfermedades importadas, así como establecer actividades preventivas adecuadas.

**Métodos.** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, seleccionando de la cohorte de viajeros atendidos en la UEIMT entre 1998 y 2013 aquéllos que consultaban al regreso y sin fiebre ( $n = 281$ ). Se analizaron las características demográficas relativas al viaje, así como motivos de consulta y el diagnóstico final.

**Resultados.** Se incluyeron 281 viajeros sin fiebre al regreso. Sólo un 39% de ellos había consultado antes del viaje. Las regiones más visitadas fueron Latinoamérica (38,8%), África (37,8%) y Asia (13,6%). Un 15% de los sujetos estaba asintomático o consultaba por problemas no infecciosos. Del resto, la mayoría presentaba un proceso digestivo (46%) o cutáneo (34%). El principal cuadro digestivo fue la diarrea, alcanzándose un diagnóstico microbiológico en casi la mitad de los casos. Con respecto a los síndromes cutáneos, lo más frecuente fueron las picaduras de artrópodos (31%) y diversas piodermitis (20%).

**Conclusiones.** Aproximadamente el 10% de las consultas de viajeros se debe a problemas al regreso, en la mitad de los casos sin fiebre. La mayoría presenta enfermedades infecciosas, fundamentalmente digestivas o cutáneas. La eosinofilia es

el tercer motivo de consulta y las infecciones de transmisión sexual son excepcionales en nuestra serie. Es necesario insistir en actividades preventivas.

**PALABRAS CLAVE:** Viajes internacionales, Diarrea infecciosa, Medicina tropical, Enfermedades importadas.

**Non-febrile syndromes in the traveler returning from tropical regions admitted in a monographic unit**

## ABSTRACT

**Background.** The aim was to analyse those syndromes without fever in travellers who return from tropical regions evaluated at our Department of Infectology and Tropical Medicine. Clarifying these conditions intends to reach earlier diagnoses and, perhaps, to avoid the emergence and spread of imported diseases, as well as to establish appropriate preventive measures.

**Methods.** An observational descriptive transversal study was performed, selecting those patients who returned from tropical regions without fever ( $n = 281$ ), amongst all travellers evaluated in our department between 1998 and 2013. We analysed demographic features, information related to the trip, as well as the presenting complaints and the diagnoses.

**Results.** A total of 281 international travellers presenting without fever were analysed. Only 39% had received health counsel prior to travelling. The most visited regions were Latin America (38.8%), Africa (37.8%) and Asia (13.6%). 15% of patients were asymptomatic or suffered from non-infectious conditions. Among the rest, most had either gastrointestinal (46%) or cutaneous (34%) syndromes. The main gastrointestinal condition was diarrhoea, with a microbiological diagnosis reached in almost 50% of cases. Regarding cutaneous syndromes, arthropods bites (31%) and different bacterial lesions (20%) were most common.

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

**Conclusions.** Approximately 10% of patients in Travel Medicine are international travellers returning from tropical regions, half of them with no fever. Most are diagnosed with infectious diseases, mainly gastrointestinal or cutaneous syndromes. Eosinophilia is the third problem in frequency among this group of patients, and sexually transmitted infections are rare in our cohort. It is important to emphasize in preventive activities.

**KEY WORDS:** international travel, infectious diarrhea, tropical medicine, imported diseases.

## INTRODUCCIÓN

El número de viajes internacionales ha continuado creciendo en la última década, a un ritmo incluso mayor que en períodos previos. Según la Organización Mundial del Turismo se estimaron unos 990 millones de llegadas internacionales en 2011 en todo el mundo. Asimismo, en los últimos años se viene produciendo un cambio cualitativo en los destinos, relacionado con nuevas formas de turismo, con la cooperación y con los movimientos migratorios y sus fenómenos asociados, como el VFR (del inglés *Visiting Friends and Relatives*, el regreso a países de origen para visitar a familiares y amigos).

Estos cambios sociales también impactan en el ámbito de la salud, ya que el riesgo de enfermar durante un viaje internacional depende de múltiples factores, entre ellos la edad, el estado de salud previo, las regiones visitadas, la duración del viaje o las actividades realizadas durante el mismo<sup>1-3</sup>. Los países en vías de desarrollo, en especial los localizados en áreas templadas del planeta, presentan enfermedades que en nuestro medio están erradicadas o son muy infrecuentes. Cuando estas enfermedades, llamadas "tropicales", se desarrollan en países de nuestro entorno, las denominamos enfermedades importadas<sup>4</sup> y siempre deben ser contempladas en el diagnóstico diferencial de cualquier cuadro clínico presente al regreso de dichas regiones.

La presencia de enfermedades relacionadas con los viajes es muy frecuente, pero en la mayoría de los casos se trata de procesos leves o autolimitados, por lo que no conllevan atención sanitaria. Se estima que en torno al 10% de los viajeros que regresan acude al médico por presentar un problema de salud<sup>5,6</sup>. De forma global, estos problemas pueden dividirse en dos grandes grupos: los síndromes febres y aquellos que cursan sin este signo. En general, los síndromes febres son más alarmantes y, a menudo, son estudiados en un centro hospitalario, teniendo en cuenta la elevada frecuencia de la malaria y su potencial gravedad. Sin embargo, los síndromes que cursan sin fiebre son más frecuentemente evaluados en Atención Primaria, al menos inicialmente.

En este trabajo nos centraremos en el análisis de las enfermedades importadas excluyendo el síndrome febril. Evaluaremos, por tanto, otros síndromes (digestivos, cutáneos, etc.) a través de los cuales se manifiestan enfermedades importadas, también comunes en la población autóctona pero de vital importancia a la hora de orientar el diagnóstico en el paciente

que regresa de una región tropical. Conocer en detalle la distribución, características clínicas y causas de estos cuadros tiene como fin poder realizar un diagnóstico más precoz, mejorando así la atención clínica a los pacientes. Además, podría permitir evitar la emergencia y la diseminación de algunas enfermedades importadas, así como establecer unas actividades preventivas adecuadas a los riesgos de cada viajero. Así, se pretende describir las características epidemiológicas de los viajeros, evaluar si se había realizado una adecuada consulta pre-viaje, estudiar la distribución geográfica y temporal de los desplazamientos, describir las principales manifestaciones clínicas de cada síndrome, evaluar el número de casos en los que se llegó a un diagnóstico microbiológico y clasificar los casos según su etiología.

## MÉTODOS

**Características del estudio y criterios de inclusión y exclusión.** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. La población de estudio estuvo constituida por aquellos pacientes con historia de viaje internacional que acudieron a la Consulta del Viajero de la UEIMT del Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria por cualquier síndrome no febril, durante el periodo comprendido entre el 1 de junio del 1998 y el 31 de diciembre de 2013 (n = 281). El criterio de exclusión fue la presencia de síndrome febril.

**Muestra.** La muestra inicial incluía 9.827 personas. De ellas, 1.873 eran inmigrantes, no incluidos en este trabajo; 6.783 eran viajeros que se disponían a realizar un viaje internacional y 611 eran viajeros que acudieron a la consulta al regreso de su viaje. De estos 611 valorados al regreso, se excluyeron 83 casos por registros erróneos, extravío de la historia clínica o imposibilidad de acceso a la misma. Entre los 528 restantes, 247 acudieron a consulta en presencia de fiebre (temperatura axilar superior a 38°C) y 281 por problemas no asociados a síndrome febril, que constituyeron la muestra definitiva de este trabajo.

**Variables.** Se analizaron las siguientes variables: por una parte, datos demográficos básicos (edad y sexo). En segundo lugar, el tipo de viaje (turismo, VFR, laboral, cooperación, residencia habitual u otros), su duración en días, la época del año en que se realizó y la región de exposición (agrupando para ello los países en 8 regiones: África Subsahariana, África del Norte, América Central-Caribe, América del Sur, América del Norte, Asia, Europa y Oceanía)<sup>7</sup>. Por otra parte, se estimó el nivel de riesgo del viaje, considerándolo de alto riesgo si existían recorridos fuera de rutas turísticas, actividades de riesgo (como mochileros o cazadores) o viajes de larga estancia en contacto estrecho con la población local (como es el caso de cooperantes y misioneros). Se analizó también si había historia de una consulta pre-viaje, incluyendo si se indicó vacunación o quimioprofilaxis anti-malárica. Respecto a los motivos de consulta, se agruparon según la definición de síndromes pre-establecidos (tubo digestivo, cutáneo, hepático, eosinofilia sin diagnóstico, genitourinario, respiratorio, osteoarticular o del sistema nervioso) o "estudio de revisión" en aquéllos que es-

taban asintomáticos en el momento de la consulta<sup>3,8</sup>. Los diagnósticos finales se basaron en un código común pre establecido similar al utilizado por la red internacional GeoSentinel<sup>12</sup>. Se analizó también la detección del microorganismo responsable. Toda la información se recogió en una base de datos, a partir de un formulario estándar preestablecido para la consulta del viajero.

**Análisis.** El análisis cuantitativo de los datos se ha estructurado en dos bloques. Se ha realizado un análisis univariado resumiendo las variables cualitativas mediante porcentajes y las cuantitativas a través del cálculo de medidas de tendencia central, de dispersión y rangos.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 281 viajeros internacionales que consultaban sin fiebre al regreso, con una media de edad de 37 años (moda 33 años, mediana 47 años); de los cuales un 55% eran varones. La duración media del viaje fue de 38 días, aunque con una distribución de aspecto bimodal que se puede observar en la figura 1. Respecto a la época del año en la que se realizó el viaje, el verano ocupa el primer lugar (25,9%), seguido del otoño (11,6%), el invierno (8,1%) y la primavera (7,1%). Un 17,7 % de los casos corresponde a estancias prolongadas y en un 26,2% no se registró la época.

La distribución de los viajeros según el tipo de viaje se muestra en la figura 2. Los motivos de viaje más destacados fueron el turismo convencional (107 casos; 36,5%), los viajes laborales (52 casos; 17,7%), la cooperación (31 casos; 10,5%) y VFR (22 casos; 7,5%). Hubo 3 viajes deportivos (1%), 18 casos que regresaban de otro país de residencia (6,14%) y 6 pacientes eran extranjeros que precisaron una valoración puntual (2%). Globalmente, un 68% de los viajes (193) se consideró de alto riesgo.

La distribución de las regiones visitadas, en orden descendente de frecuencia, fue la siguiente: Latinoamérica (38,8%), seguida de África (37,8%) y Asia (13,6%). Respecto a países concretos, se registraron un total de 53 países visitados, siendo los más frecuentes de la serie Guinea Ecuatorial (frecuencia 25; 8,5%), India (frecuencia 22; 7,5%), México (frecuencia 19; 6,4%) y Senegal (frecuencia 16; 5,4%). Cada uno de los demás países registrados fue visitado en menos de un 5% del total de viajes. Un 24% de los pacientes había visitado más de un país.

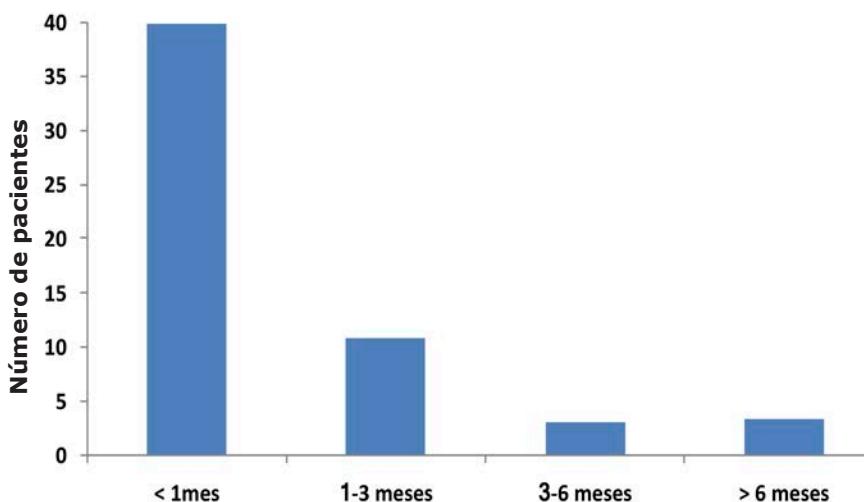


Figura 1 | Duración del viaje.

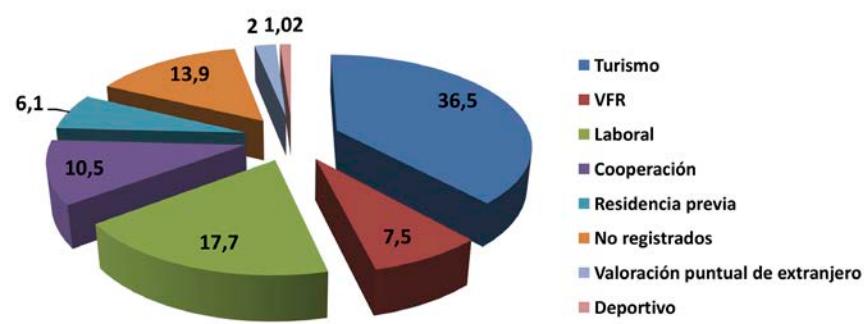


Figura 2 | Tipo de viaje.

VFR= visita a amigos y familiares

De todos los viajeros, un 39% había recibido consejo sanitario previo al viaje y un 17,4% tomó profilaxis anti-malárica durante el mismo. En la figura 3 se indica la relación entre el tipo de viaje y la existencia o ausencia de una consulta previa al mismo, siendo los cooperantes y los VFR los que con más frecuencia consultaron antes de viajar (38,7% y 22,7% respectivamente).

Respecto a los motivos de consulta, un porcentaje considerable de los pacientes (15%) estaba asintomático o consultaba por problemas no infecciosos. Los 28 viajeros asintomáticos consultaban fundamentalmente por dos razones: viajes a múltiples áreas de riesgo (19 de ellos) o antecedentes de un diagnóstico previo de infecciones adquiridas durante viajes internacionales (9 casos), principalmente malaria o rickettsiosis. Por otro lado, 14 pacientes presentaron problemas no relacionados con infecciones: 5 pacientes consultaron por astenia posterior al viaje y 9 por problemas no infecciosos (tales como tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, glioma cerebral o sarcoma epitelioide).

El resto de los pacientes presentaron diferentes síndromes, cuya distribución se puede observar en la figura 4. Prácticamente la mitad presentó afectación del tubo digestivo: 98 de ellos con diarrea aguda o crónica, 8 con dolor abdominal, 2 con eliminación de vermes, 2 con prurito anal y 1 con odinofagia. En aproximadamente la mitad de los casos de diarrea (49) se llegó al diagnóstico microbiológico causal, que se muestra en la tabla 1. Entre los pacientes con dolor abdominal se diagnosticaron 2 casos de infección por *Helicobacter pylori* y 3 casos de helminosis (*Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichura* y *Taenia saginata*). Los dos casos de eliminación de vermes correspondieron a teniosis y los dos casos de prurito anal a infecciones por *Enterobius vermicularis*.

El segundo grupo sindrómico en frecuencia fueron las lesiones cutáneas (83 pacientes), correspondiendo la mayor parte de los casos a pápulas o pústulas (31 casos), seguidas de lesiones lineales (9 casos). Con menor frecuencia se presentaron úlceras (7), lesiones nodulares (7), celulitis o erisipelas (7), costras (6) y edema (5). Hubo menos de 5 casos de cada uno de los demás problemas cutáneos (prurito, eritema, mordeduras, habones o placas). En la mayor parte de los casos la etiología fue infecciosa, siendo los artrópodos el principal grupo de agentes biológicos causales (31%), lo que se relaciona con la forma clínica de presentación más frecuente (picaduras). En dicho grupo destacaron 6 casos de *Sarcoptes scabiei*. Por otra parte, las bacterias fueron responsables del 20% de las lesiones cutáneas, con un predominio esperable de Gram positivos, y los helmintos causaron el 3,5% de las lesiones, destacando 8 casos de *Ancylostoma caninum* o *braziliensis*. Hongos y protozoos causaron el 3% y el 2% de los síndromes cutáneos, respectivamente.

El tercer motivo de consulta en frecuencia fue la eosinofilia como dato analítico, que al regreso de un viaje sugiere una infección por helmintos o, más rara vez, ectoparásitos. Sin embargo, tras un estudio convencional, 17 pacientes presentaron eosinofilia sin que se alcanzase un diagnóstico definitivo.

Finalmente, un número menor de pacientes presentaron otros diagnósticos: 11 infecciones de las vías respiratorias al-

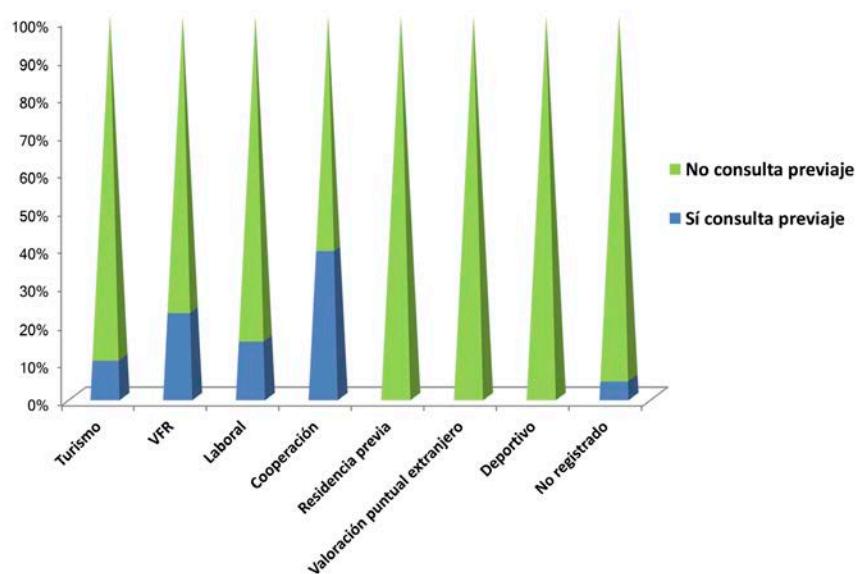


Figura 3 Relación entre el tipo de viaje y la existencia de una consulta médica previa.

VFR= visita a amigos y familiares

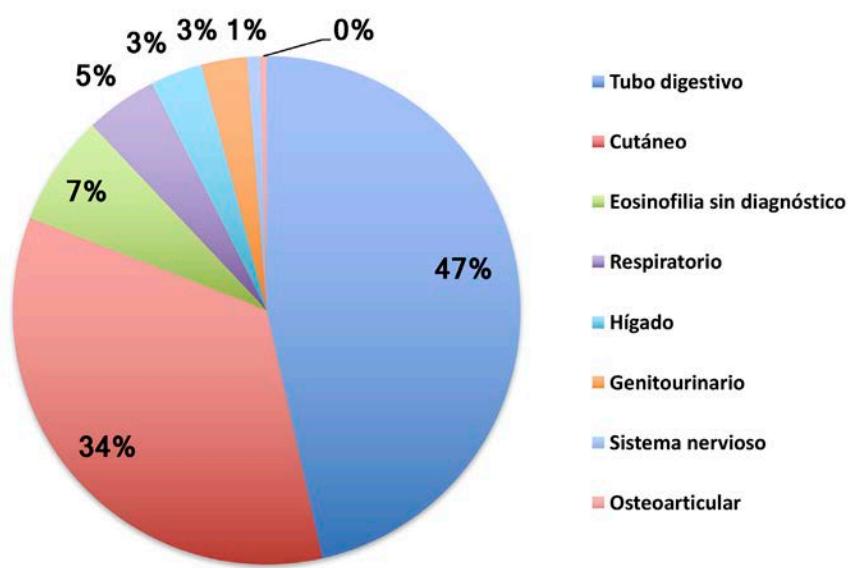


Figura 4 Distribución de los síndromes no asociados a fiebre.

tas, 8 infecciones hepáticas, 7 infecciones genitourinarias, 2 infecciones del sistema nervioso y una infección osteoarticular.

## DISCUSIÓN

En este estudio se describen las características de los viajeros

Tabla 1	Agentes causales de diarrea sin fiebre.
Microorganismo causal	Número de casos
Microsporidios	13
<i>Giardia intestinalis</i>	7
<i>Entamoeba histolytica</i>	6
<i>Blastocystis hominis</i>	4
<i>Salmonella enteritidis</i>	3
<i>Aeromonas</i> spp.	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	2
<i>Cryptosporidium</i> spp.	2
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigenica	2
<i>Shigella</i> spp.	2
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1
Rotavirus	1
<i>Schistosoma mansoni</i>	1
VIH	1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1

que, tras regresar de una estancia en otros países, consultaron por problemas distintos a un síndrome febril. Demográficamente, la edad media de los viajeros es similar a la descrita en otras series, aunque en nuestra cohorte existe una mayor proporción de varones, probablemente en relación con el predominio de viajes al continente africano<sup>10,11</sup>. También hay diferencias respecto a otros trabajos españoles en una mayor duración media del viaje, probablemente debida a la alta tasa de viajeros de alto riesgo (turismo no convencional, cooperación o viajes laborales de larga estancia)<sup>5,6,11</sup>. Llama la atención que globalmente sólo un 39% de los sujetos solicitaron una consulta previa al viaje, frente al 45%-70% de varios estudios nacionales<sup>5,11</sup>. Este hecho sugiere una baja percepción del riesgo por parte de los pacientes e indica la necesidad de potenciar las actividades preventivas a través de Atención Primaria o de servicios especializados.

El análisis de los resultados demuestra varios aspectos. En primer lugar, un número importante de viajeros consultan al regreso estando asintomáticos, siendo sus dos motivos de consulta fundamentales la estancia prolongada en áreas de riesgo o el diagnóstico previo de enfermedades importadas (sobre todo malaria o rickettsiosis). En estas personas no se llegó a ningún diagnóstico adicional, resultado similar al de otros estudios<sup>12</sup>. Un segundo grupo de viajeros presentaba problemas no infecciosos y con una relación variable con el viaje: un pequeño número consultaron por astenia prolongada y síntomas asociados, aunque no se llegó a ningún diagnóstico etiológico. En la revisión bibliográfica realizada, las principales causas de astenia en relación con los viajes son el *jet-lag*<sup>13</sup>, la infección por *Cyclospora cayetanensis*<sup>14</sup> y la hepatitis E<sup>15</sup>, que en nuestros casos se descartaron razonablemente. El resto de pacientes presentaron

enfermedades no infecciosas, en las que el antecedente de un viaje pudo motivar su consulta. Hay que destacar en este grupo dos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica no conocida previamente, un sarcoma epitelioide (remitido con sospecha de micobacteriosis) y un glioma de bajo grado (remitido con sospecha de neurocisticercosis).

Las principales infecciones sin fiebre asociadas a viajes internacionales son las que afectan al tubo digestivo y suponen prácticamente la mitad de este grupo. Este dato se observa también en las principales series internacionales que revisan las causas de enfermedad en el viajero que regresa<sup>16,17</sup>. La manifestación clínica gastrointestinal más frecuente es la diarrea (aguda o crónica) seguida, a distancia, del dolor abdominal, la eliminación de vermes y el prurito anal. Dentro de las diarreas, en nuestra serie predominan las causas protozoarias (34 pacientes), siendo los microsporidios, *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica* los principales agentes causales. Este dato concuerda con el hecho de que la mayoría de los pacientes con diarrea presentó un curso crónico, en el que la infección protozoaria (sobre todo por *G. intestinalis* y *E. histolytica*) constituye el grupo más frecuente<sup>18-20</sup>. Un aspecto peculiar en nuestra serie es la elevada prevalencia de infección por microsporidios, también encontrada en otras series europeas<sup>21</sup>. La afectación por helmintos, virus y bacterias clásicas es mucho menos frecuente. En lo que respecta al dolor abdominal, debemos señalar la importancia del estudio coproparasitario y de la evaluación de una posible infección por *Helicobacter pylori* en presencia de este síntoma. Por otro lado, la eliminación de vermes es prácticamente patognomónica de tenesmo y el prurito anal de oxiuriasis.

Las lesiones cutáneas constituyen el segundo grupo de procesos en frecuencia dentro de los síndromes no febres en viajeros<sup>22,23</sup>. Las lesiones elementales son muy diversas, siendo las más comunes en nuestra serie las papulosas o pustulosas, debidas principalmente a picaduras de artrópodos y, en menor medida, a foliculitis bacterianas o infecciones por *A. caninum* o *braziliensis*. En general, las picaduras son de fácil diagnóstico clínico (presencia de lesión central) y requieren únicamente un tratamiento sintomático<sup>24</sup>. En ocasiones es posible sugerir el artrópodo responsable (pulgas, chinches, garrapatas o mosquitos), lo que puede ser útil en la orientación de infecciones vehiculadas por estos vectores. La foliculitis por uncinarias es un diagnóstico simple si se conoce el cuadro y con una rápida respuesta a albendazol, pero a menudo pasa desapercibida. La segunda forma de afectación cutánea más frecuente son las lesiones lineales, cuyas causas principales son las uncinarias (larva cutánea *migrans*), la estrongiloidosis (larva cutánea *currens*), la fitofotodermatitis y la infección por *Gnathostoma spinigerum*. El diagnóstico es relativamente simple atendiendo a la historia clínica, el destino del viaje y, eventualmente, exámenes complementarios. Las piodermitis, o lesiones cutáneas producidas por bacterias, son una causa frecuente de consulta en el viajero que regresa<sup>23</sup>. Pueden adoptar patrones clínicos muy diferentes (foliculitis, furúnculos, abscesos, erisipela o celulitis) y en general están causada por bacterias grampositivas. Las condiciones de calor y humedad en los trópicos pueden favorecer el desarrollo de estas infecciones. En nuestra serie también se incluyen otras causas "exóticas" de lesión cutánea, como filariasis (*Loa loa*, *Wu-*

*chereria*), miasis furunculoides por *Dermatobia hominis* o *Cordylobia anthropophaga*, leishmaniosis cutáneas (*L. panamensis*) o cutáneo-mucosas (*L. braziliensis*), esquistosomosis o enfermedad de Lyme (eritema crónico *migrans* y acrodermatitis crónica atrófica), además de causas más comunes como mordeduras o toxicodermias de origen farmacológico.

Con respecto a la eosinofilia, su presencia en el viajero que regresa implica, con escasas excepciones, una infección por helmintos<sup>25</sup>. Sin embargo, los métodos para el diagnóstico de algunas helmintosis presentan claras limitaciones (por ejemplo, *S. stercoralis* o *Toxocara spp.*)<sup>26,27</sup>. Por ello, la eosinofilia sin un diagnóstico etiológico constituye la tercera causa de problemas en el viajero que regresa. Así, sería muy útil el desarrollo de técnicas diagnósticas más sensibles y específicas en este ámbito y, por otra parte, es necesario establecer protocolos empíricos de tratamiento para estos pacientes.

La mayoría de las infecciones respiratorias en el viajero que regresa no pudieron ser diagnosticadas etiológicamente. Sin embargo, las infecciones hepáticas, aunque escasas, fueron diagnosticadas en su totalidad. Las formas focales correspondieron a hidatidosis, mientras que las formas difusas (hepatitis) fueron debidas infecciones por virus hepatotropos primarios. La etiología de las infecciones genitourinarias más frecuentes (cistitis, prostatitis o epididimitis) fue la correspondiente a pacientes autóctonos. Solamente en un caso de hematuria se detectó una infección por *Schistosoma haematobium*. Por otro lado, un aspecto interesante de este estudio es la baja prevalencia de infecciones de transmisión sexual en viajeros comparando con otras series<sup>28</sup>, con la excepción de casos aislados de primo-infección por VIH. Otras formas de enfermedades importadas son anecdóticas y no requieren una atención diferente a la de los pacientes autóctonos.

En definitiva, conocer en detalle la distribución, las características clínicas y la etiología de estos cuadros puede permitir realizar un diagnóstico más precoz, mejorando así la atención clínica a estos pacientes y permitiendo, quizás, evitar la emergencia y diseminación de algunas enfermedades importadas. Además, parece necesario insistir en la importancia de establecer unas actividades preventivas adecuadas a los riesgos de cada viajero, para lo cual resulta imprescindible, entre otras cosas, una mayor coordinación entre Atención Primaria y los centros especializados.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Tourism Organization. Facts and Figures [acceso 14 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www2.unwto.org/facts/>
- eng/highlights.htm.
- CDC Health Information for International Travel 2014. The Yellow Book. Atlanta: Elsevier; 2014.
- López-Vélez R, Martín Echevarría E. Geografía de las infecciones tropicales. Guía práctica por países. Madrid: Gráficas Enar S.A.; 2005.
- Pardo Lledías J, Pérez-Arellano JL, Galindo Pérez I, Cordero Sánchez M, Muro Álvarez A. ¿Cuándo pensar en enfermedades importadas? Semergen 2005; 31: 109-16.
- Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M et al. Imported diseases by immigrants and travellers: results from the Cooperative Network for the study of Imported Diseases by Immigrants and Travellers + Redivi. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012; 30: 528-34.
- Monge-Maillo B, Jiménez BC, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Pérez-Ayala A et al. Imported infectious diseases in mobile populations, Spain. Emerg Infect Dis. 2009; 15: 1745-1752.
- Field V, Gautret P, Schlangenau P, Burchard GD, Caumes E, Jennesius M et al. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. BMC Infect Dis. 2010; 10: 330.
- Gautret P, Schlangenau P, Gaudart J, Castelli F, Brouwui P, von Sonnenburg F et al. Multicenter EuroTravNet/GeoSentinel study of travel-related infectious diseases in Europe. Emerg Infect Dis. 2009; 15: 1783-90.
- Torresi J, Leder K. Defining infections in international travellers through the GeoSentinel surveillance network. Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 895-901.
- Valerio L, Martínez O, Sabriá M, Esteve M, Urbiztondo L, Roca C. High-risk travel abroad overtook low-risk travel from 1999 to 2004: characterization and trends in 2,622 Spanish travelers. J Travel Med 2005; 12: 327-31.
- Zamarrón-Fuertes P, Perez-Ayala A, Perez-Molina JA, Norman FF, Monge-Maillo B, Navarro M et al. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. J Travel Med. 2010; 17(5): 303-9.
- Soonawala D, van Lieshout L, den Boer MA, Claas EC, Verweij JJ, Godkewitsch A et al. Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using molecular diagnostics. Am J Trop Med Hyg. 2014; 90: 835-9.
- Reilly T, Waterhouse J, Edwards B. Some chronobiological and physiological problems associated with long-distance journeys. Travel Med Infect Dis. 2009; 7: 88-101.
- Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. J Viral Hepat. 2014; 21: 78-89.
- Shlim DR. *Cyclospora cayetanensis*. Clin Lab Med. 2002; 22: 927-36.
- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Von Sonnenburg F et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006; 354: 119-30.
- Ryan ET, Wilson M, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002; 347: 205-516.
- Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye FJ. Traveller's diarrhoea. Lancet Infect

- Dis. 2005; 5: 349-60.
19. Goldsmid JM, Leggat P. The returned traveller with diarrhoea. Aust Fam Physician. 2007; 36: 322-7.
  20. Shah N, Dupont HL, Ramsey DJ. Global ethiology of traveler's diarrhea: systematic review from 1973 to the present. Am J Trop Med Hyg. 2009; 800: 609-14.
  21. Wichro E, Hoelzl D, Krause R, Bertha G, Reinthalter F, Wenisch C. Microsporidiosis in travel-associated chronic diarrhea in immune-competent patients. Am J Trop Med Hyg. 2005; 73: 285-7.
  22. Lederman ER, Weld EH, Elyazar IR, von Sonnenburg F, Loutan L, Schwartz E, Key et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. Int J Infect Dis 2008; 12: 593-602.
  23. Ansart S, Perez L, Jaureguiberry S, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Spectrum of dermatoses in 165 travelers returning from the tropics with skin diseases. Am J Trop Med Hyg. 2007; 76: 184-6.
  24. Ramírez-Olivencia G, Bru Gorraiz FJ, Rivas González P, Lago Núñez M, Herrero Mendoza MD, Puente Puente S. Patología dermatológica y medicina tropical. Resultados de un estudio prospectivo (2004-2007). Rev Clin Esp. 2009; 209: 527-35.
  25. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández Cabrera M, Carranza C, Angel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. An Med Intern (Madrid). 2004; 21: 244-252.
  26. Pardo J, Carranza C, Muro A, Angel-Moreno A, Martín AM, Martín T et al. Helminth-related Eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1587-9.
  27. Carranza-Rodríguez C, Pardo-Lledias J, Muro-Alvarez A, Pérez-Arellano JL. Cryptic parasite infection in recent West African immigrants with relative eosinophilia. Clin Infect Dis. 2008; 46: e48-50.
  28. Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travelers: a review. Travel Med Infect Dis. 2006; 4: 184-195.

## Original

Lourdes Vázquez<sup>1</sup>  
Miguel Salavert<sup>2</sup>  
Jorge Gayoso<sup>3</sup>  
Manuel Lizasoain<sup>4</sup>  
Isabel Ruiz Camps<sup>5</sup>  
Nicolás Di Benedetto<sup>6</sup>  
on behalf of The Study  
Group of Risk Factors for IFI  
using the Delphi Method

# Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients

<sup>1</sup>Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca, Spain.

<sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

<sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Hospital Santa Francisca, Arrecifes, Argentina.

## ABSTRACT

**Introduction.** Mortality caused by invasive fungal infections due to filamentous fungi (IFI-FF) is high. Predisposing factors to IFI-FF are multiple and should be stratified. The objective of this study was to identify key risk factors for IFI-FF in onco-haematological patients in different clinical settings.

**Methods.** Prospective national Delphi study. Risk factors for IFI-FF in patients with onco-haematological diseases were identified by a systematic review of the literature. An anonymous survey was sent by e-mail to a panel of experts. A key risk factor was defined when at least 70% of the surveyed participants assigned a "maximal" or "high" risk.

**Results.** In allogenic stem cell transplantation, 18 of the 42 risk factors analyzed were classified as key risk factors, including neutropenia, previous IFI-FF, grade III/IV acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD), umbilical cord blood transplantation, HLA mismatching transplantation, graft failure, absence of HEPA filters, absence of laminar air flow, diagnosis of acute myeloid leukaemia, haploidentical transplantation, anti-TNF- $\alpha$  drugs, alemtuzumab, anti-thymocyte globulin, immunosuppressive prophylaxis for GVHD, lymphocytopenia, cytomegalovirus infection, and proximity to construction areas. In acute leukaemia/myelodysplastic syndrome (AL/MDS), 7 of 25 risk factors were defined as key risk factors, including neutropenia, consolidation therapy without response, induction therapy, antifungal prophylaxis with azoles, proximity to construction areas, and absence of HEPA filters. In lymphoma/multiple myeloma (MM), the five key risk factors among 21 analyzed were use of steroids, neutropenia, progressive disease, anti-CD52 therapies, and proximity to construction areas.

**Conclusions.** The Delphi method was useful for the classification and stratification of risk factors for IFI-FF in patients with onco-haematological diseases. Identifying key risk factors will contribute to a better management of IFI-FF in this group of patients at high or changing risk.

**Key words:** Delphi method, invasive fungal infection, risk factors, stratification.

## Análisis de los factores de riesgo clave para infecciones fúngicas invasoras en pacientes onco-hematológicos: estudio Delphi

## RESUMEN

**Introducción.** La mortalidad por infecciones fúngicas invasoras por hongos filamentosos (IFI-HF) es elevada. Los factores predisponentes de IFI-HF son múltiples y deben ser estratificados. El objetivo de este estudio fue identificar factores de riesgo clave para IFI-HF en pacientes onco-hematológicos en diversos contextos clínicos.

**Métodos.** Estudio Delphi, nacional y prospectivo. Mediante revisión sistemática de la literatura se identificaron los factores de riesgo de IFI-HF en pacientes con patología onco-hematológica. Se envió por correo electrónico una encuesta anónima a un panel de expertos. Se definió factor de riesgo clave cuando al menos el 70% de los encuestados le asignaba un riesgo "máximo" o "alto".

**Resultados.** Los factores de riesgo considerados clave fueron: en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos 18/42 analizados (neutropenia, IFI-HF previa, enfermedad injerto contra huésped aguda III-IV o crónica extensa, trasplante de cordón umbilical, trasplante HLA incompatible, fracaso del injerto, ausencia filtros HEPA, ausencia flujo laminar, diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica, trasplante haploidéntico, anti-

Correspondence:  
Miguel Salavert  
Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Av. Fernando Abril Martorell 106, E-46026 Valencia, Spain.  
Tel: +34 96 3236506  
Fax: +34 96 1246254  
E-mail: salavert\_mig@gva.es

TNF- $\alpha$ , alemtuzumab, globulina antitimocítica, profilaxis inmunosupresora para enfermedad injerto contra huésped, linfocitopenia, citomegalovirus y proximidad a construcciones). En LA/SMD 7/25 (neutropenia, consolidación sin respuesta, IFI-HF previa, inducción, profilaxis con "azoles", proximidad a construcciones y ausencia filtros HEPA). En linfoma/MM 5/21 analizados (esteroides, neutropenia, enfermedad en progresión, terapias anti-CD52 y proximidad a construcciones).

**Conclusiones.** El método Delphi ha demostrado ser útil para clasificar los factores de riesgo de IFI-HF en pacientes con patología onco-hematológica. La identificación de factores de riesgo clave permitirá adecuar el manejo de IFI-HF en este grupo de pacientes con riesgo alto o cambiante.

**Palabras Clave:** Método Delphi, infecciones fúngicas invasoras, factores de riesgo, estratificación.

## INTRODUCTION

Advances in onco-hematology have allowed prolonging survival in severely immunosuppressed patients with haematological disorders. With the improvement of the control of bacterial infections and fungal infections caused by yeasts, filamentous fungi (FF) have become highly relevant, both for the frequency and severity of presentation of invasive fungal infections (IFI) due to FF (IFI-FF)<sup>1-3</sup>.

Onco-hematological diseases are the most common predisposing conditions for IFI-FF accounting for about 90% of host-related primary risk factors<sup>4,5</sup>. The incidence of IFF-FF is variable, ranging between 2% and 24% in subjects diagnosed with acute leukaemia (AL) and/or undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and between 0.4% and 3% in patients with lymphoma or multiple myeloma (MM)<sup>4,6-11</sup>.

Despite advances in diagnostic techniques and the introduction of new treatment modalities, mortality caused by IFI-FF continues to be high, reaching up to 80% in patients on induction chemotherapy or undergoing allo-HSCT<sup>4,11-15</sup>. This high mortality rate is probably due to both the virulence of the microorganism and the vulnerability of the host, as well as difficulties in the diagnosis and the possibility of developing antimicrobial resistance<sup>6,16,17</sup>.

A correct definition of the risk level of IFI-FF is the first step for optimizing preventive and therapeutic strategies. In recent years, new predisposing factors have been recognized, such as the presence of comorbidities, immunosuppressive treatment, and the level of airborne pollution. Multiplicity of risk factors generates the need of stratification to be able to define the probability of IFI-FF in each particular patient and, therefore, to establish more individualized preventive and therapeutic approaches. On the basis of assessment of the individual risk for IFI-FF, surveillance and diagnostic strategies could be improved and therapeutic measured optimized<sup>10</sup>.

The objective of this study was to identify and stratify key risk factors for the development of IFI-FF (especially *Aspergillus* spp.) in onco-haematological patients in different clinical settings.

## MATERIALS AND METHODS

A prospective national multicenter study using the Delphi method was carried out in November 2014, in order to reach a consensus regarding key risk factors for IFI-FF in patients with onco-haematological diseases.

A scientific committee was created based on their experience on IFI in oncohematologic patients and the Delphi method. The scientific committee developed the questionnaires and selected the panel of experts. Firstly, a list of risk factors associated with IFI in different groups of patients with onco-hematological diseases (AL/myelodysplastic syndrome [MDS], lymphoma/multiple myeloma [MM], and allo-HSCT recipients) was established on the basis of systematic review of the literature and discussion with specialists in haematology and infectious diseases.

Once all risk factors were identified, a survey was designed for the assessment of the relevance of each of them. The survey was divided into three questionnaires: one addressed patients diagnosed with lymphomas/MM in which the relevance of 21 risk factors was evaluated, one addressed patients undergoing allo-HSCT in which the importance of 42 risk factors was assessed, and the third questionnaire addressed patients diagnosed with AL/MDS in which 25 risk factors were included. In each of the questionnaires, five possible closed and mutually

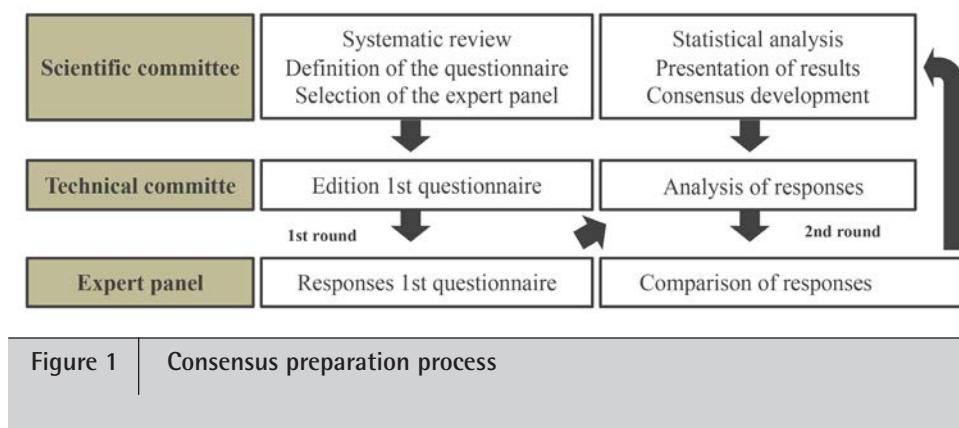


Table 1	Risk factors for IFI-FF in patients with multiple myeloma and lymphomas (level of risk)		
Item	Median	IQR	% against <sup>b</sup>
Neutropenia <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	14.29
Alterations of cellular immunity	4 (high)	3-4	32.14
Break in mucocutaneous barriers	4 (high)	2-4	46.43
COPD chronically treated with GC	4 (high)	3-4	42.86
Advanced liver disease	3 (medium)	2-3	50.00
Progression of haematological disease <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	21.43
Renal failure	2 (low)	2-3	46.42
Use of antacids	2 (low)	2-3	32.14
Advanced age	3 (medium)	2-3	50.00
COPD greater than 2	3 (medium)	2-3	57.14
CD4+ lymphocytopenia	4 (high)	3-4	35.71
Use of anti-CD52 biological therapies <sup>a</sup>	4 (high)	4	21.43
Use of anti-CD20	2 (low)	2	21.43
Use of bortezomib	2 (low)	1-2	14.29
Use of lenalidomide	2 (low)	2	21.43
Use of purine analogues	3 (medium)	3-4	50.00
Use of high doses of GC <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	7.14
Functional or anatomic hyposplenism/anesplenia	3 (medium)	2-3	53.57
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	4 (high)	3-4	28.57
Seasonality (winter season)	3 (medium)	2-3	60.71
Work or leisure activities at risk of exposure	3 (medium)	3-4	42.86

<sup>a</sup>Key risk factor; <sup>b</sup>Proportion of panellists against; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; IQR: interquartile range; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

exclusive responses (5-point ordinal Likert scale) were considered, including "minimal relevance", "low", "medium", "high", or "maximal" (see Supplementary Material).

The scientific committee was responsible for the definition of the content of the Delphi questionnaire and for the selection of the participant panel, which included experts of recognized experience and professional prestige. The survey was anonymous and questionnaires were sent by e-mail. A key risk factor was defined when at least 70% of the experts assigned a "maximal" or "high" risk in their responses (figure 1).

**Identification and selection of risk factors associated to IFI.** In October 2014, relevant articles focused on risk factors for IFI in onco-haematological patients were searched in the MEDLINE and PubMed database. Two different series of key words were combined to ensure a comprehensive review of the literature. The search was limited to cohort studies, clinical trials, systematic reviews, and meta-analysis published in English and Spanish.

Full text relevant articles were independently reviewed by researchers of the scientific committee. Then, both researchers compared their findings and disagreements were solved by a third reviewer. Also and besides the initial literature search, a consultation was made with experts in haematology and infectious diseases with the aim of identifying additional risk factors. A total of 42 risk factors for IFI-FF in allo-HSCT recipients were detected, 25 for IFI-FF in patients with AL/MDS, and 21 in patients diagnosed with lymphoma/MM.

**Stratification of risk factors associated to IFI.** Stratification of risk factors was carried out in November 2014 using a formal consensus process based on a two-round Delphi method. The Delphi method is a research survey technique the purpose of which is to reflect a scenario of higher or lower agreement among experts regarding a specific topic. Surveys were addressed to a group of experts in haematology. A structures questionnaire was sent by e-mail to all participants. In the initial part of the questionnaire, the design and objectives of the study were fully explained. At the same time, the questionnaire was divided into three

sections: 1) Lymphoma/MM; 2) AL/MDS; and 3) allo-HSCT recipients. Different risk factors were listed in each category (21 for lymphoma/MM, 25 for AL/MDS, and 42 for allo-HSCT). Participants were questioned regarding the importance of each risk factor for the overall IFI risk stratification, and items were evaluated using a 5-point ordinal Likert scale. Possible responses were grouped into 5 closed and mutually exclusive categories as follows: "minimal", "low", "medium", "high", or "maximal" relevance. Responses to the questionnaires were anonymously analyzed.

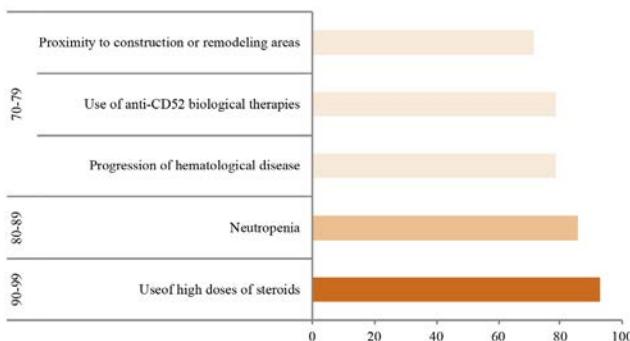
**Statistical analysis and interpretation of results.** In order to establish the level of agreement for each of the factors analyzed. The five possible responses were grouped into three regions [1-2], [3], and [4-5]. It was considered that there was agreement among the experts when two third of the panel scored in the region in which the median was included, disagreement when scores of one third or more of the panel were in the [1-2] region and of other one third or

**Table 2** Risk factors for IFI-FF in patients with multiple myeloma and lymphomas (level of agreement)

Item	Mean	Level of agreement <sup>b</sup>
Neutropenia <sup>a</sup>	4.3	Concordance
Alterations of cellular immunity	3.6	Concordance
Break in mucocutaneous barriers	3.5	Indeterminate
COPD chronically treated with GC	3.6	Indeterminate
Advanced liver disease	2.7	Indeterminate
Progression of haematological disease <sup>a</sup>	4.0	Concordance
Renal failure	2.5	Indeterminate
Use of antacids	2.3	Concordance
Advanced age	2.9	Indeterminate
COPD greater than 2	2.8	Indeterminate
CD4+ lymphocytopenia	3.6	Indeterminate
Use of anti-CD52 biological therapies <sup>a</sup>	3.9	Concordance
Use of anti-CD20	2.1	Concordance
Use of bortezomib	1.9	Concordance
Use of lenalidomide	2.0	Concordance
Use of purine analogues	3.5	Indeterminate
Use of high doses of GC <sup>a</sup>	4.5	Concordance
Functional or anatomic hyposplenism/anesplenia	2.9	Indeterminate
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	3.9	Concordance
Seasonality (winter season)	2.8	Indeterminate
Work or leisure activities at risk of exposure	3.2	Indeterminate

<sup>a</sup>Key risk factor; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

<sup>b</sup>Level of agreement: concordance: when experts scoring outside the region in which the median value is included are fewer than one third of the panel, discordance: when scores of one third or more of the panellists are in the region [1-2] and of another one third or more in the region [4-5];



**Figure 2** Key risk factors for IFI-FF in patients with multiple myeloma and lymphomas (level of agreement)

more in the [4-5] region, and an indeterminate level of agreement when the distribution of responses did not meet neither agreement nor disagreement criteria. The proportion of panellists against each item was defined as those who scored outside the region in which the median was included.

A key risk factor was defined when at least 70% of the surveyed participants assigned a "maximal" or "high" risk. Also, key risk factors were further divided into four groups if the proportion of agreement was 100%, 99-90%, 89-80%, and 79-70%.

Items for which consensus was reached on the first round, were reconsidered in a second round previous information of the preliminary results to the experts. The same criteria used in the first round were applied to the second round. Results were expressed as mean and median with interquartile range (25th-75th percentile). Descriptive statistics are reported.

## RESULTS

The panel was composed on 42 experts in haematology from different autonomous communities. All of them agreed to participate in the Delphi-based consensus survey, and 28 (66.7%) completed the questionnaire.

In the group of patients diagnosed with lymphoma/MM, 21 risk factors associated with IFI-FF were identified. After two evaluation rounds, consensus was achieved in 10 of the 21 items (47.6%), with agreement (concordance) in all of them. Five of the 10 items (50%) fulfilled criteria for the definition of key risk factor. In none of the items, unanimity among experts was attained but there was a wide consensus in considering the use of high doses of steroids (more than 1 mg/kg/day) for more than 2 weeks (92.9%) and the presence of neutropenia (85.7%) as key factors. Also, a percentage of agreement between 79-70% was also obtained for three risk factors: progression of the haematological disease, use of biological therapies anti-CD52 (alemtuzumab), and the proximity to construction, demolition or remodelling areas (tables 1 and 2, figure 2). In patients undergoing allo-HSCT, the relevance of 42 risk factors associated with IFI-FF was evaluated. After two rounds, consensus was achieved in 24 of the 42 items (57.1%): agreement (concordance) in 23 and disagreement (discordance) in 1. Of the 23 items in which agreement was obtained, 18 (78.3%) met the definition of key risk factor. Experts unanimously agreed (100%) in considering the following risk factors: profound neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] < 100 cells/mL) or prolonged neutropenia (> 14 days), history of previous IFI-FF, and current treatment with immunosuppressive drugs/corticoids because of grade III/IV acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD). A high percentage of agreement (99-90%) was also obtained for allo-HSCT using umbilical cord blood, HLA mismatching allo-HSCT, graft

Item	Median	IQR	% against <sup>b</sup>
Diagnosis of AML <sup>a</sup>	4-5 (high-maximal)	4-5	10.71
Diagnosis of ALL	4 (high)	3-4	39.29
Diagnosis of MDS	4 (high)	3-4	32.14
Profound and prolonged neutropenia <sup>a</sup>	5 (maximal)	5	0.00
Monocytopenia	3 (medium)	3-4	62.96
Lymphopenia	3 (medium)	3-4	62.96
COPD chronically treated with GC	4 (high)	3-4	35.71
Renal failure	3 (medium)	2-3	42.85
Uncontrolled hyperglycaemia	3 (medium)	3-4	57.14
Malnutrition	3 (medium)	3-4	57.14
Obesity	2-3 (low-medium)	2-3	7.14
Break in mucocutaneous barriers	4 (high)	3-4	35.71
Advanced age	3 (medium)	2-4	57.14
COPD greater than 2	3 (medium)	3-4	46.43
Allo-HSCT related donor, identical HLA	3 (medium)	3-4	64.29
Allo-HSCT unrelated donor, identical HLA	4 (high)	3-4	32.14
Allo-HSCT HLA mismatched <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	3.57
Hematopoietic cell transplantation using umbilical cord cells <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	3.57
Haploididential hematopoietic cell transplantation <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	17.86
Graft failure <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	7.14
Prophylaxis against GVHD with IS drugs <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	21.43
Grades III-IV GVHD on treatment with IS and GC <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	0.00
Extensive chronic GVHD on treatment with IS and GC <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	0.00
Anti-TNF $\alpha$ (infliximab, adalimumab, etanercept) <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	14.29
Alemtuzumab <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	14.29
CD4+ lymphocytopenia <sup>a</sup>	4 (high)	4	21.43
Anti-thymocyte globulin <sup>a</sup>	4 (high)	4	21.43
Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2, etc.)	3 (medium)	3-4	46.43
Previous IFI-FF <sup>a</sup>	5 (máximo)	4-5	0.00
Iron overload	3 (medium)	3-4	53.57
Infection by CMV or other herpes group viruses <sup>a</sup>	4 (high)	3-4	28.57
Parvovirus B19 infection	3 (medium)	2-3	53.57
Respiratory viruses infection	3 (medium)	3-4	53.57
Antifungal prophylaxis with "azoles"	4 (high)	3-5	32.14
Antifungal prophylaxis with "candins"	3-4 (medium-high)	3-4	10.71
Prophylaxis with polyene antifungals	4 (high)	3-4	42.85
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	17.86
Living with pets	3 (medium)	2-4	78.57
Work or leisure activities at risk of exposure	4 (high)	3-4	46.43
Rooms without HEPA filters <sup>a</sup>	4 (high)	4-5	7.41
Rooms without laminar air flow <sup>a</sup>	4 (high)	4	18.52
Seasonality (winter season)	3 (medium)	2-3	51.85

<sup>a</sup>Key risk factor; <sup>b</sup>Proportion of panellists against; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; AML: acute myeloid leukaemia; ALL: acute lymphoblastic leukaemia; MDS: myelodysplastic syndrome; GVHD: graft-versus-host disease; HEPA: high efficiency particle arrestance; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids; IS: immunosuppressant drugs. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

failure, and stay in rooms not equipped with high-efficiency particulate arrestance (HEPA) filters. Finally, and with a lower agreement proportion but higher than 70%, other key risk factors included diagnosis of acute myeloid leukaemia (AML), haploididential transplant recipient, proximity to construction areas and stay in rooms without laminar air flow, treatment with anti-tumor necrosis factor [TNF] $\alpha$  drugs, use of anti-CD52 (alemtuzumab) agents, use of anti-thymocyte globulin, prophylaxis against GVHD with immunosuppressant drugs, lymphocytopenia (CD4+ < 200 cells/mL), and infections caused by cytomegalovirus (CMV) or by other herpes group viruses (tables 3 and 4, figure 3).

In patients diagnosed with AL/MDS, 25 risk factors were identified. After two rounds of assessment, consensus was obtained in 8 items (32%), with agreement (concordance) for all them. Seven of the 8 items (87.5%) fulfilled the definition of key risk factors. In this group of patients, experts agreed unanimously (100%) in considering the presence of profound or prolonged neutropenia, consolidation chemotherapy without response, and previous IFI-FF as maximal or high risk factors. The percentage of agreement was also high (99-90%) for current induction chemotherapy, which was rated as maximal or high risk factor. Finally, with a lower percentage of agreement but greater than 70%, the following key risk factors were established: prophylactic treatment with extended-spectrum azoles, proximity to construction or remodelling areas, and stay in rooms without HEPA filters (tables 5 and 6, figure 4).

Table 4	Risk factors for IFI-FF in allo-HSCT recipients (level of agreement)	
Item	Mean	Level of agreement <sup>b</sup>
Diagnosis of AML <sup>a</sup>	4.4	Concordance
Diagnosis of ALL	3.6	Indeterminate
Diagnosis of MDS	3.9	Concordance
Profound and prolonged neutropenia <sup>a</sup>	4.9	Concordance
Monocytopenia	3.1	Indeterminate
Lymphopenia	3.3	Indeterminate
COPD chronically treated with GC	3.7	Indeterminate
Renal failure	2.7	Indeterminate
Uncontrolled hyperglycemia	3.4	Indeterminate
Malnutrition	3.2	Indeterminate
Obesity	2.5	Concordance
Break in mucocutaneous barriers	3.7	Indeterminate
Advanced age	3.0	Indeterminate
COPD greater than 2	3.0	Indeterminate
Allo-HSCT related donor, identical HLA	3.3	Indeterminate
Allo-HSCT unrelated donor, identical HLA	3.8	Concordance
Allo-TPH mismatch HLA <sup>a</sup>	4.6	Concordance
Hematopoietic cell transplantation using umbilical cord cells <sup>a</sup>	4.6	Concordance
Haploidentical hematopoietic cell transplantation <sup>a</sup>	4.1	Concordance
Graft failure <sup>a</sup>	4.7	Concordance
Prophylaxis against GVHD with IS drugs <sup>a</sup>	4.2	Concordance
Grades III-IV GVHD on treatment with IS and GC <sup>a</sup>	4.6	Concordance
Extensive chronic GVHD on treatment with IS and GC <sup>a</sup>	4.8	Concordance
Anti-TNF-alpha (infliximab, adalimumab, etanercept) <sup>a</sup>	4.3	Concordance
Alemtuzumab <sup>a</sup>	4.1	Concordance
CD4+ lymphocytopenia <sup>a</sup>	3.8	Concordance
Anti-thymocyte globulin <sup>a</sup>	3.8	Concordance
Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2, etc.)	3.1	Indeterminate
Previous IFI-FF <sup>a</sup>	4.7	Concordance
Iron overload	3.4	Indeterminate
Infection by CMV or other herpes group viruses <sup>a</sup>	3.6	Concordance
Parvovirus B19 infection	2.8	Indeterminate
Respiratory viruses infection	3.3	Indeterminate
Antifungal prophylaxis with "azoles"	3.9	Concordance
Antifungal prophylaxis with "candins"	3.4	Concordance
Prophylaxis with polyene antifungals	3.5	Indeterminate
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	4.1	Concordance
Pets at home	2.9	Discordance
Work or leisure activities at risk of exposure	3.5	Indeterminate
Rooms without HEPA filters <sup>a</sup>	4.3	Concordance
Rooms without laminar air flow <sup>a</sup>	3.9	Concordance
Seasonality (winter season)	3.0	Indeterminate

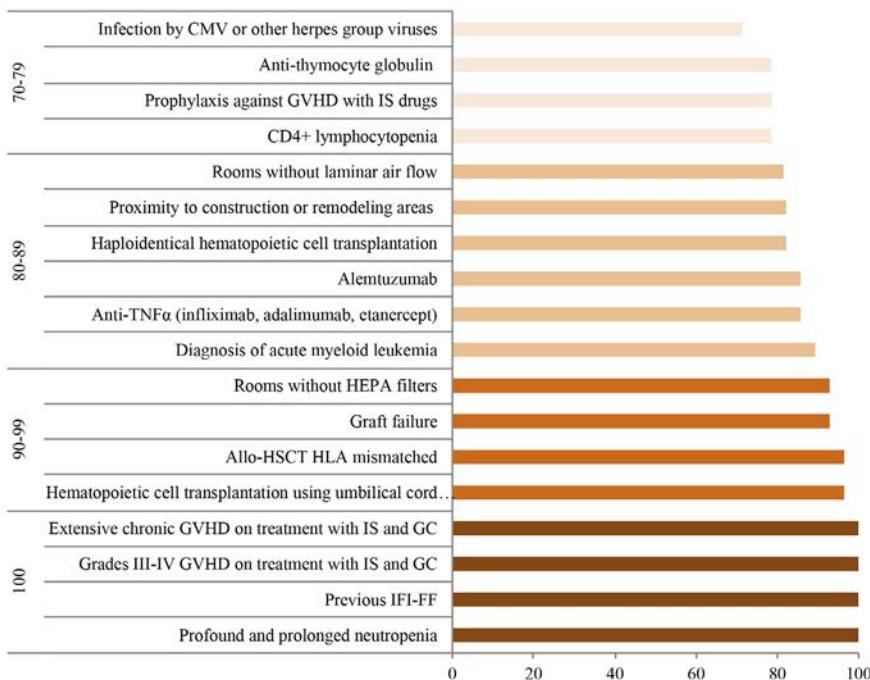
<sup>a</sup>Key risk factor; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; AML: acute myeloblastic leukaemia; ALL: acute lymphoblastic leukaemia; MDS: myelodysplastic syndrome; HEPA: high efficiency particle arrestance; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids; IS: immunosuppressant drugs; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

<sup>b</sup>Level of agreement: concordance: when experts scoring outside the region [1-2] [3] [4-5] in which the median value is included are fewer than one third of the panel; discordance: when scores of one third or more of the panellists are in the region [1-2] and of another one third or more in the region [4-5].

## DISCUSSION

Profound and prolonged neutropenia, HSCT, and the use of immunosuppressive therapies have been recognized for years as predisposing factors for IFI-FF. Recently, additional risk factors have been identified, such as alteration of innate immunity, presence of comorbidities, and exposure to high levels of airborne fungal spores. The identification of patients at higher risk of IFI-FF is necessary to select those patients, which would obtain the highest benefit from antifungal prophylaxis and which require a more intensive control and early beginning of antifungal treatment<sup>10</sup>. However, this task is difficult given the multiplicity of risk factors described and the synergy between them<sup>4,20</sup>. Definition of key risk factors in different clinical scenarios may be the first step in building a score to assess the risk for each particular patient. Establishing the risk level for each patient would allow the design of individualized surveillance, diagnostic, and therapeutic strategies.

In this study, risk factors for IFI-FF in three clinical scenarios were analyzed, including patients undergoing allo-HSCT, patients diagnosed with AL/MDS, and patients diagnosed with lymphoma/MM. Among risk factors that may be considered "independent" of the onco-haematological disease and its treatment, intrinsic and extrinsic risk factors were evaluated. These included the presence of comorbidities (respiratory disease, liver disease, renal disease, uncontrolled hyperglycaemia, obesity, malnutrition); advanced age; use of antacids (proton pump inhibitors or H2 antagonists); living with pets; proximity to construction or remodelling areas; hospitalization in rooms without HEPA filters or in rooms without laminar air flow; seasonality (winter season); and work or leisure activities at risk of exposure to fungal spores (gardening, jacuzzis, etc.). The only "independent" risk factor of the onco-haematological disease and its treatment, which was considered "key factor" in the three clinical scenarios analyzed, was the proximity to construction or remodelling areas. *Aspergillus* spp., Zygomycetes and other filamentous fungi are saprophytic and ubiquitous in air, soil and water. Therefore, exposure to these agents is almost universal<sup>20</sup>. The risk related to proximity of onco-haematological patients to construction or remodelling areas in the hospital and/or at home has been investigated and confirmed in different studies<sup>21,22</sup>. A multicenter study in patients with newly diagnosed AML showed that exposure to house renovation and jobs with high exposure to fungal agents (together with diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) were the most important pre-chemotherapy risk factors for IFI-FF (odds ratio [OR] 4.01 and 3.43, respectively)<sup>10</sup>.



**Figure 3** Key risk factors for IFI-FF in allo-HSCT recipients (level of agreement)

Another variable related to environmental exposure that was considered key factor in two of the three clinical scenarios (allo-HSCT and AL/MDS) was hospital stay in rooms without HEPA filters, whereas hospitalization in rooms without laminar flow air was considered a key risk factor only in allo-HSCT. Hospital stay of high risk patients in units with HEPA filters, with or without laminar air flow, has been shown to be a useful measure for preventing hospital-acquired invasive aspergillosis<sup>4,20,23</sup>. Finally, regarding environmental exposure, living with pets was the only risk factors in which there was disagreement among experts. In a study of AML patients, living with pets before induction chemotherapy was not a risk factor for IFI-FF.<sup>10</sup>

In relation to risk factors related to onco-haematological disease and its treatment, the presence of profound and prolonged neutropenia was the only key risk factor selected in all clinical scenarios. In patients undergoing allo-HSCT with a diagnosis of AL/MDS, 100% of participants assigned a high or maximal risk, whereas the proportion of agreement in the lymphoma/MM group was 85.7%. Classic observations have shown that neutropenia is the most important risk factor for invasive aspergillosis (hazard ratio [HR] 2.28-3.0)<sup>21-23</sup>. In onco-haematological patients usually coexist decreased ANC and impaired functioning of polymorphonuclear cells<sup>20</sup>. Impaired cell-mediated immunity is the most prominent defect in the immune system that predisposes individuals to invasive fungal infections. The role of neutrophils in the control of fungal infections is fundamental. These cells are essential in the initiation and execution of the acute inflammatory

response and subsequent resolution of infiltrates caused by the fungal infection<sup>20</sup>. The duration and the levels of circulating leukocytes are crucial predictors of the risk of infection. If neutropenia persisted for 3 weeks the risk of developing an infection, including IFI, is 60%, with a further rise to 100% when the neutrophil count dropped to < 100 cells/mL. In a multicenter, prospective, observational study in China (CAESAR study) in which 4,192 patients with different onco-haematological diseases were included, prolonged neutropenia (> 14 days) was an independent risk factor for IFI with an OR of 4.83 (95% confidence interval [CI] 2.44-9.58)<sup>11</sup>. Thus, patients can be classified according to magnitude and duration of neutropenia into individuals at high risk (< 100 cells/mL for more than 14 days), intermediate risk (duration of neutropenia between 7 and 14 days), and low risk (duration of neutropenia of less than 7

days)<sup>24-27</sup>.

A previous episode of IFI-FF was another predisposing factor that was considered a key risk factor in patients with allo-HSCT and AL/MDS. Different studies have shown that a previous diagnosis of IFI increases significantly the risk for a further episode<sup>11,24,26,28,29</sup>. However, it is important to define reactivation of a previous infection and *de novo* infection. Reactivation of an invasive aspergillosis during a new episode of neutropenia or during transplantation occurs in 10-30% of cases. However, the risk of reactivation depends on site of the initial infection (being particularly high in patients with sinusitis) and the use of secondary prophylaxis, increasing up to 50% of cases when indication of secondary prophylaxis was inadequate<sup>12</sup>. Reactivation may occur at any time, although it is frequently observed early in the post-transplant period (usually within 100 days) in contrast to *de novo* infection that generally develops at a median of 3 months after transplantation<sup>20,29-32</sup>.

Finally, the last risk factor which was considered a key risk variable in two of the three populations analyzed (lymphoma/MM and allo-HSCT) was the use of anti-CD52 biologic therapy (alemtuzumab). The percentages of agreement were 78.6% in patients diagnosed of lymphoma/MM and 85.7% in allo-HSCT recipients. Current therapeutic regimens that particularly include purine analogues (e.g. fludarabine) and T-cell directed antibodies (e.g. alemtuzumab) generate pancytopenia, which possibly justifies the increased risk of IFI-FF<sup>20,24</sup>.

In the group of patients diagnosed with AL/MDS, 7 of the

**Table 5****Risk factors for IFI-FF in patients with AL/MSD (level of risk)**

Item	Median	IQR	% against <sup>b</sup>
Induction treatment <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	7.14
Consolidation with haematological response	3 (medium)	3	35.71
Consolidation without haematological response or refractory <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	0.00
Profound and prolonged neutropenia <sup>a</sup>	5 (maximal)	5	0.00
Monocytopenia	3 (medium)	3-4	60.71
COPD chronically treated with GC	4 (high)	3-4	39.29
Advanced liver disease	3 (medium)	2-3	53.57
Renal failure	3 (medium)	2-3	53.57
Uncontrolled hyperglycaemia	3 (medium)	3-4	46.43
Malnutrition	3 (medium)	3-4	50.00
Obesity	3 (medium)	2-3	50.00
COPD greater than 2	3 (medium)	2-4	57.14
Advanced age	3 (medium)	3-4	42.86
Antifungal prophylaxis with "azoles" <sup>a</sup>	4 (high)	3-4	25.00
Previous IFI-FF <sup>a</sup>	5 (maximal)	4-5	0.00
CD4+ lymphocytopenia	4 (high)	3-4	32.14
Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2, etc.)	3 (medium)	2-4	53.57
Iron overload	3 (medium)	3-4	53.57
Treatment with purine analogues	4 (high)	3-4	39.29
Treatment with citarabine (high doses)	3-4 (med.-high)	3-4	7.14
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	4 (high)	4	21.43
Work or leisure activities at risk of exposure	3 (medium)	2-4	75.00
Rooms without HEPA filters <sup>a</sup>	4 (high)	3-5	25.00
Rooms without laminar air flow	4 (high)	3-4	39.29
Seasonality (winter season)	3 (medium)	2-4	71.43

<sup>a</sup>Key risk factor; <sup>b</sup>Proportion of panellists against; IQR: interquartile range; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. HEPA: high efficiency particle arrestance.

25 factors assessed were defined as key risk factors, four of them previously mentioned as they have been also identified in other patient groups. The remaining three key risk factors were consolidation chemotherapy without response (or refractory patients), induction therapy, and antifungal prophylaxis with extended-spectrum azoles. Consolidation treatment without haematological response or refractory patients in which progression of the disease and lack of response require more intensive treatment has been recognized as specific risk factor for invasive aspergillosis<sup>26</sup>. At the same time, prolonged neutropenia due to progression of underlying disease and therapeutic intensification is a predictive factor of mortality associated with invasive aspergillosis<sup>20,33</sup>. In relation to the effect of induction chemotherapy in patients diagnosed of AML, it has been shown a higher incidence of IFI-FF during

induction treatment as compared to consolidation treatment. In an open-label, randomized non-inferiority trial that compared an empirical antifungal strategy with a pre-emptive one, IFI due to *Aspergillus* spp. occurred in 1.4% of patients of both empirical and pre-emptive treatment groups during consolidation therapy as compared to 3.8% in the empirical and 9.6% pre-emptive therapy groups, respectively, during the induction therapy<sup>34</sup>. Similar results were reported in a retrospective cohort of 11,802 patients with haematological neoplasms and in the CAESAR prospective study<sup>6,11</sup>.

With regard to antifungal prophylaxis with "azoles", candidiasis was the most frequent IFI in onco-haematological patients in the 80s, but lately after the generalized use of fluconazole there was a marked decrease in IFI caused by yeasts<sup>12,35</sup>. These circumstances together with improvement in supportive care measures contributed to current predominant role of filamentous fungi in general, and *Aspergillus* spp. in particular, as the main cause of IFI. On the other hand, infections caused by Zygomycetes are resistant to fluconazole, voriconazole, and low-dose posaconazole<sup>25,36</sup>. In 2012, Auberger et al.<sup>37</sup> evaluated the incidence of breakthrough IFIs (bIFIs) and resistance following posaconazole exposure in 90 patients during neutropenia after chemotherapy/HSCT. The incidence of bIFI was 13% (significantly higher than rates historically reported). Species diagnosis exclusively revealed non-*Aspergillus* spp., i.e. mucormycetes in 55% and yeasts in 45%.

In allo-HSCT recipients, consensus was reached in considering 18 of the 42 risk factors evaluated as key risk factors, 6 of which have been previously described as they were also key risk factors in other patient groups. Three of the remaining 12 factors are related to GVHD, which is one of the most common complications in patients undergoing allo-HSCT. Key risk factors included current immunosuppressive treatment (immunosuppressants/glucocorticoids) because of a grade III-IV acute GVHD or an extensive chronic GVHD (both with a proportion of agreement of 100%) and having received prophylaxis for GVHD with immunosuppressants (with a lower proportion of agreement 78.6%). Different studies have shown that GVHD is an independent risk factor for invasive aspergillosis, which is probably due to the need of using high-

Item	Mean	Level of agreement <sup>b</sup>
Induction treatment <sup>a</sup>	4.5	Concordance
Consolidation with haematological response	3	Indeterminate
Consolidation without haematological response or refractory <sup>a</sup>	4.6	Concordance
Profound and prolonged neutropenia <sup>a</sup>	4.8	Concordance
Monocytopenia	3.1	Indeterminate
COPD chronically treated with GC	3.7	Indeterminate
Advanced liver disease	2.8	Indeterminate
Renal failure	2.7	Indeterminate
Uncontrolled hyperglycaemia	3.3	Indeterminate
Malnutrition	3.1	Indeterminate
Obesity	2.6	Indeterminate
COPD greater tan 2	3.0	Indeterminate
Advanced age	3.1	Indeterminate
Antifungal prophylaxis with "azoles" <sup>a</sup>	3.9	Concordance
Previous IFI-FF <sup>a</sup>	4.6	Concordance
CD4+ lymphocytopenia	3.5	Indeterminate
Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2, etc.)	3.0	Indeterminate
Iron overload	3.3	Indeterminate
Treatment with purine analogues	3.6	Indeterminate
Treatment with citarabine (high doses)	3.5	Concordance
Proximity to construction or remodelling areas <sup>a</sup>	4.0	Concordance
Work or leisure activities at risk of exposure	3.3	Indeterminate
Rooms without HEPA filters <sup>a</sup>	4.0	Concordance
Rooms without laminar air flow	3.5	Indeterminate
Seasonality (winter season)	2.8	Indeterminate

<sup>a</sup>Key risk factor; IFI-FF: invasive fungal infection caused by filamentous fungi; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GC: glucocorticoids; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. HEPA: high efficiency particle arrestance; <sup>b</sup>Level of agreement.

dose immunosuppressive therapy. Both grade III-IV acute GVHD (HR 2.2, 95% CI 1.4-3.4) and extensive chronic GVHD (HR 2.2, 95% CI 1.3-3.7) as well as steroid-refractory GVHD are major risk factors for opportunistic infections including IFI-FF<sup>26,27,38,39</sup>.

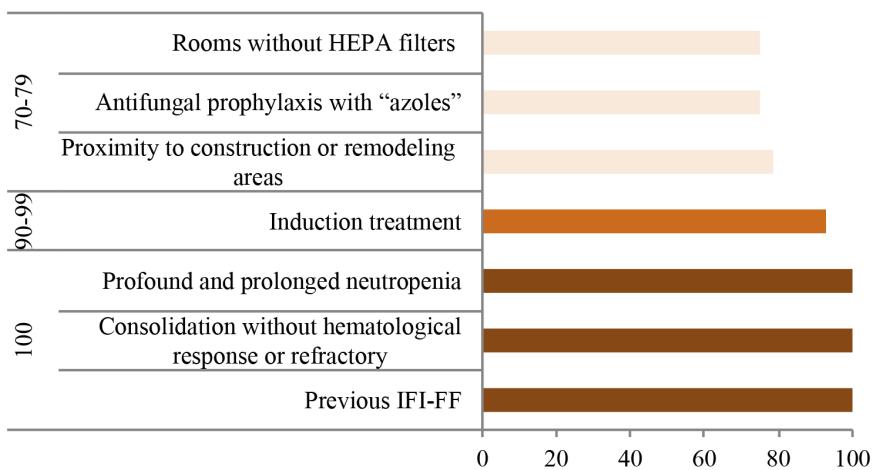
Other three key risk factors were related to the type of allo-HSCT, such as the use of umbilical cord blood as the source of hematopoietic stem cells, HLA mismatched allo-HSCT, and haploidentical allo-HSCT (with a lower proportion of agreement than the first two). Umbilical cord stem cells are frequently used in adult patients requiring allo-HSCT, although a delay in haematological recovery, between 21 and 35 days in 90% of the patients, is the main disadvantage<sup>40</sup>. In a study

that assessed the risk of invasive aspergillosis among 1,682 patients who received HSCT, cord blood as the stem cell source increased the risk of invasive aspergillosis with a HR of 5.1 (95% CI 1.5-17.2)<sup>38</sup>. Also, in a retrospective study of 434 consecutive allo-HSCTs, umbilical cord blood transplantation was associated with a higher risk of invasive aspergillosis (100-days-cumulative incidence 16% vs. 6%, P = 0.04)<sup>41</sup>. On the other hand, various studies have shown that HLA mismatched allo-HSCT also increases the risk of IFI-FF<sup>25,26</sup>. In a retrospective study of 1,248 patients who underwent allo-HSCT, early invasive mold infection was significantly higher in the HLA mismatched group than in the HLA matched group (HR 6.7, 95% CI 2.4-18.3)<sup>35</sup>.

Diagnosis of AML prior to allo-HSCT was also considered a key risk factor by the expert panel, with a proportion of agreement close to 90%. In an Italian retrospective cohort study of 11,802 patients with hematologic malignancies, there were 538 proven or probable IFI (4.6%); 373 (69%) occurred in patients with AML. Over half (346/538) were caused by molds (2.9%), in most cases *Aspergillus* spp. (310/346)<sup>6</sup>. Recipients of allo-HSCT or on treatment for AML/MDS have a 20-fold increase in risk for invasive aspergillosis in comparison to patients diagnosed with lymphoma or MM<sup>29,42</sup>. In the prospective Chinese study (CAESAR study), diagnosis of AML/MDS increased the risk of IFI-FF with an OR of 1.82 (95% CI 1.14-2.92)<sup>11</sup>.

Graft failure was also considered key risk factors for IFI-FF, with a high proportion of agreement (92.9%). Profound and prolonged neutropenia associated with graft failure increases notably the risk of opportunistic infection including IFI-FF. Neutropenia, lymphopenia, and monocytopenia have been shown to be relevant risk factors for the development of IFI-FF<sup>26,35</sup>. Also, CD4+ lymphocytopenia was selected as key risk factor. In this respect, a retrospective study of 1,248 patients who underwent allo-HSCT, it was found that lymphopenia increased significantly the risk of early (days 1-39 after transplantation) invasive mold infection (HR 6.3, 95% CI 2.1-19.2)<sup>35</sup>. In another study of 840 allo-HSCT recipients, neutropenia/lymphocytopenia or lymphocyte dysfunction was one of the four risk factors for invasive mold infection (HR 2.45, 95% CI 1.39-4.34)<sup>29</sup>. *Aspergillus*-specific CD4+ T cell responses have long been recognized as important in regulating effective pulmonary inflammation and potentially adding antifungal effector activity<sup>35</sup>.

Infection with CMV and other viruses of the herpes group were also considered key risk factor with a proportion of agreement close to 70%. CMV infection also increased significantly the risk of invasive aspergillosis in SCHT recipients, with a HR between 2.2 and 7.0<sup>26,27,38</sup>. Infection by CMV has been associated with development



**Figure 4** Key risk factors for IFI-FF in patients with AL/MSD (level of agreement)

of both early and late IFI after transplantation. The exact mechanism is not known, although immune modulation of the virus and/or ganciclovir-induced neutropenia probably contribute<sup>35</sup>.

Two treatment-related variables were also considered key factors. These included having been received anti-TNF $\alpha$  drugs (infliximab, adalimumab, etanercept) and treatment with anti-thymocyte globulin. In a retrospective study of 58 patients with haematological malignancies who developed probable or proven IFI (most of them caused by filamentous fungi) over a 5 year period, T cell suppressive therapy (35/44, 80% vs. 69/116, 59%) were significantly related with development of IFI (HR 7.24, 95% CI 3.58-14.64)<sup>43</sup>. TNF $\alpha$  blockade therapy has been associated with the occurrence of invasive aspergillosis in non-haematological patients who suffer from autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis or Crohn's disease<sup>20</sup>. In a study of 1,248 patients who underwent allo-HSCT, the use of anti-thymocyte globulin in conditioning regimens was a significant risk factor for early IFI (HR 4.9, 95% CI 1.2-19.5)<sup>35</sup>. These agents may not only cause a transitory deep neutropenia, but also induce prolonged lymphocytopenia with an inherent long-lasting impairment of cell-mediated immunity<sup>20</sup>.

In the group of patients with lymphoma/MM, 5 of the 21 risk factors evaluated were considered key risk factors, three of them have been previously described and the remaining two were the use of high doses of steroids and progressive disease of the haematological malignancy. The use of corticosteroids is a well-known risk factor for IFI-FF. It has been shown that corticosteroids reduce the immune response of the host through deterioration of the capacity of eliminating fungal conidia engulfed by the alveolar macrophage and decrease the production of proinflammatory cytokines and chemokines by the macrophages, which are important for recruitment of neutrophils and monocytes. In

addition, treatment with steroids causes a qualitative alteration in the function of neutrophils. These effects appear to be dependent on both the dose and duration of treatment. Studies have shown that doses from 0.2 mg/kg/day increase mortality associated with invasive aspergillosis independently of the underlying illness of the host (HR 2.8, 95% CI 1.7-4.7)<sup>20,26,33,35</sup>. In addition, the risk associated with corticosteroid treatment increases in the presence of other concomitant risk factors for invasive aspergillosis<sup>12</sup>.

Different studies have shown that progression of haematological malignancy increases mortality associated with IFI-HH<sup>29,33</sup>. In a randomized trial of liposomal amphotericin B comparing high-loading dose regimen with standard regimen (AmBiLoad trial), 12-week survival for uncontrolled haematological malignancy was 54% as compared to 81% for controlled malignancy<sup>44</sup>.

In this expert consensus a large variety of clinical scenarios were analyzed, which is an advantage of the study. Also, the study has the strengths of anonymity of individual opinions, to allow controlled interaction among group participants, and to provide the opportunity for reconsideration of initial opinions. Limitations of the Delphi method are related to the characteristics of this consensus model, with somewhat structured response options, which do not permit to include additional comments that could be very valuable, particularly in controversial issues. Another limitation is that, it is assessing the perception of the physicians on risk factors rather than assessing the disease-risk factor relationship. But it is important that it reflects an insight based on physician experience and provides stratification. The present study has shown the usefulness of a Delphi-based survey for identifying and classifying key risk factors for IFI-FF in patients with haematological malignancy or in allo-HSCT recipients. Stratification and recognition of key risk factors may improve clinical practice allowing to design preventive and diagnostic strategies, as well as to start early treatment in patients with IFI-FF. Based on these methods, a score with these selected key risk factors may be built and validated for tailoring the best strategy according to the individualized assessment of the patient's risk. However, more studies are needed to validate the risk factors here established by this group of experts in daily practice.

## FUNDING

The Delphi survey was supported by Gilead Sciences SL.

## REFERENCES

1. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014;93:13-32.
2. Takaoka K, Nannya Y, Shinohara A, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. A novel scoring system to predict the incidence of invasive fungal disease in salvage chemotherapies for malignant lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1637-44.
3. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
4. Herbrecht R, Bories P, Moulin J-C, Ledoux M-P, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients: Risk stratification for invasive aspergillosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23-30.
5. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: Epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:490.e1-490.e10.
6. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
7. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: Results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;45:1161-70.
8. Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute leukemia: Update on morbidity and mortality—SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis* 2007;44:1524-5.
9. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Hönlgl M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: A prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:531-6.
10. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: Prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015;100:284-92.
11. Sun Y, Huang H, Chen J, Li J, Ma J, Li J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: A multicenter, prospective, observational study in China. *Tumor Biol* 2015;36:757-67.
12. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Invasive fungal infection in haematology patients. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2012;30:572-9.
13. des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, Pasquier F, François N, Corm S, et al. Invasive fungal infections: Epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology: Invasive fungal infections: analysis of antifungal prescriptions. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:152-60.
14. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012;96:748-57.
15. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia* 2009;168:299-311.
16. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: Part 1. *Future Microbiol* 2013;8:1063-5.
17. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: Part 2. *Future Microbiol* 2013;8:1245-7.
18. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess Winch Engl* 1998;2:i-iv, 1-88.
19. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008-15.
20. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Supplement 1):i5-14.
21. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: Before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* 2001;66:257-62.
22. Flynn PM, Williams BG, Hetherington SV, Williams BF, Giannini MA, Pearson TA. *Aspergillus terreus* during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:363-5.
23. Abdul Salam Z-H, Karlin RB, Ling ML, Yang KS. The impact of portable high-efficiency particulate air filters on the incidence of invasive aspergillosis in a large acute tertiary-care hospital. *Am J Infect Control* 2010;38:e1-7.
24. Barberán J, Mensa J, Llamas JCV, Ramos IJ, Ruiz JCG, Marín JRC, et al. Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:263-70.
25. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: What have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter* 2013;26:378-86.
26. Cornely OA, Aversa F, Cook P, Jones B, Michallet M, Shea T, et al. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy: Prophylaxis of IFI in hematologic patients. *Eur J Haematol* 2011;87:289-301.
27. Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharro A, et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1465-72.

28. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974-90.
29. Stanzani M, Lewis RE, Fiacchini M, Ricci P, Tumietto F, Viale P, et al. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *PLoS One* 2013;8:e75531. doi: 10.1371/journal.pone.0075531
30. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald A, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494-503.
31. Grigg A, Slavin M. Minimizing the risk of recurrent or progressive invasive mold infections during stem cell transplantation or further intensive chemotherapy. *Transpl Infect Dis* 2008;10:3-12.
32. Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002;116:475-82.
33. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176-84.
34. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
35. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47:1041-50.
36. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: How do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-15.
37. Auburger J, Lass-Florl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: Real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2268-73.
38. Marr KA. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
39. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukilä-Kähkölä P, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:801-8.
40. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: A pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:70-6.
41. Parody R, Martino R, de la Cámara R, García-Noblejas A, Esquirol A, García-Cadenas I, et al. Fungal and viral infections after allogeneic hematopoietic transplantation from unrelated donors in adults: Improving outcomes over time. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:274-81.
42. Mühlmann K, Wenger C, Zenhäusern R, Täuber MG. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2015;19:545-50.
43. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentín T, Koidl C, Wolfler A, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2029-33.
44. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.

## Supplementary material

Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients

### QUESTIONNAIRES

A survey study was conducted in which the relevance of different risk factors associated with the development of invasive fungal infection (IFI) caused by filamentous fungi (FF) (IFI-FF) in onco-haematological patients was evaluated. The survey included three questionnaires, a) one addressed to patients diagnosed of multiple myeloma (MM), Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma in which the relevance of 21 risk factors was assessed; b) another questionnaire addressed to patients undergoing allogenic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), in which the relevance of 42 risk factors was evaluated; and c) a third questionnaire addressed to patients diagnosed with acute leukaemia (AL) or myelodysplastic syndrome (MDS), which included 25 risk factors. Five possible closed and mutually exclusive responses were considered for the items of each questionnaire. The five possible responses were: minimal, low, medium, high or maximal relevance. Details of the questionnaires are as follows:

#### A. MULTIPLE MYELOMA (MM) AND LYMPHOMAS (HODGKIN'S AND NON-HODKIN'S)

1. What degree of relevance do you consider to have neutropenia in risk stratification for IFI?
2. What degree of relevance do you consider to have alterations of cellular immunity in risk stratification for IFI?
3. What degree of relevance do you consider to have breaks in mucocutaneous barriers in risk stratification for IFI?
4. What degree of relevance do you consider to have comorbidity type COPD or structural bronchopneumopathy on chronic treatment with corticoids in risk stratification for IFI?
5. What degree of relevance do you consider to have comorbidity type liver cirrhosis or advanced liver disease in risk stratification for IFI?
6. What degree of relevance do you consider to have progression of haematological disease in risk stratification for IFI?
7. What degree of relevance do you consider to have renal failure in risk stratification for IFI?
8. What degree of relevance do you consider to have the use of antacids or H<sub>2</sub> antagonists and proton pump inhibitors in risk stratification for IFI?
9. What degree of relevance do you consider to have advanced age in risk stratification for IFI?
10. What degree of relevance do you consider to have COPD greater than 2 in risk stratification for IFI?
11. What degree of relevance do you consider to have lymphocytopenia (CD4+ < 200 cells/mL) in risk stratification for IFI?
12. What degree of relevance do you consider to have the use of anti-CD52 biological therapies (alemtuzumab or fatumumab) in risk stratification for IFI?
13. What degree of relevance do you consider to have the use of anti-CD20 (rituximab and other) in risk stratification for IFI?
14. What degree of relevance do you consider to have the use of bortezomib in risk stratification for IFI?
15. What degree of relevance do you consider to have the use of lenalidomide in risk stratification for IFI?
16. What degree of relevance do you consider to have treatment with purine analogues (fludarabine) in risk stratification for IFI?
17. What degree of relevance do you consider to have the use of high doses of steroids (1 mg/kg/day for more than 2 weeks) in risk stratification for IFI?
18. What degree of relevance do you consider to have functional or anatomic hyposplenism/anesplenia in risk stratification for IFI?
19. What degree of relevance do you consider to have proximity to construction or remodelling areas (at home or at the hospital) in risk stratification for IFI?
20. What degree of relevance do you consider to have seasonality (winter season) in risk stratification for IFI?
21. What degree of relevance do you consider to have work, hobbies or leisure activities at risk of exposure (gardening, jacuzzis, etc.) in risk stratification for IFI?

## B. ALLOGENIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

1. What degree of relevance do you consider to have the diagnosis of AML before transplantation in risk stratification for IFI?
2. What degree of relevance do you consider to have the diagnosis of ALL before transplantation in risk stratification for IFI?
3. What degree of relevance do you consider to have the diagnosis of MSD before transplantation in risk stratification for IFI?
4. What degree of relevance do you consider to have profound neutropenia (ANC < 100 cells/mL) and prolonged neutropenia (more than 14 days) in risk stratification for IFI?
5. What degree of relevance do you consider to have monocytopenia in risk stratification for IFI?
6. What degree of relevance do you consider to have lymphopenia in risk stratification for IFI?
7. What degree of relevance do you consider to have comorbidity type COPD or structural bronchopneumopathy on chronic treatment with corticoids in risk stratification for IFI?
8. What degree of relevance do you consider to have renal failure in risk stratification for IFI?
9. What degree of relevance do you consider to have uncontrolled hyperglycaemia in risk stratification for IFI?
10. What degree of relevance do you consider to have malnutrition in risk stratification for IFI?
11. What degree of relevance do you consider to have obesity in risk stratification for IFI?
12. What degree of relevance do you consider to have breaks in mucocutaneous barriers in risk stratification for IFI?
13. What degree of relevance do you consider to have advanced age in mucocutaneous barriers in risk stratification for IFI?
14. What degree of relevance do you consider to have COPD greater than 2 in risk stratification for IFI?
15. What degree of relevance do you consider to have an allo-HSCT from a related donor, identical HLA in risk stratification for IFI?
16. What degree of relevance do you consider to have an allo-HSCT from unrelated donor, identical HLA in risk stratification for IFI?
17. What degree of relevance do you consider to have an allo-HSCT mismatch HLA in risk stratification for IFI?
18. What degree of relevance do you consider to have hematopoietic cell transplantation using umbilical cord cells in risk stratification for IFI?
19. What degree of relevance do you consider to have haploidentical hematopoietic cell transplantation in risk stratification for IFI?
20. What degree of relevance do you consider to have graft failure in risk stratification for IFI?
21. What degree of relevance do you consider to have if the patient is on prophylactic immunosuppressive treatment for GVHD in risk stratification for IFI?
22. What degree of relevance do you consider to have if the patient is on treatment with immunosuppressants and steroids because of grades III-IV GVHD in risk stratification for IFI?
23. What degree of relevance do you consider to have if the patient is on treatment with immunosuppressants and steroids because of extensive chronic GVHD in risk stratification for IFI?
24. What degree of relevance do you consider to have the use of anti-TNF biological therapies (infliximab, adalimumab, etanercept) in risk stratification for IFI?
25. What degree of relevance do you consider to have the use alemtuzumab in risk stratification for IFI?
26. What degree of relevance do you consider to have lymphocytopenia (CD4+ < 200 cells/mL) in risk stratification for IFI?
27. What degree of relevance do you consider to have the use of anti-thymocyte globulin in risk stratification for IFI?
28. What degree of relevance do you consider to have genetic polymorphisms (MLB, TLR4-2, etc.) in risk stratification for IFI?
29. What degree of relevance do you consider to have a previous episode of IFI in risk stratification for IFI?
30. What degree of relevance do you consider to have iron overload in risk stratification for IFI?
31. What degree of relevance do you consider to have infection by CMV or other herpes group viruses in risk stratification for IFI?
32. What degree of relevance do you consider to have parvovirus B19 infection in risk stratification for IFI?
33. What degree of relevance do you consider to have respiratory viruses infection in risk stratification for IFI?
34. What degree of relevance do you consider to have antifungal prophylaxis with extended-spectrum "azoles" (voriconazole, posaconazole) in risk stratification for IFI?
35. What degree of relevance do you consider to have antifungal prophylaxis with "*candins*" in risk stratification for IFI?
36. What degree of relevance do you consider to have antifungal prophylaxis with polyenes (amphotericin formulations) in risk stratification for IFI?

37. What degree of relevance do you consider to have proximity to construction or remodelling areas (at home or at the hospital) in risk stratification for IFI?
38. What degree of relevance do you consider to have living with pets in risk stratification for IFI?
39. What degree of relevance do you consider to have work, hobbies or leisure activities at risk of exposure (gardening, jacuzzis, etc.) in risk stratification for IFI?
40. What degree of relevance do you consider to have staying in rooms without HEPA filters in risk stratification for IFI?
41. What degree of relevance do you consider to have staying in rooms without laminar air flow in risk stratification for IFI?
42. What degree of relevance do you consider to have seasonality (winter season) in risk stratification for IFI?

### C. ACUTE LEUKAEMIAS (AL) AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS)

1. What degree of relevance do you consider to have AL and MDS in induction treatment in risk stratification for IFI?
2. What degree of relevance do you consider to have AL and MDS in consolidation treatment with haematological response in risk stratification for IFI?
3. What degree of relevance do you consider to have AL and MDS in consolidation treatment without haematological response or refractory patients in risk stratification for IFI?
4. What degree of relevance do you consider to have profound neutropenia ( $ANC < 100$  cells/mL) and prolonged neutropenia (more than 14 days) in risk stratification for IFI?
5. What degree of relevance do you consider to have monocytopenia in risk stratification for IFI?
6. What degree of relevance do you consider to have comorbidity type COPD or structural bronchopneumopathy on chronic treatment with corticoids in risk stratification for IFI?
7. What degree of relevance do you consider to have comorbidity such as liver cirrhosis or advanced liver disease in risk stratification for IFI?
8. What degree of relevance do you consider to have renal failure in risk stratification for IFI?
9. What degree of relevance do you consider to have uncontrolled hyperglycemia in risk stratification for IFI?
10. What degree of relevance do you consider to have malnutrition in risk stratification for IFI?
11. What degree of relevance do you consider to have obesity in risk stratification for IFI?
12. What degree of relevance do you consider to have COPD greater than 2 in risk stratification for IFI?
13. What degree of relevance do you consider to have advanced age in risk stratification for IFI?
14. What degree of relevance do you consider to have antifungal prophylaxis with extended-spectrum "azoles" (voriconazole, posaconazole) in risk stratification for IFI?
15. What degree of relevance do you consider to have a previous episode of IFI in risk stratification for IFI?
16. What degree of relevance do you consider to have lymphocytopenia ( $CD4+ < 200$  cells/mL) in risk stratification for IFI?
17. What degree of relevance do you consider to have genetic polymorphisms (MLB, TLR4-2, etc.) in risk stratification for IFI?
18. What degree of relevance do you consider to have iron overload in risk stratification for IFI?
19. What degree of relevance do you consider to have treatment with purine analogues (fludarabine, etc.) in risk stratification for IFI?
20. What degree of relevance do you consider to have treatment with citarabine (high doses) in risk stratification for IFI?
21. What degree of relevance do you consider to have proximity to construction or remodelling areas (at home or at the hospital) in risk stratification for IFI?
22. What degree of relevance do you consider to have work, hobbies or leisure activities at risk of exposure (gardening, jacuzzis, etc.) in risk stratification for IFI?
23. What degree of relevance do you consider to have staying in rooms without HEPA filters in risk stratification for IFI?
24. What degree of relevance do you consider to have staying in rooms without laminar air flow in risk stratification for IFI?
25. What degree of relevance do you consider to have seasonality (winter season) in risk stratification for IFI?

## Original Breve

Gema Barbeito-Castiñeiras<sup>1</sup>  
María Guinda-Giménez<sup>2</sup>  
Olaia Cores-Calvo<sup>3</sup>  
Manuela Hernández-  
Blanco<sup>3</sup>  
Fernanda Pardo-Sánchez<sup>3</sup>

# Artritis neumocócica en población pediátrica

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela - Universidad de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital da Costa. Burela. Lugo.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

### RESUMEN

**Introducción.** Se revisan los casos de artritis séptica en población pediátrica por *Streptococcus pneumoniae* en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Material y métodos.** Se realizó una revisión retrospectiva de los aislamientos de *S. pneumoniae* en líquidos articulares en niños el período de enero de 2005 a marzo de 2014.

**Resultados.** De los 7.416 líquidos articulares recibidos en el Servicio de Microbiología, 77 pertenecían a pacientes pediátricos, y de ellos, solamente 8 tuvieron cultivo positivo. En total fueron tres casos positivos para *S. pneumoniae*, dos con cultivo positivo y un tercero con detección antigenica positiva en el líquido articular. En los tres pacientes (dos de ellos menores de 15 meses) la articulación afectada fue la cadera, se combinó el tratamiento antibiótico con el drenaje quirúrgico y la evolución fue favorable.

**Conclusiones.** La artritis neumocócica es una entidad que debe ser tenida en cuenta ya que la mayoría de los cuadros de artritis en población pediátrica aparecen como complicación de una bacteriemia posterior a un cuadro catarral o una otitis. El mayor riesgo de secuelas se asocia a retrasos en el diagnóstico, por ello es imprescindible un diagnóstico precoz clínico y microbiológico.

**PALABRAS CLAVE:** *Streptococcus pneumoniae*; artritis; pediátrico; vacunas; serotipado.

### Pneumococcal arthritis in paediatric population

### ABSTRACT

**Introduction.** Cases of septic arthritis in paediatric population by *Streptococcus pneumoniae* in the Health Area of Santiago de Compostela (Spain) were reviewed.

**Material and methods.** A retrospective study from January 2005 to March 2014 was conducted for all *S. pneumoniae* isolates obtained from joint fluids in children.

**Results.** From the 7,416 joint fluids received in the Microbiology Department, 77 belonged to paediatric patients, and of these, only 8 had positive culture. In total, there were three positive cases for *S. pneumoniae*, two with positive culture and a third with positive antigen detection. In the three patients (two of them under 15 months) the affected joint was hip, antibiotic treatment was combined with surgical drainage and evolution was favourable.

**Conclusions.** We conclude that pneumococcal arthritis is an entity that must be taken into account since most cases of arthritis in paediatric population appear as a complication of bacteraemia after a common cold or an ear infection. The greatest risk of sequel is associated with delays in diagnosis, so it is essential clinical and microbiological early diagnosis.

**KEY WORDS:** *S.pneumoniae*; arthritis; paediatric; vaccines; serotyping;

### INTRODUCCIÓN

La artritis por *Streptococcus pneumoniae* es una entidad poco frecuente entre las manifestaciones de la enfermedad neumocócica y aparece como una complicación de la bacteriemia desde otro foco<sup>1</sup>. Afecta fundamentalmente a niños pequeños y ancianos y suele presentarse en forma de monoartritis aguda, sin otras características diferenciales. En población adulta representa menos del 1% de todas las artritis

Correspondencia:  
Gema Barbeito-Castiñeiras  
Servicio de Microbiología y Parasitología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.  
Avenida da Choupana S/N, CP 15706, Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Teléfono: +34981950358.  
E-mail: Gema.Barbeito.Castiñeiras@sergas.es

sépticas, y en población pediátrica, el *S. pneumoniae* es el agente causal de entre un 5,5 y un 9,7 % de las artritis sépticas<sup>2</sup>, por detrás del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* tipo b antes de la introducción de la vacuna frente a este último en el calendario vacunal<sup>3</sup>.

En este trabajo establecemos la frecuencia y el perfil epidemiológico-clínico de las artritis sépticas por *S. pneumoniae* comprobadas microbiológicamente en pacientes pediátricos del Área Sanitaria de Santiago de Compostela (458.759 habitantes).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los aislamientos en líquidos articulares procedentes de pacientes pediátricos durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2005 y Marzo de 2014.

Como fuentes de datos se emplearon el Sistema Informático de Microbiología (OpenLab®) y la historia clínica electrónica de Galicia (IANUS).

Las muestras se procesaron para tinción de Gram y cultivo en medios sólidos y líquidos. Se confirmó que los aislamientos fuesen *S. pneumoniae* por morfología de la colonia y hemólisis alfa en agar sangre, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en sales biliares. La serotipificación se realizó en el Laboratorio de Referencia de Neumocos (Instituto de Salud Carlos III, Madrid)<sup>4</sup>. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima, vancomicina y levofloxacino se obtuvieron por el método de Etest (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), y la interpretación de los resultados se hizo siguiendo los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>5</sup>.

## CASOS CLÍNICOS

### CASO 1

Paciente de 14 meses con fiebre alta tras 15 días de cuadro catarral y otitis media bilateral tratada con cefaclor. La paciente se remite al Servicio de Urgencias desde su centro de salud por sospecha de sinovitis/artritis de cadera izquierda al presentar dolor a la movilización de la misma y rechazar deambulación. No traumatismos previos ni otra clínica acompañante. En la exploración física destaca timpano derecho abombado y adenopatías laterocervicales bilaterales, dolor con la adducción de la cadera izquierda y rechazo al apoyar la extremidad inferior izquierda. Radiografía de cadera y gammagrafía ósea normales. En la ecografía se evidencia discreta distensión de la cápsula articular y derrame en la articulación de cadera izquierda.

En líquido articular se aisló *S. pneumoniae* serotipo 19A sensible a penicilina, cefotaxima y vancomicina, y los hemocultivos fueron negativos.

Durante el ingreso, la paciente recibió tratamiento antibiótico con cloxacilina y cefotaxima por vía intravenosa (iv)

durante 2 semanas, y se practicó drenaje quirúrgico y tracción cutánea. Al alta se le pautó cefpodoxima vía oral (vo) durante 2 semanas.

### CASO 2

Varón de 14 meses llevado al Servicio de Urgencias por cojera, dolor de cadera de 5 días de evolución y fiebre. Previamente había presentado un cuadro catarral. En la exploración física se encontró orofaringe hiperémica y dolor e impotencia funcional de cadera derecha, siendo imposible la extensión. Radiografía de cadera normal. En ecografía se evidencia la presencia de líquido intraarticular con ecos en su interior. En la gammagrafía ósea se observan depósitos del trazador a nivel de la región coxofemoral derecha sugestivos de proceso infeccioso. El líquido articular y los hemocultivos fueron positivos para *S. pneumoniae* serotipo 10A sensible a penicilina, cefotaxima y vancomicina.

El paciente fue diagnosticado de artritis séptica y osteomielitis de fémur. Se realizó artrotomía de cadera derecha, drenaje quirúrgico y lavado. El tratamiento antibiótico se hizo con cloxacilina y cefotaxima iv durante 4 días que, tras informe microbiológico, se cambia a ceftriaxona y vancomicina iv durante 3 semanas. Al alta continuó el tratamiento con clindamicina oral.

### CASO 3

Paciente de 10 años que desde 8 días antes del ingreso presenta fiebre vespertina, tos seca y fluxión nasal. Acude a urgencias por dolor localizado a nivel de cadera izquierda de 6 días de evolución que se intensifica con el movimiento de forma progresiva provocando cojera. Limitación de la flexoextensión, rotación y abducción de la cadera izquierda, y de la movilización activa y pasiva. Dolor leve a la palpación a nivel medio inguinal izquierdo y en tercio proximal de la cara anterior del muslo izquierdo. La analítica y radiografía de pelvis son normales. En ecografía y radiografía de cadera izquierda se observa derrame articular.

En hemocultivos se aísla *S. pneumoniae* serotipo 33F. Se instaura tratamiento con cefotaxima y clindamicina iv durante 2 semanas. El cultivo del líquido articular extraído dos días después de iniciarse el tratamiento fue negativo pero la determinación de antígeno neumocócico en dicho líquido fue positiva. Se realizó artrocentesis y artrotomía. Al alta se pautó cefpodoxima durante 1 semana.

## RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2005 y Marzo 2014 se recibieron en el Servicio de Microbiología un total de 7.416 líquidos articulares, de los cuales 1.456 tuvieron cultivo positivo.

De los 7.416 líquidos articulares recibidos 77 pertenecían a pacientes pediátricos, y de ellos, solamente 8 tuvieron cultivo positivo. Los microorganismos aislados fueron: *S. pneumoniae* (2), *S. liquefaciens* (1), *S. epidermidis* (1), *S. pyogenes* (1), *S.*

Tabla 1

Características clínicas y evolución de parámetros analíticos.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Edad	14 meses	14 meses	10 años
Sexo	Mujer	Varón	Mujer
Hemograma al ingreso			
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	16.000	26.230	14.590
VSG (mm)	78	75	57
PCR (mg/dL)	48	22,64	3,66
Temperatura al ingreso (°C)	37,5	38,1	38,3
Hemograma al alta			
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9.490	14.670	No consta
VSG (mm)	33	14	12
PCR (mg/dL)	<0,4	4,26	0,83
Hemocultivo	Negativo	Positivo	Positivo
Líquido articular (cultivo)	Positivo	Positivo	Negativo
Antígeno <i>S. pneumoniae</i> (líquido articular)	-	-	Positivo
Localización	Cadera	Cadera	Cadera
Tratamiento	Drenaje y tracción Cloxacilina + cefotaxima iv 2 semanas Cefpodoxima al alta 2 semanas	Arrotomía, drenaje y lavado Cloxacilina + cefotaxima iv 4 días Ceftriaxona + Vancomicina iv 3 semanas Clindamicina vo al alta	Artrocentesis y artrotomía Cefotaxima + clindamicina iv 2 semanas Cefpodoxima al alta 1 semana
Evolución	Curación	Curación	Curación
Estudio de sensibilidad (sensible)	Penicilina y Cefotaxima	Penicilina y Cefotaxima	Penicilina y Cefotaxima

VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva.

*capitis* (1), *K. kingae* (1). Hubo un líquido articular con cultivo negativo pero con determinación de antígeno neumocócico positivo (BinaxNOW® *Streptococcus pneumoniae* Antigen Card, Alere Healthcare, Atlanta, EEUU).

En total fueron tres casos positivos para *S. pneumoniae*, dos con cultivo positivo y un tercero con detección antigénica positiva en el líquido articular. En los tres pacientes (dos de ellos menores de 15 meses) la articulación afectada fue la cadera y siempre se combinó el tratamiento antibiótico con el drenaje quirúrgico. El tratamiento antibiótico incluyó una cefalosporina de 3<sup>a</sup> generación combinada con otro antibiótico con actividad antiestafilocócica (cefotaxima y cloxacilina, cefotaxima y clindamicina, y ceftriaxona más vancomicina). No se aplicaron antibióticos intraarticulares.

Los serotipos de los tres aislados fueron 19A, 10A y 33F. Las características clínicas y la evolución de los parámetros analíticos de los tres casos se resumen en la tabla 1.

## DISCUSIÓN

Las infecciones osteoarticulares son una patología infrecuente en la infancia y cuando se presentan, afectan sobre todo a niños menores de 5 años<sup>6</sup>. Son infecciones difíciles de reconocer en fase precoz y además, el momento de desarrollo infantil en que se producen hace que puedan quedar lesiones tanto en la articulación como en el cartílago en crecimiento, pudiendo traer como consecuencia secuelas para toda la vida<sup>7</sup>.

Es posible que la poca frecuencia de patología articular en niños explique el escaso número de líquidos articulares (77, en un periodo de 9 años y 3 meses) recibidos en el Servicio de Microbiología por sospecha de artritis séptica en población pediátrica. El rendimiento del cultivo fue del 10,39%.

En la mayoría de las series publicadas *S. pneumoniae* es el tercer patógeno en frecuencia (después de *S. aureus*

y *S. pyogenes*), en nuestro caso a pesar del escaso número de líquidos articulares, tres de los 8 positivos lo fueron para *S. pneumoniae*, por lo tanto, debe ser tenido en cuenta ya que, la mayoría de los cuadros de artritis en población pediátrica aparecen como complicación de una bacteriemia posterior a un cuadro catarral o una otitis<sup>8</sup>.

Casi todos los casos publicados reconocen como foco primario alguna infección del aparato respiratorio, algo común a nuestros tres pacientes, puesto que en dos casos hubo un cuadro catarral previo con fiebre, y en el tercero se había diagnosticado una otitis media bilateral<sup>9,10</sup>.

Está demostrado que después de la introducción de las vacunas antineumocócicas (hepta, deca y trecevalente) no sólo ha disminuido la incidencia de enfermedad invasiva en población pediátrica sino que han dejado de aislarse serotipos vacunales y han emergido otros no incluidos en la vacuna como consecuencia de la presión selectiva<sup>11</sup>.

En nuestra Área Sanitaria el serotipo aislado con más frecuencia en población pediátrica ha sido el 19A (28,07%). Los tres casos citados habían sido vacunados con la vacuna heptavalente (Prevenar®, Pfizer, EEUU), pero ninguno de los serotipos aislados (10A, 19A y 33F) está incluido en la vacuna. El serotipo 19A forma al fin parte de la vacuna trecevalente que se ha incluido en el calendario vacunal desde enero del año 2011<sup>12,13</sup>.

En los tres casos la articulación afectada fue la cadera, que es la articulación habitualmente afectada en niños cuando está implicado *S. pneumoniae*<sup>1,3,7</sup>.

Es importante que los pediatras reconozcan los síntomas de una infección articular de manera que el diagnóstico y tratamiento sean lo más precoces posible, para neutralizar la rapidez de la respuesta inflamatoria e infecciosa que se produce en la articulación, porque en la mayoría de los casos se ha visto que la degradación del cartílago se produce en las primeras 8 horas después del comienzo de la infección<sup>13</sup>.

El mayor riesgo de secuelas se asocia a retrasos en el diagnóstico, por ello es imprescindible, ante cualquier sospecha de artritis séptica, enviar a Microbiología no solamente hemocultivos, sino también muestras de líquido articular. Es necesario un diagnóstico precoz<sup>14</sup>, artroscopia recurriendo al drenaje abierto en los casos que hay afectación de la cadera y un tratamiento antibiótico correcto para conseguir una recuperación adecuada<sup>15-17</sup>.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 Cases. Clin Infect Dis 2003; 36: 319-27.
- Barahona L, Soriano F, Fernández-Robles R, Granizo JJ, López-Duran JC. Artritis neumocócica bacteriémica en un Hospital Universitario de Madrid (1993-2003). Enferm Infect Microbiol Clin 2005; 23:22-4.
- Young TP, Maas L, Thorp AW, Brown L. Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millennium. Am J Emerg Med 2011; 29:899-902.
- Pardo Sánchez F, Pérez del Molino Bernal ML, Romero Jung PA, Martínez Lamas L, Regueiro García B. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos en un Área Sanitaria de Galicia. Rev Esp Quimioter 2007; 20: 421-8.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement.
- González-Abad MJ, Alonso Sanz M, Hernández Milán B, Gómez González C. Artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*. An Pediatr 2011; 74:206-7.
- Sánchez Granados JM, Malalana Martínez A, Gonzalez Tome MI, Carreño Guerra P, Molina Esteban L, Giangaspro Corradi E, Ramos Amador JT. Artritis sépticas causadas por *Streptococcus pneumoniae*. An Esp Pediatr 2002; 56: 208-211.
- Iglesias L, Pérez-Yarza EG, García Arenzana JM, Valiente A, Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). An Esp Pediatr 2002; 57:401-7.
- Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. Rev Infect Dis 1985; 7:133.
- Ceroni, D.; Kampouoglou, G.; Valaikaite, R.; Anderson della Llana, R.; Salvo D. Osteoarticular infections in young children: What has changed over the last years? Swiss Med. Wkly. 2014, 144, w13971.
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Withney CG, Zell E et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2006; 295:1668-74.
- Pineda V, Fontanals D, Laramona H, Domingo M, Anton J, Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. Acta Paediatr. 2002; 91(11):1251-6.
- Mue D, Salihu M, Awonusi F, Yongu W, Kortor J, Elachi I. The epidemiology and outcome of acute septic arthritis: a hospital based study. J West Afr Coll Surg. 2013; 3:40-52.
- Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis. Int J Mol Sci. 2016; 17: 855.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett

- NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15:301–9.
16. Sakran W, Valinsky L, Koren A, Bor N, Yishai R, Colodner R. Early onset of neonatal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and septic arthritis. *Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43:579-81.
  17. Lee SC, Shim JS, Seo SW, Lee SS. Prognostic factors of septic arthritis of hip in infants and neonates: minimum 5-year follow-up. *Clin Orthop Surg.* 2015; 7:110–9.

## Original Breve

Rocío Trastoy<sup>1</sup>  
Tamara Manso<sup>1</sup>  
Xana García<sup>1</sup>  
Gema Barbeito<sup>1</sup>  
Daniel Navarro<sup>1</sup>  
Pedro Rascado<sup>2</sup>  
Mª Luisa Pérez del Molino<sup>1</sup>

# Coinfección pulmonar por *Nocardia cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España.

## RESUMEN

**Introducción.** La nocardiosis pulmonar es una infección poco frecuente causada por bacterias grampositivas aerobias del género *Nocardia*. *Nocardia* sp. son microorganismos ambientales de distribución ubicua. Se han descrito unas 50 especies de *Nocardia* y 30 de ellas se sabe que causan infección en seres humanos. *Nocardia cyriacigeorgica* se describe por primera vez en 2001.

**Caso clínico.** Presentamos un caso de infección por *N. cyriacigeorgica* en paciente con historia de linfoma no Hodgkin de células B y diabetes mellitus. Los hallazgos microbiológicos reflejan una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*.

**Conclusiones.** Los datos de factores de riesgo y antecedentes son fundamentales para detectar el crecimiento de *Nocardia* sp. en el laboratorio. Por otra parte, el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva es particularmente controvertida, especialmente en los paciente de unidades de cuidados intensivos. Teniendo todo en cuenta, presentamos un caso de una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* and *A. fumigatus* en un paciente crítico.

**Palabras clave:** *Nocardia cyriacigeorgica*, *A. fumigatus*, nocardiosis pulmonar, aspergilosis, cuidados intensivos.

## Pulmonary co-infection due to *Nocardia cyriacigeorgica* and *Aspergillus fumigatus*

## ABSTRACT

**Introduction.** Pulmonary nocardiosis is an uncommon pulmonary infection caused by aerobic gram-positive bacteria of the genus *Nocardia*. *Nocardia* sp. are environmental organisms spread worldwide. Approximately 50 Nocardia species have been described to date, about 30 of which are known to cause human disease. *Nocardia cyriacigeorgica* was first reported in 2001.

**Case report.** We report a case of infection caused by *N. cyriacigeorgica* in a patient with B-cells non-Hodgkin lymphoma and diabetes mellitus. The microbiological findings reflect a possible co-infection by *N. cyriacigeorgica* and *Aspergillus fumigatus*.

**Conclusions.** Patient's background and information related to risk factors are essential to detect the growth of *Nocardia* sp. in the laboratory. Furthermore, diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis is particularly controversial, especially in intensive care units patients. Taking everything into account, we will discuss a possible co-infection by *N. cyriacigeorgica* and *A. fumigatus* in a critically ill patient.

**Keywords:** *Nocardia cyriacigeorgica*, *A. fumigatus*, pulmonary nocardiosis, aspergillosis, intensive care.

## INTRODUCCIÓN

La nocardiosis pulmonar es una infección pulmonar poco frecuente causada por una bacteria aerobia grampositiva del género *Nocardia*<sup>1</sup>. Aparece predominantemente como una infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, preferentemente en aquellos con defectos en la inmunidad celular como pacientes infectados por el VIH<sup>2</sup> y pacientes que reciben tratamientos sistémicos de larga duración como esteroides e inmunosupresores. Sin embargo, la nocardiosis pulmonar tam-

Correspondencia:  
Rocío Trastoy  
Servicio de Microbiología y Parasitología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.  
Travesía de Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña. España.  
E-mail: trastoy.rocio@gmail.com

bién puede afectar a pacientes inmunocompetentes sin ninguna enfermedad de base<sup>3,4</sup>.

Dentro de las infecciones causadas por *Nocardia* sp. las de localización pulmonar son las más frecuentes, presentando una alta tasa de mortalidad que oscila entre un 14% a un 40%<sup>5</sup>, aumentando hasta un 60-100% en los casos en los que hay diseminación al sistema nervioso central (SNC)<sup>5</sup>.

*Nocardia* sp. son bacilos grampositivos ramificados que pertenecen a la familia *Nocardiaceae*, junto al género *Rhodococcus*, dentro del suborden *Corynebacterineae* de *Actinobacteria*. Las bacterias del género *Nocardia* tienen una pared celular similar a la de *Mycobacterium* sp. pero con cadenas cortas de ácidos micólicos<sup>6</sup>. Son microorganismos ambientales de distribución ubicua aunque algunas especies tienen una prevalencia variable en distintas áreas geográficas<sup>6</sup>. *Nocardia cyriacigeorgica* se describe por primera vez en 2001 en un paciente con bronquitis crónica<sup>7</sup>.

Presentamos un caso de infección por *N. cyriacigeorgica* en paciente con historia de linfoma no Hodgkin de células B y diabetes mellitus. La paciente ingresa en el hospital con una neumonía comunitaria con insuficiencia respiratoria aguda. Los hallazgos microbiológicos reflejan una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años con antecedentes de linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado gastroduodenal estadio IV con infiltración de médula ósea. Tras recibir varios ciclos de quimioterapia la paciente es tratada con interferón-alfa tres veces por semana durante dos años. Y cuatro años más tarde presenta una recidiva pulmonar y gástrica por lo que recibe tratamiento quimioterápico (seis ciclos de CNOP: ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina y prednisona.) con remisión completa diez años antes del ingreso.

Otros antecedentes a tener en cuenta es la detección de bronquiectasias en un TAC previo y que se trata de una paciente diabética con síndrome ansioso-depresivo e hysterectomizada.

La paciente acude a urgencias en varias ocasiones con síntomas respiratorios. Presenta congestión nasal, tos sin expectoración, malestar general y dolor torácico anterior y posterior, continuo y que empeora con los movimientos. En un principio es diagnosticada de probable infección vírica pero debido a la persistencia de los síntomas se decide tratar con levofloxacino (500 mg vía intravenosa cada 24 horas) y luego con cefditoren y corticoides orales (prednisona 30mg/día) e inhalados (budesonida). Finalmente la paciente es ingresada en medicina interna con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad radiológicamente atípica.

En las exploraciones al ingreso destaca una leucocitosis (17.400/mm<sup>3</sup>) con 86% de neutrófilos y 3% de cayados; hemoglobina 9,2 g/dl (VCM 83 fL), plaquetas 581.000/mm<sup>3</sup> y VSG 120 mm. La radiografía de tórax refleja opacidades alveolares

en la práctica totalidad del hemitórax derecho y más dudosas en el tercio inferior del hemitórax contralateral.

En el laboratorio de Microbiología se descarta infección por virus *Influenza A* y *B* por técnicas de inmunocromatografía y se hace detección de antígenos en orina tanto de *Streptococcus pneumoniae* (Alere BinaxNOW®) como de *Legionella pneumophila* (Letitest®), siendo ambos negativos.

Al tercer día del ingreso se añade ceftriaxona (2 g vía intravenosa cada 24 horas) debido a la persistencia de leucocitosis con neutrofilia y el empeoramiento de la auscultación.

En el cuarto día del ingreso el Servicio de Microbiología informa de presencia de hifas fúngicas tabicadas en el esputo.

Ante la evolución desfavorable y la persistencia de insuficiencia respiratoria se cambia el tratamiento empírico y se traslada la paciente a la UCI. Se sustituye la ceftriaxona por meropenem (1 g vía intravenosa cada 8 horas) mientras se mantiene el levofloxacino y se añade voriconazol (200 mg vía intravenosa cada 12 horas) y oseltamivir (75 mg cada 12 horas).

Al ingreso en la UCI persiste la insuficiencia respiratoria hipoxémica. La analítica muestra leucocitosis con predominio de neutrófilos (94,9%) y la radiografía de tórax presenta un empeoramiento de las lesiones alveolares, especialmente en la base pulmonar izquierda.

En el tercer día de estancia en la UCI se hace un TAC en el que se observan lesiones multifocales afectando bilateralmente a ambos pulmones, en forma de consolidación, infiltrados y nódulos centrilobulillares. La consolidación de mayor tamaño se encuentra en el LII y juntamente con las demás de mayor tamaño muestran una característica donde coexisten áreas hipodensas con broncograma y estructuras vasculares realzadas ("signo del angiograma"). Estas opacidades aunque comúnmente visualizadas en el carcinoma bronquioloalveolar no es patognomónico del mismo, pudiendo verse también en otras entidades, como linfoma pulmonar o neumonía bacteriana, entre otros. También presenta un ligero derrame pleural.

Al principio de la estancia en la UCI se intenta la ventilación no invasiva mejorando en las primeras horas para posteriormente deteriorarse precisando ventilación invasiva. Se realiza broncoscopia con obtención de broncoaspirado y lavado broncoalveolar para descartar recidiva del linfoma. La paciente presenta neumotórax izquierdo como complicación de la broncoscopia y precisa intubación. Se retiran aspirados traqueales posteriormente.

Los informes de Anatomía Patología no reflejan presencia de células atípicas en ninguna de las muestras remitidas a dicho servicio (lavado broncoalveolar, broncoaspirado y aspirado traqueal). No se envía muestra de biopsia para descartar la recidiva del linfoma.

El Servicio de Microbiología informa al quinto día del aislamiento de *A. fumigatus* y *N. cyriacigeorgica* en aspirado traqueal y broncoaspirado. A la vista de los resultados se añade cotrimoxazol (800/160 mg vía intravenosa cada 8 horas) mientras se mantiene el meropenem, por tratarse de una paciente

inmunodeprimida, y voriconazol, debido al aislamiento de *A. fumigatus* en varias muestras respiratorias y a la positividad del antígeno de galactomanano en suero (positivo, fuera de rango de cálculo >6,0 ng/ml).

Tras el aislamiento, se procedió a la identificación de la bacteria por técnicas de proteómica (MALDI-TOF Bruker®) obteniendo un resultado de *N. cyriacigeorgica* con un score de 1,927. Dado que en nuestra base de datos están introducidos 17 espectros de dicha especie, consideramos la identificación como aceptable. Posteriormente se realizó el antibiograma de la bacteria por el método de E-test en medio de cultivo BD Muller Hinton Agar with 5% Sheep Blood®, siendo sensible a cefotaxima (0,094 mg/L), meropenem (1,5 mg/L), amikacina (0,19 mg/L), linezolid (0,50 mg/L) y trimetoprim-sulfametoazol (0,023 mg/L).

Durante la estancia en la UCI la paciente tiene varias complicaciones, entre ellas una bacteriemia asociada a catéter. En los hemocultivos y en el cultivo de la vía yugular se aísla *Staphylococcus epidermidis* por lo que se trata con teicoplanina (400 mg cada 24 horas) y se retira dicha vía.

La paciente tiene criterios de distrés respiratorio del adulto por lo que precisa ventilación mecánica prolongada. Se procede a la extubación un mes después del traslado a la UCI y se decide la limitación del esfuerzo terapéutico.

## DISCUSIÓN

*Nocardia* sp. son bacilos grampositivos ramificados con cadenas cortas de ácidos micólicos y de crecimiento generalmente lento. Se han descrito unas 50 especies de *Nocardia* y 30 de ellas se sabe que causan infección en seres humanos<sup>6</sup>.

La identificación de *Nocardia* spp. en el laboratorio y su diferenciación de micobacterias no tuberculosas puede ser un reto y un gasto importante de tiempo cuando se usan métodos tradicionales de cultivo y quimiotaxonómicos. Por ello, en 1988 Wallace et al. propusieron una clasificación de las especies del género *Nocardia* basándose en diferencias en el patrón de sensibilidades antibióticas que se permitía discernir entre especies que antes se incluían en *N. asteroides complex*<sup>8</sup>. Más recientemente, la identificación y taxonomía de *Nocardia* spp. ha sido mejorada por métodos moleculares como el análisis de la secuencia del gen ARN16S y *hsp65*<sup>6</sup>. Se han revisado colecciones de aislamientos clínicos y se ha visto que muchos de ellos son especies nuevas que antes no éramos capaces de diferenciar, como *N. cyriacigeorgica*, descrita por primera vez en 2001. Sin embargo, muy pocas historias clínicas completas de infección por *N. cyriacigeorgica* han sido publicadas hasta la fecha<sup>9-14</sup>.

La nocardiosis pulmonar es la infección más frecuente causada por las especies del género *Nocardia*. La evidencia muestra varios factores de riesgo que predisponen a padecer una infección por *Nocardia* sp. como son el uso de inmunosupresores, trasplante de órgano y la diabetes mellitus<sup>14</sup>. Enfermedades pulmonares preexistentes como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias también son factores de riesgo para la nocardiosis pulmonar<sup>3,5,9,15,16</sup>.

En nuestro caso la paciente reúne varios de estos factores de riesgo; diabetes, bronquiectasias y se puede considerar una paciente inmunodeprimida, aunque no se llegó a establecer el diagnóstico de recidiva del linfoma, a tratamiento con corticoides.

Los datos de factores de riesgo y antecedentes son fundamentales para detectar el crecimiento de *Nocardia* sp. en el laboratorio pues puede crecer lentamente y tardar hasta 4 semanas en aparecer<sup>9</sup>. Por ello es de especial importancia una alta sospecha clínica que lleve a mantener los cultivos de muestras respiratorias durante un tiempo más largo de lo habitual.

La ausencia de datos clínicos que hagan sospechar una nocardiosis pulmonar puede ser la causa del bajo número de aislamientos de *Nocardia* sp.

El tratamiento de primera línea para la nocardiosis pulmonar es trimetoprim-sulfametoazol. Amikacina, imipenem, cefalosporinas de tercera generación, minociclina, netilmicina y amoxicilina/clavulánico son también activos *in vitro* frente a *Nocardia* sp.<sup>5</sup>.

Sin embargo, no se han realizado estudios controlados prospectivos y no aleatorizados para saber cuál es el tratamiento más adecuado, la vía de administración y la duración de éste<sup>3,6</sup>. Por ello, es importante testar *in vitro* las sensibilidades a otros antibióticos alternativos para ver si son eficaces frente a *Nocardia* spp. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda en su documento para micobacterias y otras actinomicetes aeróbicos que todos los aislamientos clínicamente relevantes de *Nocardia* spp. sean testados para ver las sensibilidades de múltiples agentes antimicrobianos<sup>17</sup>.

Sin embargo existe algún caso recogido con resultado satisfactorio del tratamiento de la nocardiosis pulmonar con trimetoprim-sulfametoazol (160 mg trimetoprim/ 800 mg sulfametoazol 4 veces al día) durante un año<sup>18</sup>. En el caso de nuestra paciente aunque el tratamiento fue adecuado no se consiguió la resolución satisfactoria del cuadro clínico.

En relación al aislamiento de *A. fumigatus* en muestras respiratorias, aunque se le administra a la paciente tratamiento antifúngico, hay que decir que no cumple los criterios básicos de aspergilosis pulmonar invasiva.

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva (API) es complicado. En pacientes severamente inmunodeprimidos según la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) la API se clasifica en probada, probable y posible, basándose en los factores del huésped y la presentaciones clínica y radiológica, así como en la evidencia micológica<sup>19</sup>. Sin embargo, para los pacientes de las unidades de críticos esta clasificación presenta varios problemas<sup>20</sup>. Principalmente, los criterios para la clasificación están validados únicamente para pacientes inmunodeprimidos. La biopsia de pulmón no es posible obtenerla en la mayoría de éstos pacientes y las radiografías en pacientes con ventilación mecánica son de difícil interpretación.

Para solucionar estos problemas en 2012 Blot et al. proponen un algoritmo clínico para el diagnóstico de la API en

pacientes críticos<sup>20</sup>. Además la epidemiología de las infecciones fúngicas invasivas está cambiando y el espectro de pacientes en riesgo para la aspergilosis invasiva se está expandiendo para incluir a pacientes en la unidad de cuidados intensivos (especialmente pacientes cirróticos), unidad de quemados y traumatología<sup>20</sup>.

El papel del galactomanano en suero y lavado broncoalveolar para el diagnóstico de aspergilosis invasiva está bien establecido en pacientes hematológicos. Sin embargo, el papel de este biomarcador en otros pacientes con riesgo de aspergilosis invasiva no está bien definido debido a las variaciones significativas en los resultados observados en estos pacientes<sup>19</sup>. La determinación de galactomanano en suero es menos útil para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes críticos, mientras que el galactomanano en lavado broncoalveolar parece tener un valor diagnóstico más adecuado en esta población<sup>19</sup>.

Podemos concluir que la paciente no cumple estrictamente los criterios básicos de API pero es una paciente inmunodeprimida en situación crítica con varios aislamientos de *A. fumigatus* en muestras respiratorias y un resultado positivo de galactomanano en suero, por lo que se decidió dar tratamiento antifúngico.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beaman BL, Beaman L: Nocardia species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 213-64
2. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, Fischl MA, Dickinson GM, Yamaguchi E et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis 1994; 18:348-53
3. Wilson JW: Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clin Proc 2012; 87: 403-7.
4. Peleg AY, Husain S, Qureski ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis 2007; 44:1307-14.
5. Martinez Tomas R, Menendez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Valles Tarazona JM, Modesto Alapont M et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. Respirology 2007; 12: 394-400.
6. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. Based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 259-82.
7. Yassin AF, Rainey FA, Steiner U. *Nocardia cyriacigeorgici* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 1419-23.
8. Wallace RJ, Steele LC, Sumter G, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:1776-9.
9. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Fujiwara H, Nishimura T et al. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: two case reports. BMC Infectious Diseases 2014 14:684.
10. Cargill JS, Boyd GJ, Weightman NC. *Nocardia cyriacigeorgica*: a case of endocarditis with disseminated soft-tissue infection. J Med Microbiol 2010; 59,224-30.
11. Alp E, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B, Sari I, Koc K, et al. Disseminated nocardiosis due to unusual species: two case reports. Scand J Infect Dis 2006; 38:545-8.
12. Barnaud G, Deschamps C, Manceron V, Mortier E, Laurent F, Bert F, et al. Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with human immunodeficiency virus infection. J Clin Microbiol 2005; 43:4895-7.
13. Elsayed S, Kealey A, Coffin CS, Read R, Megran D, Zhang K. *Nocardia cyriacigeorgica* septicemia. J Clin Microb 2006; 44:1921-4.
14. Maraki S, Panagiotaki E, Tsopanidis D, Scoulica E, Miari NM, Hainis K, et al. *Nocardia cyriacigeorgica* pleural empyema in an immunocompromised patient. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56:333-5.
15. Alavi Darazam I, Shamaei M, Mobarhan M, Ghasemi S, Tabarsi P, Motavasseli M, et al. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. Iran Red Crescent Med J 2013; 15:436-9.
16. Garcia-Bellmunt L, Sibila O, Solanes I, Sanchez-Reus F, Plaza V. Pulmonary Nocardiosis in Patients with COPD: Characteristics and Prognostic Factors. Arch Bronconeumol 2012; 48:280-5.
17. NCCLS. 2003. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes. Approved standard. NCCLS document M24-A. NCCLS, Wayne, Pa.
18. Hizel K, Caglar K, Cabadak h, Külah C. Pulmonary nocardiosis in a non-Hodgkin's lymphoma patient. Infection 2002; 30:243-5.
19. Marisa H. Miceli, Johan Maertens. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36:650-61.
20. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:56-64.

## Brief report

Maria Ángeles Bordallo-Cardona<sup>1,2</sup>

Laura Judith Marcos-Zambrano<sup>1,2</sup>

Elia Gómez G. de la Pedrosa<sup>3,4</sup>

Pilar Escribano<sup>1,2</sup>

Emilio Bouza<sup>1,2,5,6</sup>

\*Jesús Guinea<sup>1,2,5,6</sup>

\*Rafael Cantón<sup>3,4</sup>

# Fluconazole-containing agar Sabouraud dextrose plates are not useful when screening for susceptibility in *Candida albicans*

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España.

<sup>4</sup>Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, Madrid, España.

<sup>5</sup>CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, España.

<sup>6</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

## ABSTRACT

**Introduction.** Fluconazole is an alternative for candidemic patients who are not critically ill. Fluconazole is mainly fungistatic and does not completely inhibit visual *Candida albicans* growth. We studied the usefulness of fluconazole-containing Sabouraud dextrose agar plates for detecting susceptibility to fluconazole in *C. albicans*.

**Material and methods.** Adjusted inocula of 19 isolates were transferred directly onto fluconazole-containing Sabouraud dextrose plates (concentrations ranging from 0.125 mg/L to 128 mg/L). The fluconazole MIC in fresh isolates and after growth on the fluconazole-containing plate at 128 mg/L was recorded following the EUCAST EDef 7.2 guidelines. Then isolates were classified according to their degree of trailing production, based on microdilution procedure.

**Results.** All isolates were able to grow on all fluconazole-containing plates, even those isolates susceptible to fluconazole. In fact, we selected isolates with different degrees of trailing based on microdilution procedures. 50% of isolates classified as heavy trailers, 35.71% as moderate trailers, and 14.28% as slight trailers.

**Conclusions.** The use of fluconazole-containing Sabouraud dextrose agar plates was not a reliable method to detect fluconazole susceptibility in *C. albicans* isolates; growth of the isolates was a trailing effect rather than true resistance.

**Key words:** Trailing, fluconazole, *Candida albicans*, EUCAST, agar plates

**Las placas de agar dextrosado de Sabouraud con fluconazol no son útiles para la detección de resistencia en *Candida albicans***

## RESUMEN

**Introducción.** Fluconazol es el antifúngico de elección en pacientes con candidemia que no están en estado crítico. Fluconazol es un fármaco fungistático y no inhibe por completo el crecimiento de *Candida albicans*. En este estudio se evalúa la posibilidad de emplear placas de agar dextrosado de Sabouraud con diferentes concentraciones de fluconazol como método para evaluar la sensibilidad a este fármaco de aislados de *C. albicans*.

**Material y métodos.** El inóculo ajustado procedente de 19 aislados de *C. albicans* se transfirió directamente a placas que contenían concentraciones de fluconazol comprendidas entre 0,125 mg/L y 128 mg/L. La CMI de fluconazol se calculó en los aislados originales y en los aislados crecidos en la placa de fluconazol de 128 mg/L, según el protocolo de EUCAST EDef 7.2. Los aislados se clasificaron según su grado de producción de efecto de arrastre, siguiendo el procedimiento de microdilución.

**Resultados.** Todos los aislados fueron capaces de crecer en todas las placas con diferentes concentraciones de fluconazol, incluso las cepas sensibles. Los aislados mostraron diferentes grados de efecto de arrastre. El 50% de los aislados se clasificaron como altamente productores, el 35,71% como moderadamente productores y el 14,28% como poco productores de efecto de arrastre.

**Conclusión.** El uso de placas de agar dextrosado de Sabouraud con fluconazol no demostró ser un método útil para el estudio de la sensibilidad de *C. albicans* a este fármaco ya que el crecimiento de los aislados fue interpretado como efecto de arrastre y no como una verdadera resistencia.

**Palabras clave:** Fenómeno de arrastre, fluconazol, *Candida albicans*, EUCAST, placas de agar.

Correspondence:  
Jesús Guinea  
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Dr. Esquerdo, 46 - 28007 Madrid, España  
Teléfono: +34 915867163 - Fax: +34 915044906  
E-mail: jguineortega@yahoo.es

\*Both authors contributed equally to this work

## INTRODUCTION

*Candida albicans* is the main cause of fungemia in most population-based and nationwide studies on candidemia<sup>1</sup>. Although current guidelines recommend echinocandins as the first-line agents for the treatment of fungemia, fluconazole is an alternative for patients who are not critically ill or have not previously received azoles<sup>2,3</sup>. Although resistance to fluconazole is infrequent in *C. albicans* isolates causing fungemia<sup>4</sup>, its rapid detection may help to optimize antifungal therapy<sup>5</sup>. Fluconazole has been also widely used for the treatment of superficial infections caused by *C. albicans*<sup>6</sup>.

Fluconazole is mainly fungistatic and does not completely inhibit visual *C. albicans* growth in microdilution susceptibility tests. Trailing is a well-known phenomenon that is defined as reduced but persistent growth of *Candida*-susceptible isolates at fluconazole concentrations above the MIC. This phenomenon is commonly observed in broth dilution procedures, particularly with *C. albicans* and *C. tropicalis*<sup>7,8</sup>. In theory, resistance to fluconazole by *C. albicans* could be potentially ruled out by the lack of growth of susceptible isolates on fluconazole-containing plates, as previously reported with *A. fumigatus* and azoles<sup>9</sup>. However, trailing may not preclude susceptible *C. albicans* isolates from growing on the fluconazole-containing plates, even at high concentrations, although no solid data have been reported.

The aim of the present study was to analyze whether fluconazole-containing Sabouraud dextrose agar plates can be used to determine susceptibility to fluconazole. We assessed whether trailing interfered with fungal growth of fluconazole-susceptible *C. albicans* using a set of isolates showing different degrees of trailing according to our recently proposed cut-off<sup>10</sup>.

## MATERIALS AND METHODS

We studied 13 *C. albicans* isolates recovered from blood cultures of patients with candidemia admitted to Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain from October 2012 to September 2013. Six fluconazole-resistant isolates previously characterized and ATCC90028 isolate, which is known to produce trailing, were included as a control<sup>11</sup>.

The isolates were identified by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Brucker Daltonics, Germany). All isolates were tested for antifungal susceptibility to fluconazole (Pfizer Pharmaceutical Group, New York, USA) according to the EUCAST EDef 7.2 microdilution procedure<sup>12</sup>. The isolates were grown on CHROMAgar plates (Tec-Laim S.A., Madrid, Spain) and incubated for 24 hours at 35°C to check for purity. A loopful of yeast was suspended in 10 mL of yeast peptone dextrose broth medium (YPD, Becton Dickinson, Madrid, Spain) and incubated overnight at 30°C. Suspensions were adjusted to 3–9 × 10<sup>8</sup> CFU/mL (mean of 6.09 ± 1.51 × 10<sup>8</sup>) and 100 µL of the inocula was streaked on homemade Sabouraud-dextrose agar plates (DIFCO,

Madrid, Spain) containing two-fold fluconazole concentrations ranging from 0.125 mg/L to 128 mg/L. Plates were incubated at 35°C and visually inspected for growth after 24 hours.

We studied the EUCAST MICs of fluconazole before ( $\text{MIC}_{\text{initial}}$ ) and after growth on the plates containing the highest fluconazole concentration (128 mg/L) ( $\text{MIC}_{\text{final}}$ ). We calculated the geometric mean and range of  $\text{MIC}_{\text{initial}}$  and  $\text{MIC}_{\text{final}}$ . Trailing was defined as the presence of residual yeast growth in wells containing fluconazole concentrations above the MIC. For each isolate, we calculated the percentage of trailing detected in each well, starting with the first well containing a two-fold concentration above the MIC and finishing with the well containing 64 mg/L of fluconazole. According to our proposed cut-off, isolates were classified according to mean trailing as slight trailers (6–10% residual growth), moderate trailers (11–15% residual growth), and heavy trailers (>15% residual growth)<sup>10</sup>.

## RESULTS AND DISCUSSION

All isolates were able to grow on the Sabouraud-dextrose fluconazole-containing agar plates. Fluconazole-susceptible isolates were able to grow on fluconazole-containing agar plates, regardless of the concentration (table 1). Moreover, fungal growth on the plates was not attenuated even at concentrations above the breakpoint (>4 mg/L), and both single colonies and surface film were observed. The  $\text{MIC}_{\text{final}}$  and  $\text{MIC}_{\text{initial}}$  did not differ significantly in both, fluconazole-resistant or fluconazole-susceptible isolates (table 1).

Fluconazole is a fungistatic agent that is administered to treat infections caused by *Candida* spp., and isolates commonly show a trailing effect when EUCAST or CLSI microdilution procedures are used<sup>7,8,10</sup>. In the present study, we also showed that trailing is observed when the isolates are cultured on agar plates containing different fluconazole concentrations. The exposure of the isolates to several different concentrations of fluconazole did not have an impact on the MIC of this drug, proving that growth of the isolates was a trailing effect and not phenotypic resistance. In fact, we selected isolates with different degrees of trailing based on microdilution procedures (mean percentage of trailing was 14.15%) with 50% of isolates classified as heavy trailers, 35.71% as moderate trailers, and 14.28% as slight trailers (table 1). However, the scope of trailing did not affect the growth of the isolates on fluconazole-containing plates.

Although fluconazole resistance is not frequent, it should not be disregarded, to ensure that prompt and appropriate antifungal treatment can be administered<sup>5</sup>. Fluconazole susceptibility testing may take days when performed on pure cultured isolates. Alternatively, methods using solid agar plates performed directly on positive blood culture bottles, such as MIC gradient tests (e.g. Etest), have been able to speed up susceptibility testing<sup>13</sup>. If fluconazole-containing agar plates had proven useful for assessing susceptibility to fluconazole in pure cultured isolates, the results could have been extrapolated to blood culture bottles. Unfortunately, this was not the case, and

Table 1		Classification of isolates according to the fluconazole trailing observed.			
Isolates	MIC <sub>initial</sub>	MIC <sub>final</sub>	Percentage of fluconazole trailing (GM±SD) <sup>a</sup>	Trailing effect	
CA <sub>1</sub>	0.125	0.125	8.37±0.77	Slight	
CA <sub>2</sub>	0.125	0.125	8.85±1.25	Slight	
CA <sub>3</sub>	0.125	0.125	11.20±0.86	Moderate	
CA <sub>4</sub>	0.125	0.125	11.63±0.53	Moderate	
CA <sub>5</sub>	0.125	0.125	11.72±0.40	Moderate	
CA <sub>6</sub>	0.125	0.125	13.31±0.45	Moderate	
CA <sub>7</sub>	0.25	0.125	14.86±1.79	Moderate	
CA <sub>8</sub>	0.125	0.125	15.45±0.66	Heavy	
CA <sub>9</sub>	0.125	0.125	15.76±0.54	Heavy	
CA <sub>10</sub>	0.125	0.125	16.03±0.86	Heavy	
CA <sub>11</sub>	0.125	0.125	16.65±1.19	Heavy	
CA <sub>12</sub>	0.125	0.125	18.05±1.58	Heavy	
CA <sub>13</sub>	0.125	1	24.91±1.65	Heavy	
ATCC 90028	0.25	0.125	19.71±2.78	Heavy	
CA <sub>14</sub>	>64	>64	NA		
CA <sub>15</sub>	8	8	NA		
CA <sub>16</sub>	8	8	NA		
CA <sub>17</sub>	>64	16	NA		NA
CA <sub>18</sub>	8	8	NA		
CA <sub>19</sub>	>64	>64	NA		
GM (range) <sup>b</sup>	32 (0.125-128)	14.49 (0.125-128)	14.15±0.93		

<sup>a</sup>Percentage of trailing calculated as the geometric mean of residual growth compared with the drug-free well at each fluconazole concentration.

<sup>b</sup>GM, Geometric mean of the MIC<sub>initials</sub>, MIC<sub>finals</sub>, and percentage of trailing obtained for each isolate.

NA: No applicable. For fluconazole resistant isolates we did not calculate the percentage of trailing because the growth was >50%.

fluconazole-containing agar plates are not a suitable alternative to the Etest applied directly on solid medium.

Previous studies showed that either fluconazole-containing chromogenic agar media or disk diffusion with fluconazole onto chromogenic media plates proved useful to detect fluconazole resistance in *Candida*<sup>14-16</sup>. We here evaluated whether Sabouraud was also useful considering the low price and availability of this medium but according to our results, the use of this medium for this purpose cannot be recommended. The discrepancy among our results and those previously reported may be explained by the lower inocula previously used ( $10^3$ - $10^4$  CFU/mL vs  $10^8$  CFU/mL)<sup>14,15</sup>. The reason to use such a high inoculum was to search for the presence of potential poorly represented mutants in the suspension. The fact that the MIC<sub>final</sub> was similar to MIC<sub>initial</sub> allowed us to exclude this possibility. We conclude that growth of *C. albicans* on Sabouraud dextrose agar plates containing various fluconazole concentrations reflected a trailing phenomenon rather than phenotypic resistance. Therefore, we do not

recommend this method for the screening of fluconazole-susceptible *C. albicans* isolates in the clinical microbiology laboratory.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was partially presented at the 26<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Amsterdam, The Netherlands, 2016 (P1616).

The study was supported by grants PI14/00740 and MSI15/00115 from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, Instituto de Salud Carlos III; Plan Nacional de I+D+I 2013-2016). It was also supported by grants CM-SANTANDER (GR3/2014; group 920200) and a grant from the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015). The study was co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER) 'A way of making Europe.' The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

PE (CPI15/00115) and JG (CPII15/00006) are recipients of a Miguel Servet contract supported by the FIS; LJMZ (PI14/00740) is supported by FIS; MB received a predoctoral grant from the Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (II-Pre-doc-2016-IIISGM).

## TRANSPARENCY DECLARATIONS

J.G. has received funds for speaking at symposia organized on behalf of Astellas, Gilead, MSD, and United Medical; he has also received funds for research from Fondo de Investigación Sanitaria, Gilead, and Scynexis. R.C. has received funds for speaking at symposia organized on behalf of Astellas, Gilead, and MSD.

All other authors: no conflicts to declare.

## REFERENCES

1. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl. 6):5-10.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:e1-50.
3. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):19-37.
4. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sanchez C, Muñoz P, Bouza E, Guinea J. Antifungal resistance to fluconazole and echinocandins is not emerging in yeast isolates causing fungemia in a Spanish tertiary care center. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4565-72.
5. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006;43:25-31.
6. Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. J Antimicrob Chemother 1999;44:429-37.
7. Lee MK, Williams LE, Warnock DW, Arthington-Skaggs BA. Drug resistance genes and trailing growth in *Candida albicans* isolates. J Antimicrob Chemother 2004;53:217-24.
8. Arthington-Skaggs BA, Lee-Yang W, Ciblak MA, Frade JP, Brandt ME, Hajjeh RA, et al. Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution MIC end point determination and evaluation of a sterol quantitation method for in vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing *Candida* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2477-81.
9. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles?. Clin Infect Dis 2016;62:362-68.
10. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sanchez-Carrillo C, Bouza E, Guinea J. Scope and frequency of fluconazole trailing assessed using EUCAST in invasive *Candida* spp. isolates. Med Mycol 2016;54:733-9.
11. St-Germain G. Impact of endpoint definition on the outcome of antifungal susceptibility tests with *Candida* species: 24- versus 48-h incubation and 50 versus 80% reduction in growth. Mycoses 2001;44:37-45.
12. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Florl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). Clin Microbiol Infect 2012;18:E246-47.
13. Guinea J, Recio S, Escribano P, Torres-Narbona M, Peláez T, Sánchez-Carrillo C, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Rapid antifungal susceptibility determination for yeast isolates by use of Etest performed directly on blood samples from patients with fungemia. J Clin Microbiol. 2010;48(6):2205-12.
14. Patterson TF, Revankar SG, Kirkpatrick WR, Dib O, Fothergill AW, Redding SW, et al. Simple method for detecting fluconazole-resistant yeasts with chromogenic agar. J Clin Microbiol 1996;34:1794-97.
15. Tan GL, Peterson EM. CHROMagar *Candida* medium for direct susceptibility testing of yeast from blood cultures. J Clin Microbiol 2005;43:1727-31.
16. Linares MJ, Charrel G, Solis F, Casal M. CHROMAgar *Candida* with fluconazole: comparison with microdilution techniques. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:493-97.

## Carta al Director

Ángel Escudero-Jiménez<sup>1</sup>  
María Martínez-Serrano<sup>1</sup>  
Juan Antonio Sáez-Nieto<sup>2</sup>  
María Dolores Crespo-Sánchez<sup>1</sup>

### Peritonitis espontánea por *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

<sup>2</sup>Área de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

Sr. Editor: *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* es un estreptococo betahemolítico perteneciente al grupo C de Lancefield y comensal del tracto respiratorio superior de los caballos, pudiéndoles causar infecciones oportunistas, aunque también puede ocasionar infección en otros animales domésticos (vacas, ovejas, cabras, cerdos, perros y gatos)<sup>1,2</sup>. Presentamos un caso de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) por *S. equi* subsp. *zooepidemicus* en humano.

Varón de 67 años, en seguimiento por cirrosis hepática y pancreatitis crónica, ambas de origen enólico, hipertenso, diabético y alérgico a penicilina. Acude a urgencias por fiebre, malestar y distensión abdominal. A la exploración está hipotensor, icterico y con una ascitis importante. Analíticamente presenta: 9.820 leucocitos/ $\mu$ L (89% polimorfonucleares), 40,6 mg/L de proteína C reactiva y 2,8 ng/mL de procalcitonina; lo que sugiere una probable sepsis. Se realiza paracentesis diagnóstica obteniendo líquido ascítico turbio, con recuento de 1.365 células/mcl (95% polimorfonucleares) y se remite una muestra al servicio de microbiología para su estudio. Debido a la persistente hipotensión y oligoanuria, a pesar de la administración cristaloides, ingresa en la unidad de críticos por un probable shock séptico secundario a PBE, iniciando tratamiento empírico con aztreonam y metronidazol previa extracción de hemocultivos.

En la tinción de Gram no se observa flora microbiana. La muestra se procesa según protocolo: cultivo aerobio (agar-sangre, agar-chocolate, MacConkey) y anaerobio (agar-Schaedler); y tras 72 horas de incubación se observa crecimiento de colonias grandes, grisáceas, mucosas, beta-hemolíticas (figura 1), catalasa negativas, y que tras examen microscópico, resultan cocos grampositivos en cadenas. Las técnicas de identificación disponibles en el laboratorio (Vitek MS, Vitek2 GP ID, rapid ID32



Figura 1 Colonias de *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* en medio agar-sangre.

Strep; Biomérieux) lo filian como *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *S. equi* subsp. *zooepidemicus* y *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, sin alcanzar una buena discriminación, por lo que se remite la cepa al Centro Nacional de Microbiología.

La identificación del aislado se realiza mediante paneles de Biolog GP2 (Biolog Inc, Hayward, USA) con 95 fuentes de carbono, mostrando una similitud del 99,2% con *S. equi* subsp. *zooepidemicus*. Se determina el serogrupo C de Lancefield mediante aglutinación en látex (Slidex Strepto kit; Biomérieux) y se realiza la secuenciación de un fragmento de 1.325 pb del gen ARNr 16S, siguiendo metodología previamente descrita, mostrando una homología del 100% con *S. equi* subsp. *zooepidemicus* (GenBank: NR\_102812, CP001129 y otras)<sup>3</sup>. El estudio de sensibilidad se realiza mediante el método de Etest y disco-placa, bajo criterios de interpretación CLSI, resultando sensible a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina, vancomicina y levofloxacino. Tras conocerse el antibiograma se suspende la antibioticoterapia empírica y se inicia tratamiento

Correspondencia:  
Ángel Escudero Jiménez  
Servicio de Microbiología y Parasitología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.  
C/ Hermanos Falcó, 37; CP. 02006 Albacete (España).  
E-mail: aescudero021281@gmail.com

con levofloxacino. Durante el ingreso se le practican nuevas paracentesis evidenciando descenso en el recuento celular y resultando negativos los cultivos realizados, tanto del líquido, como de los hemocultivos extraídos al ingreso. El paciente se mantiene afebril, con normalización de los parámetros analíticos a excepción de un aumento progresivo del índice icterico y de las transaminasas hepáticas. Tras un estudio completo, en el que se incluye tomografía computarizada, se observa una masa en la confluencia biliar sin plano de separación con la cabeza pancreática sin poder descartarse neoplasia. Seguidamente se realiza una colangiografía transparietohepática que evidencia una estenosis a nivel del colédoco distal e irregularidades en el colédoco proximal, procediendo entonces a la colocación de una prótesis biliar, pero la evolución no es favorable y fallece a los pocos días.

La PBE es una complicación frecuente y grave en pacientes con cirrosis hepática. Se trata de la infección bacteriana del líquido ascítico cuya causa principal es la translocación de flora intestinal, favorecida por la disfunción inmune local y sistémica presente en el paciente cirrótico<sup>4,5</sup>. Los síntomas son fiebre, dolor abdominal y agravamiento de la ascitis preexistente, aunque pueden estar ausentes hasta en un tercio de los casos<sup>5</sup>. El diagnóstico se basa en un recuento de polimorfonucleares (PMN)  $\geq 250/\mu\text{l}$  en líquido, y se debe remitir muestra para cultivo microbiológico, aunque su positividad no es necesaria para el diagnóstico dada su baja sensibilidad<sup>5</sup>. La especie *Streptococcus equi* engloba tres subespecies (*S. equi* subsp. *equi*, *S. equi* subsp. *zooepidemicus* y *S. equi* subsp. *ruminatorum*) que causan infección en animales<sup>6</sup>. *S. equi* subsp. *equi* es agente causal de la linfadenitis equina, mientras que *S. equi* subsp. *zooepidemicus* y *S. equi* subsp. *ruminatorum* también pueden causar zoonosis<sup>6,7</sup>. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* se transmite principalmente por contacto directo con animales o consumo de productos lácteos no pasteurizados<sup>1,2</sup>. En nuestro caso, nos consta que el paciente tenía contacto habitual con ganado. Existen documentados casos de neumonía, bacteriemia, artritis séptica/osteomielitis, meningitis, síndrome de shock tóxico, infección de injertos vasculares y endocarditis, en algunos casos asociados a brotes, pero ningún caso de PBE por *S. equi* subsp. *zooepidemicus*<sup>1,6,8</sup>. En la práctica diaria, la identificación bacteriana se realiza por caracterización fenotípica, pero en ocasiones es insuficiente, precisando de métodos moleculares disponibles en laboratorios de referencia, como la secuenciación del gen ARNr 16S, para una correcta identificación<sup>7,9</sup>. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* presenta elevada homología en su secuencia de ADN con las otras dos subespecies (especialmente con *S. equi* subsp. *ruminatorum*), así como con *Streptococcus pyogenes*, pudiendo presentar factores de virulencia similares a éste: proteína M-like, superantígenos (genes *szeF*, *szeN* y *szeP*) o cápsula de ácido hialurónico<sup>1,6,7</sup>. Por ello, la caracterización fenotípica de uso rutinario, y en concreto la producción de ácido a partir de sorbitol y ribosa junto con la hidrólisis de hipurato, resultan ser pruebas de mucha ayuda para el diagnóstico diferencial de *S. equi* subsp. *zooepidemicus*<sup>7</sup> (perfil: sorbitol (+), ribosa (-) e hipurato (-)). El tratamiento antibiótico de elección para estreptococos beta-hemolíticos del grupo C son los betalactámicos

cos, a los que son sensibles por regla general, siendo alternativas vancomicina o linezolid. Algunos autores recomiendan el tratamiento combinado con aminoglucósidos en infecciones graves porque existe efecto sinérgico y se ha documentado algún caso, aunque mínimo, de tolerancia a penicilina<sup>2,6</sup>. Las guías clínicas recomiendan iniciar tratamiento antibiótico empírico, siendo elección las cefalosporinas de tercera generación, en los casos de PBE sin esperar al resultado del cultivo, modificándolo posteriormente según antibiograma<sup>4,5</sup>. En los casos de poca gravedad o en pacientes alérgicos a betalactámicos, también se podría optar por las quinolonas<sup>4,5</sup>. En pacientes cirróticos hospitalizados existe riesgo de infección por bacterias multirresistentes, por lo que algunos expertos proponen incluir antibióticos de espectro ampliado, como carbapenémicos y glicopéptidos, en el tratamiento empírico de PBE nosocomial<sup>4,5</sup>. Hasta la fecha, se trata del primer caso documentado de PBE por *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*.

## 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

- Pelkonen S, Lindahl SB, Suomala P, Karhukorpi J, Vuorinen S, Koivula I, et al. Transmission of *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* infection from horses to humans. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1041-48.
- Sinner SW, Tunkel AR. Capítulo 204: Estreptococos viridans, estreptococos nutricionalmente variables, estreptococos de los grupos C y G, y otros microorganismos relacionados. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas principios y práctica. 8<sup>a</sup> ed. Elsevier España; 2016; 2476-89.
- Drancourt M, Bollet C, Carlioz A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2623-30.
- Barreales M, Fernández I. Peritonitis bacteriana espontánea. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 255-263.
- Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016; 8: 307-21.
- Daubié AS, Defrance C, Renvoisé A, Barreda E, D'Alessandro C, Brossier F, et al. Illustration of the difficulty of identifying *Streptococcus equi* strains at the subspecies level through a case of endocarditis in an immunocompetent man. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 688-91.
- Fernández E, Blume V, Garrido P, Collins MD, Mateos A, Domín-

- guez L, et al. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* subsp. nov., isolated from mastitis in small rumiants. Int J Sust Evol Microbiol 2004; 54: 2291-6.
8. Bordes-Benítez A, Sánchez-Oñoro M, Suárez-Bordón P, García-Rojas AJ, Sáez-Nieto JA, González-García A, et al. Outbreak of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections on the island of Gran Canaria associated with the consumption of inadequately pasteurized cheese. Eur J Clin Microbiol Dis 2006; 25: 242-6.
  9. Bou G, Fernández-Olmos A, García C, Sáez-Nieto JA, Valdezate S. Metodología de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. Enferm Infect Microbiol Clin 2011; 29: 601-8.

## Carta al Director

Laura Sánchez-Vázquez  
Nuria Crespí-Lloréns  
Francisco J. Gómez-Romero  
J. Manuel Gómez-García  
Mercedes Arencibia-Jiménez  
Juan Francisco Navarro-Gracia

### Riesgo de transmisión de virus Zika en España. Experiencia de un Departamento de Salud

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante.

Sr. Editor: la enfermedad por virus Zika es transmitida principalmente por la picadura de mosquitos infectados del género Aedes. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el año 2007 hasta el 31 de agosto de 2016, 72 países han notificado transmisión de virus Zika por mosquitos. Antes del año 2015 sólo 3 países habían notificado transmisión del virus, pero a partir de ese año se ha producido una gran expansión por diferentes territorios, sobre todo por Latinoamérica<sup>1</sup>. Actualmente existe transmisión del virus en África, América, Asia y Pacífico<sup>2</sup>.

El 75-85% de las infecciones por virus Zika cursan de forma asintomática o con un cuadro clínico leve. Sin embargo, en los brotes ocurridos en la Polinesia Francesa en 2013 y en Latinoamérica desde 2015, se ha registrado un aumento en el número de casos de cuadros neurológicos graves asociados a síndrome de Guillain-Barré y casos de microcefalia en recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo<sup>3</sup>. Por este motivo, la OMS declaró el 1 de febrero de 2016 la situación como emergencia de salud pública de importancia internacional<sup>4</sup>.

En España se han notificado hasta la fecha 283 casos confirmados. Todos los casos han sido importados, de personas procedentes o que habían viajado a países afectados, con la excepción de un caso, que fue infectado por vía sexual a partir de un caso importado<sup>5</sup>. La introducción de casos importados junto a la presencia del mosquito *Aedes albopictus*, vector competente para transmitir la infección por el virus Zika, en todo el litoral mediterráneo español y en las Islas Baleares, hace de España un país susceptible de convertirse en transmisor autóctono de la enfermedad<sup>3</sup>.

En la Comunidad Valenciana se han notificado 10

casos, 2 de ellos en la provincia de Alicante, concretamente en el Departamento de Salud Elche-Hospital General de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública<sup>6</sup>. Estos 2 casos se produjeron en viajeros procedentes de Colombia, el primero en Junio de 2016 y el segundo dos meses más tarde. Ambos acudieron a Urgencias del Hospital General de Elche con un cuadro viral de 48 horas de evolución consistente en exantema máculo-papular en tronco y extremidades, junto a otros síntomas inespecíficos virales. Tras el tratamiento sintomático y la confirmación diagnóstica, se explicaron las medidas preventivas a tomar para evitar tanto la picadura de mosquitos como la transmisión sexual. No consta que ninguno de los 2 pacientes hubiera acudido a un Centro de Vacunación Internacional (CVI) con anterioridad al viaje. Otro caso relevante es el de una mujer gestante de 8 semanas que a la vuelta de un viaje a México acudió al CVI del Servicio de Medicina Preventiva por la alarma de Zika en la zona visitada. A esta paciente se le realizó serología y PCR para descartar la infección, siguiendo el protocolo de actuación del Ministerio para embarazadas procedentes de zonas con transmisión autóctona de virus Zika<sup>7</sup>, con ambos resultados negativos. De los 221 viajeros atendidos en el CVI del Servicio de Medicina Preventiva desde el 1 de Junio al 20 de Septiembre de 2016, 4 parejas recién casadas llegaron a cancelar sus viajes al conocer las recomendaciones oficiales del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) de posponer los viajes no esenciales a áreas con transmisión activa de virus Zika a mujeres gestantes o con deseos próximos de gestación<sup>8</sup>.

Hasta enero de 2016 no hubo ningún caso notificado en España<sup>9</sup>, pero desde entonces el número de casos importados ha ido progresivamente en aumento. Si esta tendencia persiste, sobre todo en zonas donde habita el vector competente, la posibilidad de que aparezcan casos autóctonos podría aumentar. En este sentido sería necesario un buen control de los casos importados para evitar el contagio de los mosquitos de nuestro territorio. El papel de los hospitales debería tener dos vertientes: por un lado la actuación preventiva, llevada a

Correspondencia:  
Laura Sánchez-Vázquez  
Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. Camí de l'Almazara, 11, 03203.  
Anexo 2. Medicina Preventiva.  
Teléfono: 966616175.  
Email: sánchez\_lauvaz@gva.es

cabo en los CVI, donde se den las recomendaciones necesarias a aquellos viajeros que vayan a zonas de transmisión del virus. Por otra parte, la actuación clínica, donde se debería disponer de protocolos de actuación adecuados y actualizados frente a aquellos pacientes con sospecha de infección por virus Zika. Además de dar las recomendaciones adecuadas para evitar la picadura de mosquitos a aquellos pacientes sintomáticos procedentes de zonas de transmisión activa, se tendrían que indicar también a todos los que regresan de dichas áreas. Estas recomendaciones incluyen el uso de repelentes eficaces, de ropa de manga larga, de métodos de barrera para prevenir la transmisión sexual y descansar en habitaciones con aire acondicionado y/o mosquiteras<sup>8-10</sup>.

Por último, destacar la importancia de la formación y concienciación de los profesionales sanitarios sobre la actuación ante un paciente infectado por virus Zika. La elaboración de protocolos de vigilancia podría no ser suficiente. Sería importante asegurarse de que estos protocolos llegan al personal sanitario y ofrecer formación con información actualizada. A nivel sanitario, la prevención y vigilancia activa son las mejores herramientas de las que disponemos para hacer frente a esta posible amenaza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Informe sobre la situación. Virus Zika. Microcefalia. Síndrome de Guillain-Barré. 1 de Septiembre de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250101/1/zikasitrep1Sept16-spa.pdf?ua=1>
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Current Zika transmission. 16 de Septiembre de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/zika-outbreak/pages/zika-countries-with-transmission.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/pages/zika-countries-with-transmission.aspx)
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España. Séptima actualización. 22 de Julio de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ERR\\_Zika\\_22julio2016.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ERR_Zika_22julio2016.pdf)
4. OMS. Centro de prensa. La directora General de la OMS resume el resultado del Comité de Emergencia sobre el virus de Zika. 1 de Febrero de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/es/>
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Casos diagnosticados. 19 de Septiembre de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/casosDiagnosticados/home.htm>
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe de detección de señales y alertas sanitarias. 19 de Septiembre de 2016. (Acceso restringido).
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo. 8 de Abril de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloABRIActuaciON\\_embarazadas\\_Zika\\_8.04.2016.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloABRIActuaciON_embarazadas_Zika_8.04.2016.pdf)
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic. Eighth update, 30 August 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/01-08-2016-RRA-eighth-update-Zika%20virus-Americas,%20Caribbean,%20Oceania.pdf>
9. Agencia EFE. Cronología del zika en España. 26 de Julio de 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: <http://www.efesalud.com/noticias/cronologia-del-zika-espana/>
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enfermedad por virus Zika. Información a viajeros sobre recomendaciones de viaje con destino a países del Caribe, Centroamérica, Suramérica y Pacífico sur en relación al virus Zika. Septiembre 2016. Último acceso 19 de Septiembre de 2016. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/recomendac\\_y\\_Medidas\\_Preventivas\\_Viajeros\\_Virus\\_Zika\\_7sep2016.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/recomendac_y_Medidas_Preventivas_Viajeros_Virus_Zika_7sep2016.pdf)

## Letter to the Editor

Alejandro Úbeda-Iglesias<sup>1</sup>  
Antonio Sánchez-Porto<sup>2</sup>  
Laura Alonso-Romero<sup>3</sup>  
Javier Casas-Ciria<sup>2</sup>  
José María Eiros<sup>4</sup>

### Severe community-acquired pneumonia caused by *Rothia mucilaginosa* in an immunocompetent patient

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital "Punta Europa", Algeciras,

<sup>2</sup>Hospital de La Línea de la Concepción

<sup>3</sup>Hospital Quirón "Campo de Gibraltar"

<sup>4</sup>Facultad de Medicina de Valladolid

Sir, *Rothia mucilaginosa*, previously *Stomatococcus mucilaginosus*, is an aerobic gram-positive coagulase-negative coccus of the family *Micrococcaceae*. It is found in the upper respiratory tract and oropharynx as part of the normal microbiota. It is considered an opportunistic pathogen and it can cause infections, especially bacteraemia in neutropenic or immunosuppressed patients, and rarely in immunocompetent patients<sup>1</sup>. *R. mucilaginosa* is generally considered to be a contaminant in respiratory tract infection specimen. Moreover, lower respiratory tract infections by this organism are rare and few cases have been diagnosed by recovery of *R. mucilaginosa* from the bronchoscopic specimens so it could be difficult to determine the clinical significance of its isolation in respiratory samples.

We present a case of severe community-acquired pneumonia (CAP) caused by *R. mucilaginosa* in an immunocompetent patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), who required ICU admission.

A 56 year old woman, smoker of a pack of cigarettes per day, with diagnosis of COPD and bronchiectasis, without adherence to prescribed treatment.

The patient went to the emergency department for worsening of her usual dyspnea, fatigue and general discomfort during the previous 4 days. Upon arrival, she presented atrial fibrillation with rapid ventricular response, blood pressure was 190/100 mmHg and respiratory failure was objectified. The patient was admitted to start noninvasive mechanical ventilation (NIV) and treatment with amiodarone and nitroglycerin.

In blood test highlights: a white blood cell count of 19.700/mL (94% neutrophils), C-reactive protein level was elevated at 249.1 mg/L. Venous blood gases: pH 7.26, pCO<sub>2</sub> 80 mmHg, bicarbonate 35.9 mmol/L.

Correspondence:  
Alejandro Úbeda-Iglesias  
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Punta de Europa.  
Ctra. Getares, s/n. 11207 Algeciras (Cádiz).  
Tfno.: 956025218.  
Fax : 956025218.  
E-mail: alubeda@gmail.com

A chest radiography (figure 1) was performed, and it was objectified an alveolar infiltration in the right upper lobe, so empirical antibiotic therapy with ceftriaxone and levofloxacin was started.

The patient presented clinical deterioration with clinical signs of respiratory failure in the first 12 hours of stay in Emergency Department, so she was transferred to Intensive Care Unit (ICU).

At ICU admission, the patient was tachycardic at 100 beats/minute, with 81% SatO<sub>2</sub> on NIV, decreased breath

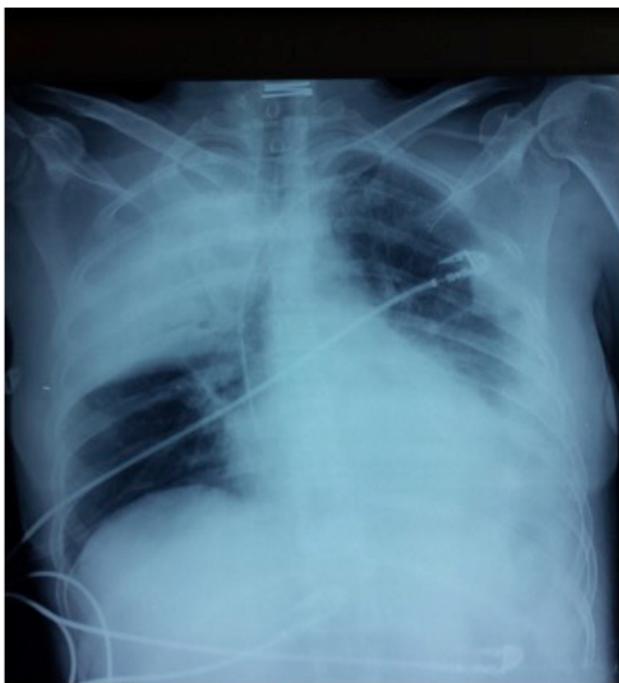


Figura 1

Chest radiography on arrival to the emergency department.

sounds with scattered crackles and lip cyanosis. Endotracheal intubation and mechanical ventilation connection was necessary due to refractory respiratory failure. The patient presented progressive and refractory hypotension requiring initiation of noradrenaline. Dobutamine was added due to a low overall contractility in echocardiography (ejection fraction estimated of 30%). Blood culture and bronchial aspirate (BAS) were sent.

The BAS specimen was used for quantitative culture. Acid-fast bacilli stain and culture, respiratory virus PCR, *Mycobacterium tuberculosis* PCR and fungus culture of the BAS specimen were all negative.

The third day of ICU stay, *R. mucilaginosa* was isolated in pure BAS culture. The colony counts were  $>10^5$  colony-forming units (CFU) /mL. The identification was made by MicroScan® Walk Away (Dade Behring) and mass spectrometry MALDI-TOF (Bruker, F. Soria, Spain). The sensitivity was determined by performing the minimum inhibitory concentration by Etest (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) on blood agar plates at 37°C in oven with 5% CO<sub>2</sub> for 24 hours.

The minimum inhibitory concentrations of the tested antimicrobials were 0.05 mg/L for penicillin, 0.06 mg/L for ampicillin,  $\leq 0.25$  mg/L for ceftriaxone,  $> 2$  mg/L for levofloxacin and  $\leq 0.5$  mg/L for meropenem.

Levofloxacin treatment was stopped. The patient presented progressive improvement; extubation and withdrawal of amines were achieved after 72 hours in ICU.

During the following days, the patient needed intermittent NIV to treat respiratory acidosis and was transferred to internal medicine ward after 9 days in ICU. She was discharged after 12 days in hospital with complete resolution of CAP.

We present a case of pneumonia in an immunocompetent patient in which *R. mucilaginosa* was the only organism isolated from the BAS culture.

In this case, *R. mucilaginosa* was isolated in pure culture of BAS so it was considered as the causative agent of the pneumonia. However, it is difficult to determine the clinical significance of *R. mucilaginosa* when it is isolated in respiratory specimens, particularly in immunocompetent patients.

There are few published cases of respiratory infections by *R. mucilaginosa*, and in most of them the diagnosis was based on isolations from sputum cultures<sup>2</sup>. Ramos et al<sup>3</sup> reviewed isolates of *R. mucilaginosa* in their hospital for 4 years and they found 20 cases of infection due to this germ, being mostly superinfected bronchiectasis (n=10) and only one pneumonia based on isolation of *R. mucilaginosa* in one sputum culture.

In immunocompromised patients, Cho et al<sup>4</sup> showed that the predominant growth of *R. mucilaginosa* in invasive respiratory samples (bronchoalveolar lavage) was not likely due to contamination by the normal oropharyngeal flora, so bronchoscopic specimens are recommended in these situations.

In our case, the bacterial translocation from the mouth in a patient with COPD and low capacity to cough as well as the presence of microaspirations could have been the main physiopathological mechanisms of CAP. The isolation of *R.*

*mucilaginosa* in patients with COPD and bronchiectasis even in immunocompetent patients should be taken into account in lower respiratory tract infections<sup>5</sup>, especially if, as in our case, the isolation is produced in a sample of good quality and pure culture.

In this case, the quantitative cultures from the BAS specimen showed more than  $10^5$  CFU/mL, which gave a strong support for the diagnosis of CAP by *R. mucilaginosa*. The identification by mass spectrometry (MALDI-TOF) helped us to evaluate *R. mucilaginosa* as etiologic agent of CAP in immunocompetent patient.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest

## REFERENCES

1. Ramanan P, Barreto JN, Osmon DR, Tosh PK. *Rothia* bacteraemia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3184-9.
2. Baeza-Martinez C, Zamora-Molina L, García-Sevilla R, Gil-Carbonell J, Ramos-Rincón JM, Martín-Serrano C. Neumonía por *Rothia mucilaginosa* en paciente inmunocompetente. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 493-5.
3. Ramos JM, Mateo I, Vidal I, Rosillo EM, Merino E, Portilla J. Infección por *Rothia mucilaginosa*. ¿Un patógeno respiratorio?. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2014; 32: 306-9.
4. Cho EJ, Sung H, Park SJ, Kim MN, Lee SO. *Rothia mucilaginosa* pneumonia diagnosed by quantitative cultures and intracellular organisms of bronchoalveolar lavage in a lymphoma patient. *Ann Lab Med* 2013; 33:145-9.
5. Maraki S, Papadakis IS. *Rothia mucilaginosa* pneumonia: a literature review. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 125-9.

## Letter to the Editor

Ilduara Pintos-Pascual<sup>1</sup>  
Fernando Roque-Rojas<sup>1</sup>  
María Castro-Sánchez<sup>2</sup>  
Carmen Bellas-Menéndez<sup>3</sup>  
Rosario Millán-Pérez<sup>4</sup>  
Antonio Ramos-Martínez<sup>1</sup>

### Cervix tuberculosis simulating cancer

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España

<sup>2</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España

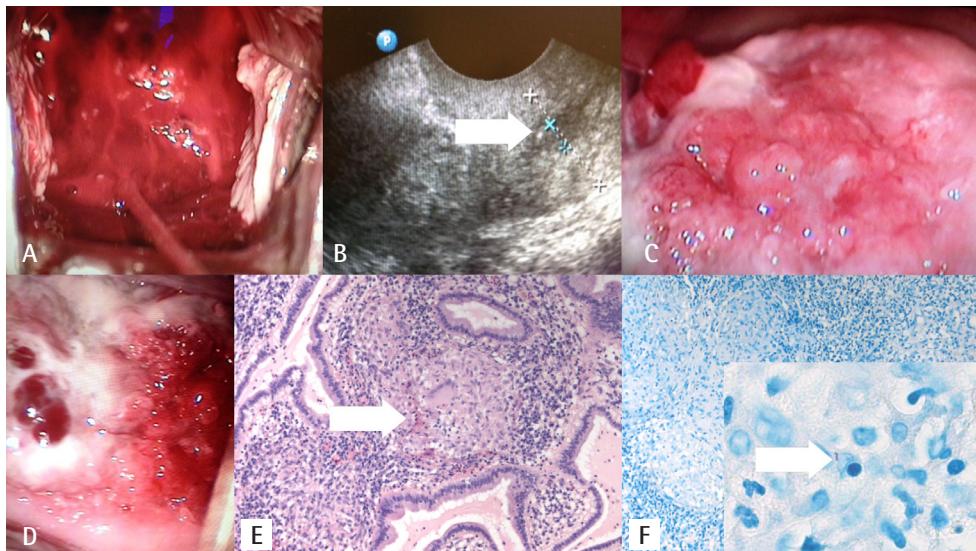
Sir,

We present the case of a woman with cervical tuberculosis with an initial suspicion of cervical cancer, who was admitted into a third-level hospital in Madrid for evaluation. A 36 years old patient born in Philippines had been living in Spain for 5 years. Neither did she or her family have any relevant medical history and had not been ever pregnant. She had three sexual partners and did not take any contraceptive measures. She had never undergone cervical smear tests. The patient presented with irregular menstruation, coital bleeding since 2 years and no other symptoms. Gynaecological examination (figure 1A) showed normal external genitalia and vagina. A 4 cm large irregular friable growth that bled on touch was found at the cervix. The mass spread over the whole cervix and reached the vaginal border. On bimanual palpation, the uterus was movable and non-tender. Rectal examination was normal. Gynaecological ultrasonography (figure 1B) showed a 32 mm long cervix containing a hypoechoic image with a diameter of 1.5 cm and increased vascularization. No peritoneal fluid was detected. On colposcopic examination (figure 1C-1D), the cervical orifice was not to be found since it was hidden by an exophytic mass with increased vascularization spreading over the whole cervical circumference although not reaching vaginal tissue. Suspecting cervix cancer, biopsy samples were obtained for histological analysis. Microscopic examination with haematoxylin-eosin stain (figure 1E) showed multiple fragments of mucosa and endocervical glandular epithelium with frequent epithelioid granulomas with Langhans giant cells and no caseous necrosis. Ziehl-Neelsen stain (figure 1F) showed acid-fast bacilli. PCR-amplification of the *proB* gene region for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection was performed and was positive. Endometrial aspiration biopsy showed multiple fragments of endometrial mu-

cosa with epithelioid granulomas with Langhans giant cells and no caseous necrosis, compatible with tuberculous granulomatous endometritis. Abdominopelvic CT-scan did not show radiologically pathologic nor suspicious lymph nodes. Both the uterus and its appendages showed no remarkable alterations. The rest of the study was completed, including a chest X-ray with no findings and negative sputum cultures. Therapy with a daily regimen of isoniazid, pyrazinamide, rifampicin and ethambutol was initiated. The patient completed the therapy with good tolerance and without any signs of relapse during one year of follow-up. Afterwards, she reported no coital bleeding and the cervix had a normal appearance on colposcopic examination.

Female genital tuberculosis is an important cause of morbidity. It is difficult to calculate the real incidence, since it usually is diagnosed incidentally during the course of infertility evaluations. Among women, genital tuberculosis represents 5-10% of the non-pulmonary cases. Uterine tubes are involved in 90-100%, endometrium in 50-80% and ovaries in 20-30% of cases. Cervical involvement appears in 5-15% of all cases of female genital tuberculosis, i.e. 0.1-0.65% of all tuberculosis cases<sup>1</sup>. Infertility is the most common manifestation. The most usual symptoms are pelvic pain, abnormal vaginal bleeding and amenorrhea. In cases of cervical involvement, it may simulate malignant neoplasms<sup>2-4</sup>. The gold standard for diagnosis is the isolation of *M. tuberculosis* in cultures, but they are negative in up to one third of cases. Nonetheless, the presence of granulomas on histological examination is highly suggestive<sup>1</sup>. PCR-assays may be useful in cases with negative cultures<sup>2</sup>. In conclusion, the incidence of genital tuberculosis varies according to the different countries and it is proportional to the total number of cases of pulmonary tuberculosis. Cases of cervix tuberculosis simulating cancer have been communicated in high-incidence areas, the vast majority in India<sup>2-4</sup>; cases communicated in Europe are exceptional<sup>5</sup>. Because of this, in the occidental country scenario, cervix tuberculosis should be ruled out in female immigrants from countries with high incidence of tuberculosis.

Correspondence:  
Ilduara Pintos-Pascual.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Puerta de Hierro. Calle Manuel de Falla, 1, 28222 Majadahonda, Madrid. Spain.  
E-mail: ilduarapintos@gmail.com



**Figure 1** Cervix tuberculosis simulating cancer. (A) Gynecological examination 4 cm large irregular friable growth that bled on touch was found at the cervix. (B) Gynecological ultrasonography showed a 32 mm long cervix containing a hypoechoic image with a diameter of 1.5 cm and increased vascularization. (C-D) Colposcopic examination the cervical orifice was not to be found since it was hidden by an exophytic mass with increased vascularization spreading over the whole cervical circumference. (E) Microscopic examination with hematoxylin-eosin stain showed multiple fragments of mucosa and endocervical glandular epithelium with frequent epithelioid granulomas with Langhans giant cells and no caseous necrosis. (F) Ziehl-Neelsen stain showed acid-fast bacilli.

## REFERENCES

- Sharma JB. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65:362-71.
- Sachan R, Patel ML, Gupta P, Verma AK. Genital tuberculosis with variable presentation: a series of three cases. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. pii: bcr2012006665.
- Gupta A, Gupta MM, Mankatala U, Khurana N. Primary tuberculosis of cervix mimicking carcinoma: A rare case. *J Midlife Health* 2014; 5:95-7.
- Sabita S, Sharmila V, Arun Babu T, Sinhasan SP, Darendra S. A rare case of cervical tuberculosis which simulated carcinoma of the cervix. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:1189-90.
- Mandato VD, Sacchetti F, Costagliola L, La Sala GB. Primary tuberculosis of the uterine cervix: keep it in mind. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18:E29-33.

## Carta al Director

Ana Madueño<sup>1</sup>  
Miriam Hernandez-Porto<sup>1</sup>  
María del Mar Alonso  
Socas<sup>2</sup>  
María Lecuona<sup>1</sup>

# Significación clínica de *Cryptococcus neoformans* en heces en paciente con SIDA

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Control de la Infección del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

<sup>2</sup>Sección de Infecciones. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Sr. Editor: en pacientes con una inmunidad celular deficiente, *Cryptococcus neoformans* es la causa más frecuente de meningitis fúngica adquiriendo una relevancia especial en los países del África subsahariana<sup>1</sup>. En Europa occidental y central se estiman 500 casos de criptococosis al año<sup>2</sup>. La criptococosis se adquiere habitualmente por inhalación y comienza con una infección pulmonar subclínica con diseminación posterior a la piel y a los órganos internos; presenta un tropismo especial por el sistema nervioso central, causando meningitis o meningoencefalitis<sup>1</sup>. La manifestación habitual de esta micosis en el paciente VIH, es la meningoencefalitis en un 60%, seguido de infección pulmonar en 10% y cutánea en un 10%<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un paciente varón de 40 años, con infección VIH diagnosticado en 2008 (linfocitos CD4 basales: 11 células/mm<sup>3</sup>), en tratamiento antirretroviral con tenofovir/ emtricitabina, darunavir y ritonavir; último control analítico un año antes del ingreso en el que presentaba un recuento de linfocitos CD4 254 células/mm<sup>3</sup> y carga viral VIH indetectable. El paciente había abandonado el tratamiento antirretroviral 8 meses antes del episodio actual. Acudió a urgencias por fiebre de hasta 39,5°C, vómitos esporádicos, diarreas acuosas (5-6 deposiciones al día), fiebre vespertina de 2 meses de evolución y en los últimos días, expectoración verdosa, con restos de sangre. En la exploración destacaba adenopatías blandas y no adheridas en todos los compartimentos cervicales profundos izquierdos de hasta 2 cm, adenopatías axilares, subclaviculares e inguinales de entre 2-5 cm. Pápulas umbilikadas a nivel de espalda, cuello y antebrazo izquierdo de aproximadamente 1 cm. En la radiografía de tórax se observaban infiltrado intersticio-alveolar bilateral y derrame pleural bilateral de gran tamaño alcanzando ambos

apéndices de predominio derecho de 4 cm de espesor. El paciente ingresa en intensivos por insuficiencia respiratoria, requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica. En la analítica destacaba linfocitos CD4 6 células/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva 56,40 mg/L. La bioquímica del LCR fue normal.

El lavado broncoalveolar fue negativo para cultivo de bacterias, hongos *Pneumocystis jirovecii* y micobacterias. La investigación del antígeno para *C. neoformans* en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) fue positivo con títulos de 1/131.072 y 1/512, respectivamente, además se aisló (en el medio de cultivo Sabouraud) *C. neoformans* en hemocultivos, biopsia cutánea y LCR (observación por examen en fresco con tinta china). El examen parasitológico de materia fecal resultó negativo para enteroparásitos, sin embargo, la microscopía en fresco del concentrado reveló la presencia de levaduras redondas, de pared gruesa y rodeadas de un halo claro producido por el desplazamiento de la materia fecal circundante, compatibles con *C. neoformans* (figura 1 y 2). Recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro, 5-flucitosina y anfotericina B, sin mejoría, falleciendo una semana más tarde por fallo multiorgánico.

El caso descrito muestra el hallazgo de las levaduras capsuladas en la materia fecal. Un hecho excepcional que se asocia a la deglución de las secreciones respiratorias, en pacientes SIDA con criptococosis pulmonar y diseminada, tal y como describen diversos autores<sup>4-8</sup>. En la actualidad, la frecuencia y la importancia de la infección por *C. neoformans* en los humanos a nivel gastrointestinal es desconocida<sup>7</sup>. Asimismo, si bien la existencia de levaduras en heces se restringe a las especies de *Candida*<sup>9</sup> en especial *Candida albicans*, la presencia en heces de otros hongos patógenos, como *Paracoccidioides brasiliensis* no debe ser ignorada ya que puede alertar de una infección fúngica sistémica<sup>10</sup>. En resumen, si bien el examen del material fecal presenta una baja sensibilidad para el diagnóstico de infección por *C. neoformans*, en muchos casos puede sugerir o incluso diagnosticar una infección diseminada<sup>7,8</sup>.

Correspondencia:  
Ana Madueño  
Servicio de Microbiología y Control de la Infección del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.  
Ofra s/n, La Laguna, CP 38320, S/C de Tenerife.  
Teléfono 922 679063  
E-mail: ana\_madueno@hotmail.com



**Figura 1** Examen microscópico (40x) en heces de levaduras capsuladas.



**Figura 2** Examen microscópico (40x) en heces de levaduras capsuladas con la tinción de Kinyoun

Por otro lado, otro de los aspectos a destacar son las manifestaciones clínicas y los hallazgos microbiológicos teniendo en cuenta que su incidencia en nuestro entorno es rara debido al uso de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA). Con la aparición del SIDA en la década de 1980, se observó un dramático incremento de esta micosis, y la infección pasó a ser una de las infecciones oportunistas más frecuentes<sup>11</sup>), presentándose de forma grave especialmente en aquellos cuyos linfocitos CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup>. Durante la década de 1990, debido a la introducción de los nuevos TARGA, la incidencia en España disminuyó un 47,8% (0,67 casos/10<sup>6</sup> habitantes en 1996 a 0,35/10<sup>6</sup> habitantes en 1998). En era post-TARGA las manifestaciones clínicas son muy diferentes: la meningitis se presenta de forma aguda con dolor

y con inflamación de los tejidos en una criptococosis silente y además se manifiesta en otras localizaciones, como ganglionar o cutánea<sup>12</sup>. En nuestro caso, el hecho de que paciente abandonara el TARGA hizo que el sistema inmune estuviera debilitado de tal manera que permitió una rápida diseminación del hongo y su posterior recuperación en todos los cultivos microbiológicos extraídos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pemán J, Quindós G. Current aspects of invasive diseases caused by *Candida* and other yeast fungi. Rev Iberoam Micol 2016;33:133-9.
- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS 2009; 23:525-30.
- Padilla Desgarennes MC, Navarrete Franco G, Sara Pérez Cortés S, Villanueva Ramos TI, Alfaro Orozco P. Criptococcosis diseminada asociada con VIH . Dermatol Rev Mex 2012;56:126-131
- Bava AJ, Viola M, Macías J. Presencia de *Cryptococcus neoformans* en materia fecal de una paciente diarreica con SIDA. Prensa Med Argent 2001; 88: 286-9.
- Garro S, Bava AJ. *Cryptococcus neoformans* en el contenido gástrico de un paciente con SIDA. Rev Argent Microbiol 2006; 38: 206-8.
- Hajoui FZ, Ghfir B, Moustachi A, Lyagoubi M, Aoufi S. Intestinal cryptococcosis: an unusual presentation of disseminated cryptococcosis. Med Sante Trop 2014; 24:317-9.
- Bava AJ, Troncoso A. Detection of *Cryptococcus neoformans* in faecal matter: a novel presentation of disseminated cryptococcosis. J Infect Dev Ctries 2009 30;3:572-4.
- Masini D, Metta H, Zuliani MV, Bava AJ. *Cryptococcus neoformans* en heces de un paciente con SIDA. Acta Bioquim Clin Latinoam 2010; 44: 249-52.
- Lacour M, Zunder T, Huber R, Sander A, Daschner F, Frank U. The pathogenetic significance of intestinal *Candida* colonization - a systematic review from an interdisciplinary and environmental medical point of view. Int J Hyg Environ Health 2002; 205: 257-68.
- Bava AJ, Alvarez Guidi G. *Paracoccidioides brasiliensis* en materia fecal. Acta Bioquim Clin Latinoam 2006; 40: 391-4.
- Viviani MA, Tortorano AM. Cryptococcus En: Anaisie EJ, McGinnis MR, Pfaffer MA, eds. Clinical mycology. Nueva York: Churchill Livingstone; 2009; 231-49.
- Manfredi R, Calza L, Chioldo F. AIDS-associated *Cryptococcus* infection before and after the highly active antiretroviral therapy era: emerging management problems. Int J Antimicrob Agents 2003;22:449-52.

## Documento de consenso

Fernando González-Romo<sup>1</sup>  
Juan José Picazo<sup>1</sup>  
Amós García Rojas<sup>2</sup>  
Moisés Labrador Horrillo<sup>3</sup>  
Vivencio Barrios<sup>4</sup>  
María Carmen Magro<sup>5</sup>  
Pedro Gil Gregorio<sup>6</sup>  
Rafael de la Cámara<sup>7</sup>  
Alejandro Rodríguez<sup>8</sup>  
José Barberán<sup>9</sup>  
Francisco Botía Martínez<sup>10</sup>  
Manuel Linares Rufo<sup>11</sup>  
Isabel Jimeno Sanz<sup>12</sup>  
José María Portolés<sup>13</sup>  
Francisco Sanz Herrero<sup>14</sup>  
Javier Espinosa Arranz<sup>15</sup>  
Valle García-Sánchez<sup>16</sup>  
María Galindo Izquierdo<sup>17</sup>  
Enrique Mascarós<sup>18</sup>

# Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017 ◊, △

<sup>1</sup>Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEQ)

<sup>2</sup>Asociación Española de Vacunología (AEV)

<sup>3</sup>Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)

<sup>4</sup>Sociedad Española de Cardiología (SEO)

<sup>5</sup>Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)

<sup>6</sup>Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)

<sup>7</sup>Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

<sup>8</sup>Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

<sup>9</sup>Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

<sup>10</sup>Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

<sup>11</sup>Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

<sup>12</sup>Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

<sup>13</sup>Sociedad Española de Nefrología (SEN)

<sup>14</sup>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

<sup>15</sup>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

<sup>16</sup>Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)

<sup>17</sup>Sociedad Española de Reumatología (SER)

<sup>18</sup>Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP)

## RESUMEN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) suponen un grave problema de salud entre los adultos de mayor edad y aquellos con determinadas condiciones y patologías de base, entre los que destacan los inmunodeprimidos y algunos inmunocompetentes, que les hacen más susceptibles a la infección y favorecen cuadros de mayor gravedad y peor evolución. Entre las estrategias para prevenir la ENI y la NN se encuentra la vacunación, aunque las coberturas vacunales son más bajas de lo deseable. Actualmente, existen 2 vacunas disponibles para el adulto. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad desde hace décadas, es la que mayor número de serotipos (23) incluye, pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse a cualquier edad de la vida a partir de las 6 semanas de vida y genera una respuesta inmunitaria más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos. En el año 2013 las 16 Sociedades Científicas más directamente relacionadas con los grupos de riesgo para padecer ENI publicamos un documento de Consenso con una serie de recomendaciones basadas en las evidencias científicas respecto a la vacunación antineumocócica en el adulto con condiciones especiales y patología de base. Se estable-

ció un compromiso de discusión y actualización ante la aparición de nuevas evidencias. Fruto de este trabajo de revisión, presentamos una actualización del anterior documento junto a otras nuevas Sociedades Científicas donde destaca la recomendación por edad.

**Palabras Clave:** Enfermedad Neumocócica Invasiva, neumonía, neumococo, *S. pneumoniae*, vacunación, adulto, anciano, patología de base, grupo de riesgo, consenso, Sociedad Científica.

## Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update

## ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease (IPD) and pneumococcal pneumonia (PP) represent an important health problem among aging adults and those with certain underlying pathologies and some diseases, especially immunosuppressed and some immunocompetent subjects, who are more susceptible to infections and present greater severity and worse evolution. Among the strategies to prevent IPD and PP, vaccination has its place, although vaccination coverage in this group is lower than desirable. Nowadays, there are 2 vaccines available for adults. Polysaccharide vaccine (PPV23), used in patients aged 2 and older since decades ago, includes a greater number of serotypes (23), but it does not generate immune memory, antibody levels decrease with time, causes an immune tolerance phenomenon, and have no effect on nasopharyngeal colonization. PCV13 can be used from children 6 weeks of age to elderly and generates an immune response more powerful than PPV23 against most of the 13 serotypes included in it. In the year 2013 the 16 most directly related to groups of risk of presenting IPD published a series of vaccine recommendations based on scientific evidence regarding anti-pneumococcal vaccination in adults with underlying pathologies and

### Correspondencia:

Fernando González Romo  
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid  
E-mail: fgromo@salud.madrid.org

◊Este documento está avalado por las 18 Sociedades Científicas.

△Las recomendaciones de este documento están basadas en los datos y resultados de los estudios disponibles hasta el momento de la publicación. Este documento es la actualización de un Consenso previo de 16 SS.CC. publicado en el año 2013<sup>1</sup> y podrá, eventualmente, seguir actualizándose de acuerdo a las nuevas evidencias científicas disponibles. Dichas actualizaciones serán aprobadas previamente por todas las Sociedades Científicas firmantes y publicadas en sus páginas web indicando en el pie de página el número de la versión y la fecha de la actualización.

special conditions. A commitment was made about updating it if new scientific evidence became available. We present an exhaustive revised document focusing mainly in recommendation by age in which some more Scientific Societies have been involved.

**Key words:**Invasive Pneumococcal Disease, pneumonia, pneumococcus, *S. pneumoniae*, vaccination, adult, elderly, underlying pathology, risk group, consensus, Scientific Association.

## OBJETIVO/JUSTIFICACIÓN

Desde junio de 2010 se encuentra disponible en España la vacuna conjugada frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae* cuya ficha técnica incluye actualmente su indicación para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) en adultos  $\geq 18$  años y personas de edad avanzada<sup>2</sup>.

Desde el año 2012 distintas Comunidades Autónomas y Asociaciones Profesionales han ido actualizando progresivamente sus recomendaciones sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por

indicaciones médicas, o pertenecientes a grupos de riesgo, entre los que la vacuna conjugada podría aportar un importante beneficio.

Dado el amplio rango de condiciones médicas que favorecen una mayor incidencia de ENI, y la variable respuesta a las distintas vacunas antineumocócicas disponibles, era oportuno y necesario que todas las especialidades médicas implicadas, a través de sus respectivas Sociedades Científicas como principales órganos de expresión, colaborasen juntas en evaluar y discutir las evidencias actuales y reunir sus recomendaciones respecto a las vacunas disponibles en un mismo documento de Consenso que se publicó en el año 2013<sup>1</sup>. Tal y como se hizo en constar en dicho documento, las Sociedades Científicas participantes se comprometieron a revisar y actualizar el citado Consenso cuando las evidencias científicas así lo aconsejasen. Este documento representa una actualización sobre el publicado hace 3 años y, al igual que el anterior, no pretende ser un exhaustivo ejercicio de revisión, pues existe numerosa literatura en esta área, sino exponer y simplificar de forma clara las bases para las recomendaciones finales realizadas por el grupo respecto a la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base.

## LOS 10 PUNTOS CLAVE

1. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo.
2. La ENI se presenta con diferentes formas clínicas siendo la neumonía bacteriémica la más frecuente. Determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y NN, así como la mala evolución de ambas.
3. La vacunación antineumocócica contribuye a reducir las resistencias antibióticas de *S. pneumoniae* que venían aumentando antes de la introducción de la vacunación antineumocócica conjugada (VNC) infantil.
4. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años de edad es la que más serotipos incluye, pero presenta limitaciones: no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria, no actúa sobre la colonización nasofaringea y ha mostrado una limitada efectividad vacunal en estos grupos de riesgo.
5. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse en cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida, genera memoria inmunitaria, una respuesta inmunitaria más potente que la vacuna polisacárida (VNP23) y un mayor impacto al actuar sobre la colonización nasofaringea. Entre las limitaciones se encuentran el menor número de serotipos incluidos y el nicho de colonización nasofaringea libre a ocupar.
6. Un reciente ensayo clínico con más de 84.000 participantes mayores de 64 años ha demostrado eficacia vacunal de VNC13 en la prevención no solo de la ENI sino de la neumonía neumocócica. Aunque aún se precisan más estudios de eficacia de ambas vacunas en distintas situaciones comórbidas, es esperable un claro beneficio en términos de morbimortalidad, especialmente con la vacuna conjugada (VNC13).
7. Probablemente, la vacunación infantil sistemática podría prevenir morbilidad y mortalidad asociada a la infección neumocócica en

los adultos (protección indirecta). No obstante, hasta que la vacunación sistemática de la población infantil se mantenga durante varios años, la utilización de la VNC13 parece estar justificada en los grupos de adultos de mayor riesgo.

8. Entre los grupos de riesgo este panel consideró susceptibles de vacunación los sujetos con asplenia anatómica o funcional, fistulas de LCR, implantes cocleares e inmunodeprimidos: Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, enfermedad renal crónica estadio 4-5 y estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH, enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
9. También se consideró susceptibles de vacunación los sujetos inmunocompetentes tanto sanos  $\geq 65$  años, como aquellos con otras patologías de base, o factores de riesgo, como: Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedad cardiovascular crónica (incluye insuficiencia cardiaca crónica, cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, hipertensión con afectación cardíaca y pacientes con patología cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, tabaquismo y abuso del alcohol.
10. Las 18 Sociedades Científicas firmantes de este Consenso consideran que los adultos de 65 años o más y aquellos con las patologías de base enumeradas en los puntos clave 8 y 9 deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año) en aquellos casos en los que la revacunación con ésta última esté también indicada. Nuestras SS.CC. encuentran entre sus objetivos mejorar la formación y respuesta del profesional sanitario ante una evidencia en la protección frente a la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía neumocócica que no siempre es aplicada en la práctica clínica.

Desgraciadamente, aún existe un margen de mejora en la aplicación en la práctica clínica de este tipo de recomendaciones como se ha puesto en evidencia, por poner un ejemplo, en pacientes nefrópatas donde en un estudio retrospectivo sobre 362 trasplantados publicado en 2016, el 45% no había recibido ningún tipo de vacunación antineumocócica<sup>3</sup>. La probabilidad de ser vacunados dependió de factores sociales y relacionados con los facultativos y los centros sanitarios donde eran atendidos. Igualmente otro estudio holandés de 2015 sobre 132 nefrólogos mostraba que el grado de implicación en terapias preventivas era insuficiente. Así la tasa de inmunización frente a gripe fue cercana al 91%, pero frente a la hepatitis B solo del 27,3% y aun menores para neumococo, meningococo o tétanos. Resultados similares se han obtenido en otros estudios sobre distintos pacientes inmunodeprimidos<sup>4-6</sup>. Incluso en una de las poblaciones de mayor riesgo de ENI y NN -como son los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)- solo uno de cada cinco han recibido alguna vacuna frente a neumococo<sup>7-9</sup>. En España un estudio observacional multicéntrico con diseño caso-control, con la participación de 19 hospitales de 7 Comunidades Autónomas, mostró que la cobertura de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23) en los pacientes mayores de 65 años hospitalizados es baja (43,8%)<sup>10</sup>. Los factores que se asociaron con haber recibido la VNP23 fueron aquellos dependientes de un mayor contacto con los agentes sanitarios (más de 3 visitas al médico de atención primaria durante el año previo) y la vacunación antigripal en cualquiera de las tres campañas previas<sup>10</sup>. Un estudio poblacional en Cataluña abarcando más de 2 millones de personas mayores de 50 años determinó que solo el 38,8% habían recibido la VNP23 y apenas el 0,2% la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) aunque para ambas vacunas el porcentaje aumentaba según lo hacia la edad alcanzado, por ejemplo, el 79,5% en mayores de 80 años para la VNP23<sup>11</sup>. En los pacientes considerados de alto riesgo los porcentajes fueron del 59,2% para VNP23 y tan solo del 1,2% para VNC13. La colaboración entre niveles asistenciales es esencial para elevar las coberturas vacunales especialmente de vacunas como la anti-neumocócica que se percibe como destinada solo a un determinado subgrupo de pacientes<sup>12</sup>. Dado que entre los principales factores que se asocian con el éxito de la vacunación se encuentra un mayor contacto con los agentes sanitarios (más de 3 visitas en el año previo), quizás el médico de atención primaria pueda jugar un papel de especial relevancia de cara a lograr este objetivo y a él se han dirigido otras recientes recomendaciones vacunales frente a neumococo de grupos de expertos<sup>13</sup>.

Entre el primer documento Consenso y éste, las Autoridades Sanitarias también elaboraron recomendaciones públicas relativas a la vacunación antineumocócica conjugada en adultos con determinados perfiles de riesgo<sup>14</sup>. Los objetivos de estos documentos son diferentes por lo que se emplearon elementos de análisis que pueden no coincidir. El profesional médico, tanto de atención primaria como de especializada, puede encontrar en el farmacéutico comunitario un gran apoyo para lograr incrementar la cobertura vacunal de dichos pacientes mediante la prevención, promoción y protección de la salud pública y educación sanitaria en general informando al ciudadano sobre las ventajas de la vacunación antineumocócica y estableciendo con el médico una vía de comunicación directa. Para ello, los farmacéuticos comunitarios realizan estrategias formativas a través de sus órganos de expresión, que han incluido la vacunación anti-neumocócica, y han elevado junto a otras SS.CC. propuestas innovadoras como documentos de derivación de pacientes al médico de familia<sup>15</sup>.

## LA ENFERMEDAD NEUMOCÓICA COMO PROBLEMA SANITARIO

### Epidemiología, carga de enfermedad y mortalidad

*Streptococcus pneumoniae* constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo<sup>16</sup>. Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa<sup>16</sup>, siendo los más afectados los niños más pequeños y los adultos de mayor edad<sup>17</sup>. En España, donde *S. pneumoniae* es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable hasta del 63,7% según series<sup>18</sup>, durante el periodo 2003-2007, se registraron un total de 75.932 muertes por NAC en adultos de 50 años, o más, de edad<sup>19</sup>. Tomando los datos de alta hospitalaria por enfermedad neumocócica del año 2011 en toda España en adultos >18 años se produjeron 10.861 casos (tasa de incidencia anual 0,28/1000 personas) con una tasa de letalidad del 8% y un coste por hospitalización de 57 millones de euros<sup>20</sup>. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica oscila entre <1% en jóvenes adultos y el 10-30% en la neumonía bacteriémica del anciano<sup>21</sup>. En nuestro país, un estudio retrospectivo de 263 casos a lo largo de 10 años en un hospital de Madrid estimó una mortalidad del 12,5%<sup>22</sup>. Un estudio de cohortes poblacional en mayores de 60 años en Tarragona entre los años 2008 y 2011 estimó una incidencia anual de neumonía neumocócica bacteriémica y no bacteriémica de 0,21 y 1,45 por 1000 personas, respectivamente<sup>23</sup>. Así mismo estimaron un porcentaje de mortalidad similar a los ya descritos del 10,4% (12,5% en neumonía bacteriémica y 10,1% en no bacteriémica). Entre los estudios prospectivos sobre neumonía bacteriémica y no bacteriémica, uno en adultos, con 309 casos de neumonía neumocócica, encontró una mortalidad del 7,4%<sup>24</sup> y otro que incluyó 11.240 individuos de 65 años o mayores, procedentes de varios lugares de España, encontró una mortalidad del 13%<sup>25</sup>.

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) representa la forma más grave de la enfermedad neumocócica y se define como la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro fluido normalmente estéril<sup>26</sup>. La definición de ENI no incluye, por tanto, la neumonía salvo que se acompañe de bacteriemia. Las tasas de incidencia más elevadas de la ENI se dan en los grupos de edad extremos de la vida<sup>27</sup>. En 26 países europeos la incidencia de ENI en el año 2010 en menores de 1 año de edad se estimó en 18,5 casos/ $10^5$  habitante y en ≥65 años en 15,6<sup>28</sup>. Según datos de nuestro país (2007-2009), la tasa de incidencia (TI) anual media en menores de 2 años es de 49,79 casos/ $10^5$  habitantes y de 20,76 casos/ $10^5$  habitantes a partir de los 65 años<sup>29</sup>. En Galicia, en el periodo de 2011 y 2012 el 56,2% de todas las cepas productoras de ENI se aislaron en adultos ≥65 años con una TI de 24,7/ $10^5$  habitantes<sup>30</sup>.

La ENI se puede presentar de diferentes formas clínicas, siendo la neumonía bacteriémica la forma de presentación más frecuentemente comunicada. En el adulto, el 60-87% de todos los casos de bacteriemia neumocócica son atribuibles a neumonías<sup>31</sup>. En nuestro país, según un estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia hospitalaria de la ENI (Estudio ODIN), durante el periodo 2010-2012, de los 436 pacientes incluidos, 156 (35,8%) presentaron una neumonía no complicada, 147 (33,7%) una neumonía complicada (definida como neumonía con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar), 43 (9,9%)

una meningitis, 31 (7,1%) una bacteriemia sin foco, 25 (5,7%) sepsis grave, 15 (3,4%) peritonitis y otras formas clínicas 31 pacientes (7,1%). Si bien la edad media fue de 62,7 años, más del 50% de los pacientes incluidos tenían menos de 65 años. Respecto al lugar de adquisición, el 78% fue comunitaria, el 15,3% asociada a cuidados sanitarios y un 6,7% nosocomial<sup>32</sup>.

Uno de los principales cuadros clínicos que produce *S. pneumoniae* es la neumonía, especialmente la adquirida en la comunidad (NAC), pero la documentación microbiológica de ésta no es siempre posible y además solo un pequeño porcentaje produce bacteriemia por lo que no todos los casos pueden ser considerados ENI. La incidencia de NAC en nuestro país en mayores de 65 años se estima en 14 casos por 1000 personas-año (IC95% 12,7-15,3) y aumenta con la edad (29,4 casos por 1000 personas-año en mayores de 85 años)<sup>25</sup>. Además, comporta una importante carga pues hasta el 75% de los casos requiere ingreso hospitalario<sup>25</sup>. En España, de acuerdo a los datos nacionales del *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD), para la NAC, la tasa anual de incidencia estimada de hospitalizaciones durante el periodo 2003-2007 fue de 6,27 casos/1000 habitantes de al menos 50 años y de 10,29 casos/1000 habitantes de al menos 65 años, sin diferencias en las tasas de incidencia, mortalidad o letalidad a lo largo del periodo<sup>19</sup>. Las variables asociadas significativamente ( $p<0,002$ ) a la hospitalización por NAC, según un estudio de Badalona, para el periodo 2008-2009, fueron la hepatopatía crónica (OR 5,9), el ictus (OR 5,9), la demencia (OR 3,5), la EPOC (OR 2,9) y la diabetes mellitus (OR 1,9). En este estudio el patógeno más frecuentemente identificado fue *Streptococcus pneumoniae* (57,5%; 34,7% en los pacientes ambulatorios y 71,9% en los pacientes hospitalizados,  $p>0,001$ )<sup>33</sup>.

### Condiciones y patologías de base como factor de riesgo

Como se ha mostrado en el apartado anterior, la edad es uno de los factores de riesgo más importantes en la enfermedad neumocócica, no solo porque con la edad hay mayor probabilidad de que se acumulen otras enfermedades que predispongan a la enfermedad, sino en sí misma debido al fenómeno de la inmunosenescencia. Este fenómeno provoca que con los años se observen, entre otras alteraciones, un descenso en el número de células inmunitarias, un estado de inflamación crónica, una menor activación inmune tras la estimulación, una alteración en la capacidad de fagocitosis y una alteración en la funcionalidad de la inmunidad humoral aunque las concentraciones absolutas permanezcan relativamente estables<sup>34</sup>. En una larga cohorte de pacientes sanos sin otros factores de riesgo la probabilidad de sufrir neumonía neumocócica o ENI se multiplica hasta por 4,8 o 4,6, respectivamente, en el grupo de mayores de 64 años comparado con el grupo entre 18 y 49 años<sup>35</sup>.

Además de la edad, entre las condiciones médicas y enfermedades concomitantes subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y su evolución destacan aquellas que conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana, tales como la enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiovascular crónica; los pacientes infectados por el VIH; pacientes en espera de trasplante de órgano sólido y transplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos; pacientes bajo quimioterapia; tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos inmunobiológicos; pacientes diabéticos; con fistulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con asplenia anatómica o funcional<sup>17,36,37</sup>.

En un estudio de vigilancia de la ENI en Canadá desde 1995 a 2012 se analizaron la incidencia y mortalidad de 2115 casos en pacientes inmunocomprometidos de un total de 7604 casos observados durante ese periodo<sup>38</sup>. La incidencia en individuos inmunodeprimidos era 12 veces superior a la de inmunocompetentes (8,7-15,0; IC95%) y la mortalidad también era mayor (OR de 1,8 en pacientes entre 15-64 años de edad y de 1,3 en pacientes  $\geq 65$  años). La incidencia fue más elevada en pacientes hematológicos (IRR 55), particularmente en pacientes con mieloma (IRR 176) y en receptores de trasplante de órgano sólido o TPH (IRR 45). Las IRR para drepanocitosis, insuficiencia renal crónica en diálisis, infección por VIH, enfermedades autoinmunes sistémicas y terapias inmunosupresoras fueron de 25, 19, 11, 4,1 y 3,9 respectivamente<sup>38</sup> (tabla 1).

Los pacientes infectados por el VIH mostraron la mayor disminución en incidencia de ENI, casi 3 veces me-

**Tabla 1**

**Incidencia anual y Riesgo Relativo de Enfermedad Neumocócica Invasora en personas con inmunodepresión en relación a población inmunocompetente 2010/2011. Adaptado de Shigayeva et al<sup>38</sup>.**

Patología de base	N de estudio	Incidencia (casos de ENI/10 <sup>5</sup> personas/año)	IRR (IC 95%)
Inmunocompetente	3.973.048	4,8	
Inmunodeprimido (todos)	112.439	56	12 (8,7-15)
Insuficiencia renal crónica en diálisis	2.798	89	19 (5,3-65)
Infección VIH	19.274	56	11 (6,1-21)
Tumor hematológico	9.038	266	55 (36-84)
Leucemia aguda	850	647	134 (58-313)
Leucemia crónica	1.818	220	46 (17-124)
Linfoma	5.184	106	22 (9,4-51)
Mieloma múltiple	945	847	176 (87-358)
TOS/TPH	4.377	217	45 (24-86)
Drepanocitosis	1.226	122	25 (5,1-127)
Enfermedad sistémica autoinmune <sup>a</sup>	20.427	20	4,1 (1,5-11)
Tratamiento inmunosupresor <sup>b</sup>	55.300	19	3,9 (2,1-7,3)

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; TOS: Trasplante de órgano sólido; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

<sup>a</sup>Incluye Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Síndrome de Sjögren y Polimiositis-dermatomiositis

<sup>b</sup>Incluye casos de adultos recibiendo tratamiento inmunosupresor con patología de base como EPOC, Asma, Enfermedad Inflamatoria Intestinal o Artritis Reumatoide.

nor entre el año 1995 (29,7) y 2010/2011 (11,1). Entre los receptores de TPH la incidencia es más elevada en los TPH alogénicos que en los autólogos (805 frente a 381 casos/ $10^5$ ; 590 frente a 199/ $10^5$ )<sup>7,8</sup> y particularmente en aquellos con enfermedad injerto contra huésped (1800/ $10^5$ )<sup>7</sup>. Estas incidencias en TPH alogénico y autólogo son 50-10 veces más elevadas, respectivamente, que la población inmunocompetente<sup>38</sup>.

En Suecia, Backhaus et al.<sup>39</sup> en un estudio evaluaron un periodo de 45 años (1964-2008) y mostró que la incidencia de ENI en mayores de 65 años se había triplicado (de 11 a 40 casos por  $10^5$  habitantes/año) y la mortalidad asociada a ENI se había duplicado (de 2,5 a 5,4 muertes por  $10^5$  habitantes/año). Así mismo, los autores encontraron entre los principales factores de riesgo (en Riesgo Relativo) el mieloma múltiple (154,4), leucemia y linfoma (29,2), hemodiálisis (22,5), cáncer de pulmón (22,4) y diálisis peritoneal (18,6). A estos factores le siguieron la infección por el VIH (16,3), lupus eritematoso sistémico (14,2) y la asplenia (14,1) entre otros.

También en EE.UU., Shea et al. estudiaron una amplia cohorte retrospectiva de 3 aseguradoras médicas de áreas geográficas diferentes entre los años 2007 y 2010 con una base de datos de adultos entre 18-49 años, 50-64 años y  $\geq 65$  años que sumaba un seguimiento total

de 49,3; 30,6; y 11,7 millones de personas-año, respectivamente<sup>35</sup>. En este estudio se confirmaban numerosas condiciones médicas como factores de riesgo incrementado de sufrir neumonía neumocócica y ENI y se añadían otras menos presentes en estudios previos como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn o enfermedades neuromusculares y convulsivas (tabla 2). Se apreció también como el riesgo era mayor según aumentaba la edad, así como el efecto sumatorio sobre el riesgo según se acumulaban varios factores de riesgo. De este modo, en todos los grupos etarios la probabilidad de sufrir neumonía neumocócica o ENI en pacientes con 2 condiciones médicas consideradas de riesgo (p.ej, diabetes y enfermedad cardiovascular crónica) era similar a la de un paciente considerado en el estudio como de alto riesgo (p. ej., un inmunodeprimido) y si se acumulaban 3 condiciones el riesgo casi se duplicaba al de alto riesgo<sup>35</sup>. Un hallazgo muy similar encontraron Baxter et al. tras un seguimiento de más de 15 millones de personas-año de la detallada base de datos de la Kaiser Permanente entre los años 2008 y 2014 donde el riesgo relativo ajustado en los inmunodeprimidos fue de 6,8 y entre aquellos con 3 patologías de base era de 5,2<sup>40</sup>.

El abuso del alcohol se ha asociado claramente con la neumonía neumocócica, relación que además es dosis-dependiente<sup>41</sup>, y que favorece cuadros más graves que, incluso, en un estudio español se ha

Tabla 2

**Rate Ratio (RR) y Tasas de Incidencia por  $10^5$  habitantes (TI) de padecer Neumonía Neumocócica/Enfermedad Neumocócica Invasora según patología de base y rango etario en EE.UU. Adaptado de Shea et al<sup>35</sup>.**

	18-49 años		50-64 años		$\geq 65$ años	
	TI por $10^5$	RR	TI por $10^5$	RR	TI por $10^5$	RR
Sano	14/1,8		25/4,5		67/8,3	
En riesgo	44/5,6	3,1/3,0	80/12	3,2/2,7	210/23	3,1/2,8
Alcoholismo	51/14,1	3,6/7,7	116/29,6	4,6/6,6	305/41,8	4,5/5,0
Asma	52/4,5	3,7/2,5	124/16,7	4,9/3,8	398/34,2	5,9/4,1
Enfermedad cardiaca crónica	72/7,2	5,1/3,9	106/13	4,2/2,9	254/26,6	3,8/3,2
Enfermedad hepática crónica	90/18,7	6,4/10,2	148/28,5	5,8/6,4	287/53,4	4,3/6,4
Enfermedad pulmonar crónica	126/11,6	8,9/6,3	248/34,4	9,8/7,7	516/51,1	7,7/6,2
Tratamiento glucocorticoides	39/6,2	2,7/3,4	61/10	2,4/2,2	128/15,2	1,9/1,8
Diabetes	44/5,5	3,1/5,5	76/11,6	3,0/2,6	187/21,1	2,8/2,5
Enfermedad neuromuscular o convulsiva	81/7,2	5,7/3,9	136/21,5	5,3/4,8	330/38,1	4,9/4,6
Artritis reumatoide/Lupus/ Enfermedad Crohn	63/13	4,4/7,1	108/21,1	4,3/4,7	266/33,3	4,0/4,0
Tabaquismo	42/6,5	3,0/3,6	111/19,2	4,4/4,3	264/34,9	3,9/4,2
En alto riesgo	103/18,5	7,3/10,1	149/30,8	5,9/6,9	290/36,7	4,3/4,4
Enfermedad renal crónica	197/26,8	13,9/14,6	285/57,9	4,2/13,0	438/50	6,5/6,0
Implante coclear	165/0	11,7/-	0/0	0/-	262/87,4	3,9/10,5
Inmunodeficiencia congénita	265/68,8	18,7/37,5	418/105,2	16,4/2,2	632/118,1	9,4/14,2
Leucemia	237/52,1	16,7/28,4	339/68	13,3/15,3	565/110,9	8,4/13,3
Asplenia	346/59,9	24,4/32,6	464/125,4	18,3/28,1	710/116,3	10,5/14,0
Infección VIH	138/40,3	9,8/22,0	165/54,7	6,5/12,3	329/27,4	4,9/3,3
Inmunodeprimidos	100/15,5	7,1/8,4	148/28,9	5,8/6,5	278/36,4	4,1/4,4

mostrado como factor de riesgo independiente de ingreso en UCI (OR 1,9; p=0,01)<sup>42,43</sup>. También se ha podido demostrar su relación con la ENI. En el estudio ODIN el 11,5% del total de pacientes adultos con ENI confirmada en 9 hospitales españoles entre 2010-2012 presentaba abuso del alcohol como comorbilidad (23,9% en el grupo entre 50 y 64 años)<sup>44</sup>. En un estudio a lo largo de 10 años con cerca de 19.000 pacientes se encontró una mortalidad atribuible a ENI en pacientes alcohólicos del 30% comparada al 17% en aquellos que no ingerían alcohol<sup>45</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta asociación son múltiples, el principal, y bien conocido, es la alteración funcional de los macrófagos alveolares<sup>42,46</sup>, pero se suman otros como la alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares, los linfocitos B y los anticuerpos neutralizantes de endotoxinas que favorecen el desarrollo de la infección y la sepsis<sup>47-49</sup>. Por otro lado, a la alteración de la inmunidad presente en los desórdenes del uso del alcohol como factor independiente, en numerosas ocasiones se asocian otros factores que contribuyen al aumento de riesgo de infección como malnutrición, hepatopatía, mala higiene dental o tabaquismo activo<sup>49,50</sup>.

Se ha descrito un mayor riesgo de infecciones bacterianas, de NAC y de ENI entre los fumadores, debido fundamentalmente a tres factores: la disminución del aclaramiento pulmonar y nasal, el aumento de la adherencia bacteriana y los cambios en las respuestas inmunes, innata y adaptativa, que operan en el grupo de fumadores<sup>51-54</sup>. El aumento de riesgo de neumonía neumocócica grave tras la exposición al tabaco por alteración del aclaramiento de *S. pneumoniae* por los macrófagos alveolares se ha comprobado en modelos animales. Nuorti et al analizaron a todos los sujetos inmunocompetentes que habían padecido ENI en diferentes ciudades de EEUU y Canadá. Se identificaron un total de 228 sujetos y se utilizaron 301 sujetos como controles. Los autores encontraron que la ENI se asoció significativamente con el consumo de tabaco con una OR de 4,1 (IC95% 2,4-7,3) (la asociación más fuerte de un factor de riesgo independiente) y un riesgo atribuible del 51%<sup>55</sup>. Además, había una relación dosis/respuesta positiva no solo con el número de paquetes/año consumido, sino también con el tiempo de abandono de consumo. En nuestro país, Almirall et al.<sup>56</sup> en un estudio de 2008 sobre una población de más de 800.000 personas identificaron, tras el análisis multivariante, al tabaquismo como factor de riesgo de NAC con una OR 1,48 (IC95% 1,14-1,86) en fumadores de más de 180 paquetes/año. Anteriormente, Almirall et al, ya habían descrito una relación dosis/respuesta entre el consumo de tabaco y la posibilidad de desarrollar NAC, así como el descenso del riesgo tras el cese del hábito tabáquico<sup>57</sup>. Otros estudios lo han encontrado como factor de riesgo independiente para sufrir NAC grave de etiología neumocócica con una OR 2,11 (IC95% 1,02-4,34, p=0,04) para sufrir shock séptico<sup>58,59</sup>. En la población con infección por el VIH el tabaquismo

se ha descrito en varios estudios como el principal factor de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana en la era del tratamiento antirretroviral combinado<sup>60,61</sup>. La intensidad del hábito tabáquico se cuantifica en cigarrillos fumados al día dividido por 20 (un paquete) lo que se multiplica por los años de hábito y se expresa como años/paquete o paquetes/año. De acuerdo al grupo de estudio de tabaquismo de la SEPAR, el mayor riesgo de ENI y el mayor beneficio de su prevención se encuentra en el grupo de fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; grupo de exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria<sup>62</sup>.

La EPOC constituye la principal comorbilidad respiratoria asociada a la ENI, especialmente a la neumonía neumocócica bacterémica, pero además entre las patologías respiratorias crónicas que parecen actuar como factor de riesgo se encuentra el asma. En un estudio sueco caso-control, con 4.058 casos de ENI y 40.353 controles, se estimó la OR de ENI para sujetos con diferentes enfermedades respiratorias. En sujetos entre 18-59 años, el asma se asoció a ENI con una OR de 4,9 (IC 95% 3,0-7,8) (tabla 3)<sup>63</sup>. No obstante, la problemática que presenta el asma son sus muy variables grados de afectación. Talbot et al estimaron el riesgo de ENI a partir de un estudio caso-control en el que se incluyeron 6.985 sujetos (635 casos y 6.350 controles) con asma de cualquier gravedad, la OR asociada a la ENI varió entre 2,3 (IC 95% 1,4-4) para los sujetos entre 2-4 años y 18-49 años hasta 4 (IC 95% 1,5-10,7) para los de edad comprendida entre 5-17 años<sup>64</sup>. No obstante, el grupo de alto riesgo (una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de tratamiento de rescate o corticoides orales por períodos largos de tiempo o prescripción de 3 o más beta-agonistas el año anterior) es el más expuesto a sufrir ENI, cuya incidencia anual de ENI en pacientes sin otro factor de riesgo fue de 4,2/10.000. La incidencia para el asma moderado fue 2,3/10.000 (incidencia de 1,2/10.000 en pacientes sin asma). En un estudio finlandés con casi 1300 pacientes y 13.000 controles de 18 y 49 años de edad entre 1995-2002, encontraron un riesgo muy elevado de ENI en pacientes asmáticos tanto de alto riesgo (OR 12,3; IC95% 5,4-28,0) como de bajo riesgo que definieron como aquellos que recibían fármacos pero sin requerir hospitalización en los 12 meses previos (OR 2,8; IC95% 2,1-3,6)<sup>65</sup>. Un metanálisis confirmaba esta asociación aunque si bien el riesgo ajustado estimado (OR) de sufrir un episodio en pacientes asmáticos mayores de 18 años era de 6,7 (IC95% 1,6-27,3), en pacientes entre 2-49 años con asma de bajo riesgo era de 1,7 (IC95% 0,99-3,0)<sup>66</sup>.

Al igual que los anteriores, los pacientes con enfermedades crónicas del corazón también tienen una especial susceptibilidad a contraer infecciones del tracto respiratorio que, no sólo van a ser más frecuentes, sino que además cuando aparecen cursan con una peor evolución y un mayor número de complicaciones<sup>67</sup>. La cardiopatía que más predispone a las infecciones respiratorias probablemente sea la insuficiencia cardíaca crónica, pero otras patologías como la cardiopatía isquémica, las valvulopatías (excluyendo las banales sin repercusión hemodinámica), las cardiopatías

**Tabla 3** Odds Ratio (OR) por edad según patología respiratoria. Adaptado de Inghammar et al<sup>63</sup>.

Patología respiratoria	Odds Ratio (OR) por edad según patología respiratoria. Adaptado de Inghammar et al <sup>63</sup> .					
	18-59 años		60-79 años		≥ 80 años	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
EPOC	10,3	5,8-18	6,3	5,1-7,8	4,0	3,0-4,8
Asma	4,9	3,0-7,8	1,9	1,3-2,9	1,5	0,9-2,7
Fibrosis pulmonar	6,5	1,1-39,1	11,6	3,9-34,4	4,4	1,5-12,6

congénitas o la hipertensión con afectación cardíaca.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un cierto grado de alteración de la inmunidad innata y adaptativa que les predispone por un lado a un riesgo aumentado de ingreso por infecciones así como una mayor estancia hospitalaria que las personas con función renal normal y por otro a una respuesta menor y más corta tras la vacunación<sup>68</sup>. Definimos ERC estadio 4 y 5 como aquella situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para el estadio 3)<sup>69</sup>. La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la fórmula CKD-EPI<sup>69</sup>. Los factores más relevantes del riesgo en la ERC son la presencia de proteinuria asociada y la progresión en la caída de eFG. Se estima que el 6,5% de los españoles padecen ERC3, el 0,27% ERC4 y el 0,03% ERC5<sup>70</sup>. En EE.UU. los pacientes con ERC tienen un riesgo 3 veces mayor de neumonía y 4 veces mayor de bacteriemia/sepsis que las personas con función renal normal. Por ello, las guías mundiales KDIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcomes) publicadas en 2013, recomiendan que todos los adultos con ERC estadio 4-5 y aquellos en estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, o DM o tratamiento con inmunosupresores) deben recibir la vacuna neumocócica salvo que esté específicamente contraindicada en su caso<sup>71</sup>. Sabemos que la respuesta vacunal en estos pacientes está reducida, y que la perdida de títulos es más rápida, lo que debe ser tenido en cuenta para las revacunaciones<sup>71</sup>.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EI), enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), son enfermedades crónicas caracterizadas por una respuesta inmune inapropiada lo cual justifica un incremento del riesgo de infecciones en los pacientes que la padecen. En un estudio de cohortes danés que incluye a 74.156 pacientes con EI seguidos

durante los años 1977-2013, se encontró que el riesgo de ENI era significativamente mayor en comparación con el grupo control, siendo más frecuente en pacientes con EC que en pacientes con CU<sup>72</sup>. Este aumento del riesgo se produce principalmente durante los primeros seis meses tras el diagnóstico de la enfermedad. En este trabajo, el tratamiento inmunosupresor, incluyendo los anticuerpos anti-TNF, tuvo un impacto limitado en el aumento del riesgo de esta infección lo que sugiere que el riesgo de ENI está asociado a la respuesta inmune inapropiada que subyace en estos pacientes.

El grupo del departamento de Salud Pública de la Universidad de Oxford estudió retrospectivamente -partiendo de una base de datos cruzada de las historias clínicas hospitalarias de Oxford (1963-2008) y de las estadísticas hospitalarias nacionales inglesas (1999-2008)- el riesgo de hospitalización por ENI de pacientes con enfermedades mediadas por el sistema inmunitario comparado a cohortes control<sup>73</sup>. Encontraron aumento de riesgo para lupus eritematoso sistémico [RR: 5,0 (IC95% 4,6-5,4)], poliarteritis nodosa [RR: 5,0 (IC95% 4,0-6,0)], anemia hemolítica autoinmune [RR: 4,9 (IC95% 4,4-5,3)], esclerodermia [RR: 4,2 (IC95% 3,8-4,7)], enfermedad de Addison [RR: 3,8 (IC95% 3,4-4,2)], diabetes mellitus [RR: 3,7 (IC95% 3,4-4,1)], esclerosis múltiple [RR: 3,7 (IC95% 3,5-3,8)], cirrosis biliar primaria [RR: 3,3 (IC95% 2,9-3,7)], síndrome de Sjogren [RR: 3,2 (IC95% 2,9-3,5)], artritis reumatoide [RR: 2,5 (IC95% 2,4-2,5)], enfermedad de Crohn [RR: 2,2 (IC95% 2,1-2,3)], anemia perniciosa [RR: 1,7 (IC95% 1,6-1,8)] y mixedema [RR: 1,6 (IC95% 1,6-1,6)]<sup>73</sup>. El riesgo de infección neumocócica está aumentado en las enfermedades autoinmunes incluso en pacientes no sometidos a tratamiento inmunosupresor<sup>73,74</sup>.

Algunos estudios recogen el antecedente de neumonía neumocócica previa entre pacientes con infección neumocócica<sup>44,75</sup> e, incluso, la OMS llegó a incluirla entre sus indicaciones de vacunación con VNP23 en el año 1999 aunque no se encuentra en sus últimas recomendaciones y tampoco entre las del ACIP de EE.UU.<sup>36,76,77</sup>. En España, la Región de Murcia, País Vasco, Castilla y León, Madrid, Galicia, Asturias y Canarias han incluido en sus condiciones de financiación de VNC13 el antecedente de ENI previa confirmada<sup>14,78,79</sup>. El antecedente de neumonía aumenta el riesgo de un episodio posterior de 2,39 a 6,25 veces<sup>80</sup>.

La edad o la enfermedad subyacente, además de aumentar el riesgo de ENI, puede influir en el tipo de presentación clínica y su posterior evolución. Así, en nuestro país, según el estudio ODIN<sup>81</sup>, la bacteriemia primaria y la meningitis son más frecuentes en el paciente que sufre algún tipo de inmunosupresión (Incluyendo: neoplasia; insuficiencia renal crónica/síndrome nefrótico; trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas; tratamiento quimioterápico o inmunosupresor; inmunodeficiencia e infección por VIH/SIDA) en comparación con el paciente inmunocompetente, con una letalidad significativamente superior (tabla 4)<sup>81</sup>. En los casos de ENI de 2011 y 2012 de Galicia se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los grupos de edad siendo las tasas de letalidad más altas las de los mayores de 70 años (23,3%) y el grupo entre 65-74 años (15,3%)<sup>30</sup>. En Tarragona la mortalidad por ENI en el grupo ≥65 años era más de 4 veces mayor que en el grupo de adultos entre 15-64 años<sup>82</sup>. En un estudio holandés, el paciente esplenectomizado con meningitis neumocócica presentaba shock séptico en un 63% en comparación con el 24% en pacientes con bazo sano ( $p=0,02$ )<sup>83</sup>. En nuestro país, la tasa de mortalidad por ENI en el paciente esplenectomizado se ha descrito

**Tabla 4** Distribución de pacientes según situación inmune y patología de base. Adaptado de Rodriguez-Creixems M et al<sup>81</sup>. \*p<0,001  
\*\*p<0,05 \*\*\*p<0,01

% pacientes	Inmunocompetente	Inmunodeprimido
	N=243	N=193
Al menos 1 patología de base (%)	82,3	100
Enfermedad respiratoria crónica	33	25,9
Neumonía previa	8,5	33,2*
Enfermedad crónica hepática	16,5	26,4**
Diabetes mellitus	21,5	17,6
Letalidad (%)	9,5	18,1**
Presentación clínica (n/%)		
Bacteriemia primaria	8/3,3	23/11,9**
Sepsis grave	11/4,5	14/7,3
Neumonía complicada	89/36,6	58/30,1
Neumonía no complicada	90/37	66/34,2
Meningitis	30/12,3	13/6,7
Otras	15/6,2	16/9,8**
Historia vacunal previa con PPV23 (%)	15,6	23,3***

de hasta el 55%<sup>84</sup> estando estadísticamente relacionada en el análisis multivariante<sup>30</sup>. En el paciente infectado por el VIH en nuestro país, la mortalidad en el mes posterior al episodio de ENI alcanza el 25% habiendo ido aumentando de forma estadísticamente significativa desde el año 1996 hasta 2007<sup>85</sup>. La diabetes es un factor independiente para desarrollar bacteriemia en el paciente con neumonía neumocócica que, a su vez, se asocia con mayor mortalidad (OR 2,57)<sup>86</sup>. La mortalidad por ENI también se ha comprobado mayor en pacientes cirróticos que en no cirróticos, sin otros factores de inmunodeficiencia, así como en pacientes tratados con inmunomoduladores<sup>30,37,87</sup>, pacientes con complicaciones cardíacas<sup>88,89</sup>, con patología renal y, por supuesto, en inmunodeprimidos<sup>30</sup>. Otros factores como el hábito tabáquico activo se asoció a un aumento 5 veces superior de la mortalidad en 30 días en pacientes ingresados por NAC<sup>90</sup>.

En el caso de la NAC, las comorbilidades más frecuentemente identificadas entre las 1.002 hospitalizaciones por NAC revisadas durante 2 semanas en España (enero y junio de 2010), fueron: EPOC (37,4%), insuficiencia cardíaca congestiva (21,3%), diabetes mellitus (25,2%), ictus (17,9%) y demencia (16,6%). La mortalidad intrahospitalaria estimada en este estudio fue del 7,8%<sup>18</sup>. En otro estudio español sobre 1258 adultos con neumonía neumocócica invasora en los que el 48,9% presentó fallo respiratorio en el momento de la presentación, se comprobó que los factores de riesgo independientes para esta forma más grave de presentación eran la edad >50 años (OR 1,63), EPOC (OR 1,54), enfermedad cardiovascular (OR 1,49) y la infección por los serotipos 3 (OR 1,97), 19A (OR 2,34) y 19F (OR 3,55)<sup>91</sup>. Sanz et al, también han descrito recientemente que aquellos pacientes con neumonía neumocócica bacterémica producida por los serotipos incluidos en la VNC13 tenían más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria o necesidad de ventilación mecánica) que las producidas por serotipos no vacunales (61,3% vs 35,3%; p=0,036)<sup>92</sup>.

Además, un estudio español, mostró que las cepas de neumococo productoras de exacerbaciones agudas de EPOC en pacientes de 65 años o más eran más resistentes a los antibióticos que las que producían neumonía en pacientes de la misma edad y de la misma región<sup>93</sup>. Por último, se ha descrito un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular –entre ellas el infarto agudo de miocardio o el ictus cerebral-, de hasta 3,65 veces mayor en pacientes con neumonía neumocócica previa y, aunque aún no se ha podido demostrar un efecto protector gracias a la vacunación, sin duda es un área a investigar por las importantes implicaciones clínicas que podría acarrear<sup>88,94-96</sup>. En general, se ha descrito un riesgo aumentado de mortalidad los 10 años posteriores a haber sufrido una neumonía neumocócica<sup>97</sup>.

Por lo tanto, son muchos los factores de riesgo relacionados con una mayor predisposición a sufrir enfermedad neumocócica y conviene tener en cuenta que muchos pacientes acumulan varios de estos factores al mismo tiempo lo que se ha comprobado que deriva en un efecto acumulativo del riesgo tanto para neumonía como para ENI y para la mortalidad asociada. Así, por ejemplo, en una revisión sistemática de estudios entre 2004-2014, cuando coexistían 3 o más factores en un mismo paciente, el RR de neumonía neumocócica comparado con individuos sanos era de 16,2; 12,8 y 9,2 en los grupos etarios de 18-49; 50-64 y ≥65 años, respectivamente<sup>98</sup>. Un estudio español que incluyó a toda la población del País Vasco ≥35 años identificó que un 15,2% padecía diabetes mellitus tipo 2 y que de estos hasta el 92% de

las mujeres y el 87,6% de los hombres presentaban otras enfermedades crónicas. Solo en el momento del diagnóstico el 39% ya presentaba alguna (14,5% enfermedad cardiovascular, 16,4% nefropatía y el 12,2% neuropatía)<sup>99</sup>.

### El problema de la resistencia de *S. pneumoniae*

Aunque ninguna de las vacunas comercializadas actualmente se ha diseñado para disminuir, o eliminar, las resistencias a los antibióticos o su prescripción, se ha comprobado que su empleo puede lograrlo de una forma directa o indirecta<sup>100</sup>. En el mes de septiembre de 2016 Naciones Unidas ha dedicado una reunión de alto nivel, y ha emitido una declaración política, sobre la resistencia a los antimicrobianos de conformidad con su resolución 70/183 destacando la amenaza que supone para la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible<sup>101</sup>. La resistencia de neumococo está claramente relacionada con el uso de antibióticos por el impacto ecológico que producen sobre las cepas de la nasofaringe<sup>102-104</sup>. Los niños y adultos, al recibir más cursos repetidos de antibióticos, suelen portar serotipos que desarrollan habitualmente resistencias, siendo éstos principalmente el 6B, 9V, 14, 19F y 23F<sup>105</sup>, en el periodo anterior a la introducción de la vacuna VNC7, y representando hasta el 88% de los serotipos de neumococo invasivos resistentes a penicilina en el periodo entre 1998-2000 en nuestro país<sup>106</sup>.

La eficacia de la vacuna VNC7 al disminuir la incidencia de enfermedad invasora se ha asociado directamente a un menor uso de antibióticos, documentado por ejemplo en EE.UU., en Israel o en Francia, con disminuciones del 42%, 17% ó 21%, respectivamente<sup>102</sup>, lo cual conlleva una menor presión selectiva que conduzca a la aparición y diseminación de cepas resistentes. En España también se describió un descenso en el uso de antibióticos que pasó de 21,66 dosis diarias/1.000 habitantes-día en 1998 a 19,71 en 2002 (p<0,001)<sup>107</sup>.

La mayoría de los estudios han documentado, desde la introducción de la vacuna VNC7, un descenso paralelo en las infecciones por cepas de neumococo no sensibles a la penicilina. En EE.UU. por ejemplo, un descenso del 81% en la incidencia de ENI por estas cepas entre 1996 y 2004 en menores de 2 años, y del 49% en mayores de 65 años<sup>108</sup>. Este descenso también se ha documentado en otros antibióticos como cefalosporinas de tercera generación o macrólidos<sup>103</sup>.

En nuestro país, pronto se documentó un descenso de neumococo no sensible a penicilina productores de ENI del 39,5% en 2001 a 33% en 2003 (p=0,05). Este descenso fue más significativo en el grupo de edad de menores de 14 años (de 60,4% a 41,2%, p=0,002)<sup>107</sup>. El proyecto de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA), que incluye a 40 hospitales de 15 CC.AA. españolas, también ha confirmado el descenso en nuestro país de cepas resistentes a penicilina que pasó de 59,8% en 2001 a 30,2% en 2004 (p<0,001) y a 14,3% en 2006 (p<0,001)<sup>109,110</sup>. El Instituto Carlos III, partiendo de cepas remitidas voluntariamente, comunicó un descenso en neumococo resistente a penicilina de 36,1% en el periodo 1997-2001 a 22,4% entre 2007-08, con una disminución estadísticamente significativa entre las cepas resistentes de los serotipos 6B, 9V, 19F y 23F<sup>111</sup>. En el caso de los macrólidos, el descenso solo se apreció en niños ya que en adultos permaneció estable (22%) entre los periodos 1997-2004 y 2004-2008<sup>106</sup>.

Desgraciadamente, esta tendencia se ha invertido ligeramente y desde el año 2008 se observó un nuevo aumento de las resistencias, que podría explicarse en parte por la expansión de serotipos no contenidos en la VNC7, ya que algunos han aumentado su resistencia como el 19A, 15A y 35B<sup>104,112</sup>. El descenso, y posterior aumento, en la resistencia antibiótica, debido a estos serotipos en nuestro país, no solo se ha descrito en cepas productoras de ENI sino también en productoras de otitis media aguda<sup>113</sup>. Este aumento se ha documentado también en adultos de nuestro país en los que los serotipos 19A y 3 representaron cerca de una cuarta parte de todos los casos de ENI en pacientes de 65 años o más entre 2007 y 2009, mientras que 4 serotipos (19A, 14, 24F y 9V) eran responsables del 66,3% de las cepas no sensibles a penicilina<sup>114</sup>. En nuestro país, de hecho, se ha documentado el aumento de cepas resistentes a penicilina entre los serotipos no incluidos en la vacuna, que han pasado del 12,0% entre 1997-2001 al 49,5% entre 2007-08, debido especialmente al incremento en los serotipos 19A (3,3% a 24,5%) y 24F (0,1% a 7,6%)<sup>111</sup>. Concretamente el serotipo 19A es el que más preocupa pues entre los períodos 2000-2001 y 2010-2011 ha aumentado su CMI a betalactámicos 5 veces y el porcentaje de cepas resistentes a penicilina ha pasado de 18,2% a 71,4% ( $p=0,003$ )<sup>115</sup>. En global, la resistencia de neumococo a penicilina sigue siendo menor pues ha pasado del 54,2% en el periodo 2000-2001 a 36,9% entre 2010-11. En el último periodo ha aumentado, pasando en nuestro país del 22% al 26% entre 2008 y 2011<sup>115</sup>.

En EE.UU. se documentó un aumento en los casos de ENI por serotipo 19A entre los períodos de 1998-99 y 2006-07 en menores de 6 años de edad (de 2,6% a 47,2%), en adultos entre 18 y 64 años (de 2,9% a 16,6%) y en mayores de 65 años (de 3,7% a 14,9%)<sup>116</sup>. Igualmente en el año 2009 se publicaron datos de un estudio en Nueva York donde los autores encontraban, con respecto a la penicilina, un ascenso del periodo previo (1995-99) al posterior (2002-06) a la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en las CMI<sub>90</sub>, medias de 1 mg/L a 2 mg/L, un aumento del 22% en la proporción de cepas no sensibles (de un 27% a un 49%,  $p=0,001$ ) y un riesgo 2,5 (1,4-4,4; IC95%) veces mayor de enfermedad invasora por cepas no sensibles<sup>117</sup>. También documentaron un aumento en el porcentaje de cepas resistentes a eritromicina (de 6,7% a 29,6%,  $p<0,001$ ), sin cambios para las cefalosporinas de tercera generación.

No obstante, la VNC13, que incluye algunos de los serotipos resistentes emergentes, ha mostrado tras su introducción en el Reino Unido una efectividad vacunal del 70% frente al serotipo más prevalente en niños y adultos, el 19A<sup>118</sup>. Este descenso también se ha descrito pronto en niños en la Comunidad de Madrid donde se sustituyó VNC7 por VNC13 en junio de 2010 con una reducción muy importante de casos de ENI por serotipos 19A y 1 así como de la resistencia de *S. pneumoniae*<sup>119</sup>.

Entre adultos con determinadas patologías de base cabría pensar que la presión selectiva sobre neumococo podría ser mayor por un superior consumo de antibióticos y que, por tanto, los porcentajes de resistencia podrían ser algo mayores en éstos. Un estudio francés sobre pacientes infectados por el VIH mostró que las resistencias a penicilina (56%) en cepas productoras de ENI entre los años 2000-2011 era superior al de la población general en el mismo periodo sin que hubiesen diferencias en la distribución de los serotipos<sup>120</sup>.

## VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23VALENTE (VNP23)

La vacuna anti-neumocócica polisacárida 23valente (VNP23) se incluyó en el calendario de vacunación del adulto en España entre el 2003 y 2005, según las diferentes Comunidades Autónomas, aunque venía recomendándose desde el año 2001 a grupos de riesgo<sup>121</sup>. La pauta recomendada es de 1 única dosis a cualquier persona de 60 años, o más, y a aquellos mayores de 2 años de edad que presenten algún factor de riesgo como: enfermedades crónicas (cardiovasculares, pulmonares (excepto asma) o metabólicas); asplenia anatómica o funcional, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, fistulas del líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, infección por el VIH, enfermedades inmunosupresoras y tratamiento quimioterápico<sup>122</sup>. Actualmente se recomienda una única revacunación a los vacunados hace más de 5 años (2<sup>a</sup> dosis) que cumplan las siguientes circunstancias:

- Mayores de 60 años que fueron vacunados hace más de 5 años por alguna de las indicaciones anteriores antes de esa edad.
- Personas de cualquier edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica grave, como: asplenia, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o cualquier otra inmunosupresión<sup>122</sup>.

Esta vacuna vio la luz a partir de los trabajos de Austrian en 1977, que consiguió desarrollar y autorizar una vacuna polivalente de 14 serotipos que fue modificada en 1983, para dar lugar a la vacuna de 23 serotipos (VNP23)<sup>123</sup>. Esta vacuna incluye 25 microgramos de los polisacáridos purificados de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. VNP23 induce una respuesta inmune independiente de células T en el 80% de los adultos sanos, aunque con distinta magnitud según los serotipos incluidos en la vacuna así como por la edad y la comorbilidad del sujeto vacunado<sup>124</sup>.

Los resultados de los estudios de eficacia clínica durante los últimos 30 años han sido poco concluyentes debido a la heterogeneidad de su metodología, y ni siquiera los metanálisis permiten sacar conclusiones pues muchos no muestran el protocolo de investigación, los números de registro o los diagramas de flujo<sup>124,125</sup>. Además, la mayoría no han tenido en cuenta la calidad de los ensayos a la hora de su valoración<sup>126</sup>. Un reciente metanálisis en población inmunocompetente que evaluó 7 ensayos clínicos incluyendo 156.010 sujetos solo halló una muy débil asociación en la prevención de la neumonía por cualquier causa [RR 0,87 (0,76-0,98)], sin encontrar eficacia frente a neumonía neumocócica ni mortalidad por neumonía<sup>127</sup>. La efectividad vacunal de VNP23 basada en estudios observacionales, muestra en un metanálisis una efectividad en adultos sanos inmunocompetentes del 50-80% en la prevención de enfermedad invasora, sin demostración concluyente de protección frente a la neumonía no bacteriémica<sup>23</sup>. Respecto a poblaciones pertenecientes a grupos de riesgo, otro metanálisis<sup>128</sup> a partir de la revisión de 18 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados y 7 estudios observacionales no controlados tipo caso control o de cohorte, muestra que si bien, la eficacia estimada de VNP23 en adultos sanos frente a la prevención de la ENI fue de un 74% (IC95% 56-85%), en pacientes de riesgo no hubo evidencia de protección con esta vacuna, tampoco frente a la neumonía por todas las causas ni frente a la reducción de la mortalidad, aunque plantean

que puede deberse a falta de potencia. Melegaro et al. incluyendo estudios observacionales en su metanálisis encontraron una eficacia vacunal frente a ENI en ancianos sanos del 65%, aunque no alcanzó significación estadística (OR 0,35; IC95% 0,08-1,49) y tampoco entre ancianos pertenecientes a grupos de riesgo con una eficacia vacunal de 20% (OR 0,80; IC95% 0,22-2,88)<sup>129</sup>. No encontraron ningún beneficio frente a la neumonía. En otro metanálisis, Huss et al observaron un bajo riesgo relativo (RR) frente a neumonía neumocócica (RR 0,64; IC95% 0,43-0,96) y neumonía por cualquier causa (RR 0,73; IC95% 0,56-0,94) tomando los datos de 8 ensayos clínicos, pero no encontraron beneficio en ancianos o adultos con patologías crónicas<sup>130</sup>. Russell et al. en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en más de 152.000 soldados sanos con un seguimiento de más de 6 años no encontraron evidencias de protección frente a neumonía y desaconsejaban su empleo sistemático en esta población<sup>131</sup>.

Al evaluar específicamente la eficacia de VNP23 en pacientes con EPOC, en otro reciente metanálisis de la Cochrane<sup>132</sup>, no se evidenció protección frente a exacerbaciones [OR 0,58 (IC95% 0,3-1,1)], neumonía-todas las causas [OR 0,72 (IC95% 0,5-1,0)] o visitas al hospital por infecciones del tracto respiratorio superior [OR 1,29 (IC95% 0,68-2,47)] o inferior [OR 1,00 (IC95% 0,75-1,33)]. Otro ensayo clínico realizado en pacientes de Uganda infectados por el VIH con VNP23 frente a placebo<sup>133</sup> mostró ausencia de eficacia vacunal para la prevención del primer episodio de ENI [-100% (IC95% -100 - 14)] o para la prevención de neumonía por todas las causas [-89% (IC95% -100%, -12%)] en este tipo de pacientes africanos. El uso aislado de VNP23 en los pacientes receptores de TPH tampoco mostró eficacia por estar la tasa de respuesta serológica por debajo del 20% y no mejorar tras 2 dosis<sup>134</sup>.

En países con altas coberturas vacunales, como el Reino Unido, donde en el año 2003 se amplió la vacunación para todos los adultos de 65 años o mayores (75% población vacunada en el 2009-2010), la efectividad vacunal de VNP23 observada en el periodo 2003-2010 fue estadísticamente significativa para la población más joven, los adultos entre 65 y 74 años y los pacientes sin enfermedad de base [56% (IC95% 24-75%)]<sup>135</sup>. No se evidenció protección para la pobla-

ción con patología de base (tabla 5) ni para la población mayor de 75 años. Respecto a la eficacia vacunal dependiente de serotipo, y en los 2 años posteriores a la vacunación, fue no significativa para 20 de los 23 serotipos, siendo sólo significativa para los serotipos: 7F [74% (IC95% 26-91)], 9N [88% (IC95% 6-98)] y 14 [58% (IC95% 21-77)]<sup>135</sup>. Leventer-Roberts et al. estudiaron la efectividad vacunal para prevenir NAC hospitalizada y ENI en EE.UU. mediante un estudio retrospectivo de caso-control anidado en una cohorte poblacional en más de 470.000 personas de 65 años o mayores durante los años 2007 a 2010. El análisis multivariado por regresión logística encontró efecto protector solo frente a ENI (OR 0,58 [41-81; IC 95%]) mientras que frente a neumonía no se encontró efectividad (OR 1,01 [0,97-1,04; IC95%])<sup>136</sup>. En España, se realizó un estudio poblacional de cohortes prospectivo en más de 27.000 personas de 60 años o mayores en Tarragona. En el análisis primario no se encontró efectividad de VNP23 para prevenir NAC, aunque al estratificar mostró una efectividad frente a neumonía neumocócica del 51% (HR 0,49 [0,29-0,84; IC95%]) pero solo en aquellos que recibieron la vacuna durante los últimos 5 años<sup>137</sup>. En Taiwan, Kuo et al. estimaron en pacientes diabéticos mayores de 75 años una efectividad ajustada frente a ENI de VNP23 del 14% (IC95% 6-22%) y frente a insuficiencia respiratoria del 16% (IC95% 7-23%)<sup>138</sup>. No se encontraron diferencias para prevenir la hospitalización ni las visitas a urgencias salvo en el grupo de vacunados frente a la gripe.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con anti-TNF solos o combinados con inmunosupresores la inmunogenicidad de la VNP23 se ve disminuida<sup>139-141</sup>. Aunque parecía que la respuesta podía ser normal en aquellos pacientes tratados con tiopurinas<sup>142</sup> un estudio más reciente demuestra que el empleo de fármacos inmunosupresores aislados también disminuye la respuesta inmunitaria de la VNP23<sup>143</sup>. En pacientes con lupus eritematoso sistémico, tanto si siguen tratamiento inmunosupresor como si no, la inmunogenicidad es muy pobre respondiendo menos del 40% adecuadamente<sup>144</sup>. En pacientes con artritis reumatoide o espondiloartropatías tratados con terapia biológica se ha descrito igualmente una menor respuesta a VNP23<sup>145-147</sup>.

Tabla 5

Efectividad vacunal (IC 95%) VNP23 según edad, presencia de patología de base y tiempo tras vacunación. Adaptado de Andrews et al<sup>135</sup>.

		65-74 años	75-84 años	≥85 años
≤ 2 años tras la vacunación	Sano	65 (23-84)	42 (-19 - 72)	-35 (-198- 38)
	Inmunocomprometido	26 (-55-65)	54 (0-79)	34 (-103-79)
	Inmunocompetente de alto riesgo	69 (22-88)	70 (36-86)	42 (-57 - 78)
2-5 años tras la vacunación	Sano	62 (21-82)	41 (-9-68)	36 (-29-68)
	Inmunocomprometido	-92 (-252- -5)	48 (8-71)	42 (-20-72)
	Inmunocompetente de alto riesgo	-13 (-151-49)	-3 (-91-45)	8 (-81-54)
≥ 5 años tras la vacunación	Sano	28 (-72 -70)	-9 (-102-42)	16 (-52-54)
	Inmunocomprometido	17 (-58-56)	17 (-23-57)	32 (-28-64)
	Inmunocompetente de alto riesgo	7 (-89 - 54)	14 (-45-49)	7 (-66-48)
Cualquier tiempo tras la vacunación	Sano	56 (24-75)	27 (-16-54)	14 (-40-47)
	Inmunocomprometido	-17 (-96-31)	38 (0-62)	35 (-15-64)
	Inmunocompetente de alto riesgo	21 (-46-57)	23 (-23-52)	11 (-51-48)

Entre otros inconvenientes ya descritos para esta vacuna se encuentran:

- Los niveles de anticuerpos disminuyen progresivamente tras la vacunación hasta alcanzar los valores prevacunales tras un periodo de 3 a 10 años<sup>148</sup>.
- Ausencia de memoria inmunitaria o respuesta anamnésica<sup>149</sup>. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario mediante las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de las células T. El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos con escasa avidez y afinidad por el antígeno. Tras el contacto del linfocito B con el antígeno no queda ningún recuerdo en el sistema inmunitario, y ante un nuevo contacto con el mismo antígeno se producirá, en el mejor de los casos, una respuesta similar a la inicial<sup>149</sup>.
- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporespuesta con las revacunaciones<sup>150-153</sup>. La respuesta inmunitaria a la revacunación frente a la mayoría de los serotipos es inferior a la observada después de la primovacunación, frente a la mayoría de los serotipos. Por lo tanto, la segunda dosis de la vacuna no se considera un refuerzo.
- No actúa sobre la colonización nasofaríngea, factor fundamental en la epidemiología de las infecciones neumocócicas y por lo tanto no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas neumocócicas resistentes a los antibióticos<sup>154</sup>.

## VACUNA ANTI-NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13VALENTE (VNC13)

VNC13 es una vacuna anti-neumocócica en la que cada uno de los serotipos que incorpora está conjugado con la proteína CRM 197 proporcionando protección frente a 13 serotipos de *S. pneumoniae*<sup>2</sup>. Los 13 serotipos de neumococo incluidos en esta vacuna (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) son responsables de, al menos, el 50-76%<sup>16</sup> de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en adultos de 50 años de edad o mayores<sup>2</sup>. En España, datos de un estudio multicéntrico entre 2010-2012 indican que la cobertura de serotipos de VNC13 de cepas productoras de ENI es del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en adultos inmunocomprometidos<sup>81</sup>. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron el serotipo 3 (11,2%), 19A (8,9%) y 7F (8,3%). En un estudio con 96 cepas (80,2% productoras de bacteriemia) en adultos ≥65 años de Tarragona entre 2006 y 2009, la cobertura de serotipos de VNC13 fue del 62,5% y del 68,8% para la VNP23<sup>155</sup>. Los serotipos más frecuentes fueron también el 19A (12,5%), el 7F (11,4%) y el 3 (9,4%).

En lactantes y niños pequeños VNC13 recibió la autorización de comercialización europea en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010<sup>2</sup>. El impacto observado del uso de la vacuna en nuestro país, muestra una reducción en la tasa de incidencia de hospitalizaciones por la enfermedad neumocócica invasiva del 83,8% ( $p<0,001$ ) en niños menores de 15 años<sup>156</sup>. El impacto observado es dependiente de serotipo -al igual que ocurrió con la VNC7- fundamentalmente a expensas de la reducción en la incidencia del serotipo 19A (94,7%,  $p<0,001$ ) y del serotipo 1 (81,4%,  $p<0,01$ )<sup>119, 157, 158</sup>. Respecto al impacto sobre la reducción dependiente de forma clínica, se

ha observado un descenso ( $p<0,05$ ) en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (79%), neumonía complicada con derrame pleural (81%) y meningitis (56%)<sup>158</sup>. Estos datos se correlacionan con lo observado en otros países, como EE.UU.<sup>159</sup> o Reino Unido<sup>118</sup>.

En adultos, recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado su uso como inmunización activa no solo para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* sino también para prevenir la neumonía neumocócica tras evaluar los datos favorables de eficacia en un ensayo clínico a gran escala (84.496 sujetos de ≥ 65 años), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*, CAPITA)<sup>160</sup>. El estudio se realizó entre los años 2008 y 2013 en adultos no institucionalizados, inmunocompetentes y con factores de riesgo, con una edad media de 72 años en Holanda donde no había recomendaciones de vacunación antineumocócica sistemática en el adulto por edad. Para la variable principal (población por protocolo) la eficacia frente a primer episodio de NAC por SV fue del 45,6% (21,8-62,5; IC95,2%,  $p=0,0006$ ). Para el subgrupo de menores de 75 años la eficacia fue del 52,5 (24,1-71,0; IC95,2%,  $p=0,001$ ). Para las 2 variables secundarias de NAC neumocócica no bacteriémica/no invasiva (NB/NI) y ENI la eficacia fue del 45,0% (14,2-65,3; IC95,2%,  $p=0,0067$ ) y 75,0% (41,1-90,9; IC95,2%,  $p=0,0005$ ), respectivamente. En este último caso, la eficacia en la prevención de la ENI, en el subgrupo de menores de 75 años fue del 84,2%. Para las 3 variables la eficacia se confirmó pronto tras la vacunación y su duración se mantuvo, al menos, durante los 4 años del estudio (tabla 6). La eficacia vacunal para prevenir la neumonía neumocócica disminuyó conforme aumentaba la edad (52,5% en aquellos entre 65-74 años; 46,4% entre 75 y 84 años y 32,3% en aquellos mayores de 75 años). Por serotipos, la mayor eficacia frente al primer episodio de ENI y NAC se observó frente al 3, 7F y 19A<sup>160</sup>. Aunque Holanda es un país de nuestro entorno la distribución de serotipos neumocócicos responsables de enfermedad podría ser diferente a la nuestra.

Por otro lado, el Comité Asesor de Vacunación de EE.UU. (ACIP) en el año 2014, tras la evaluación de los resultados del estudio CAPITA, modificó sus recomendaciones para incluir de forma sistemática una dosis de VNC13 en todos los adultos ≥65 años independientemente de la presencia o no de factores de riesgo<sup>161</sup>. Este Comité recomienda administrar siempre tras esta dosis una dosis de VNP23 separada por un año si no hay otros factores de riesgo añadidos o por 8 semanas en caso de haberlos<sup>162</sup>.

Los únicos datos de efectividad sobre el terreno publicados corresponden al grupo de Orsi et al. en la región de Liguria (Italia) donde se administró la VNC13 a los adultos mayores de 70 años<sup>163</sup>. El análisis de los resultados entre 2010 y 2014 con un seguimiento de 155.274 y 74.419 personas-mes, antes y después de introducir la vacunación respectivamente, estimó una efectividad vacunal frente a infecciones del tracto respiratorio inferior del 24,5% (IC95% 11,3-47-8%) y un descenso en la incidencia de acceso a los servicios de urgencias de 1,5 por 10.000 personas-mes<sup>163</sup>.

Los datos clínicos de inmunogenicidad se han obtenido en 5 ensayos clínicos con adultos, entre 18 y 95 años, incluyendo adultos a partir de 65 años previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna anti-neumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23)<sup>2</sup>. Se utilizaron los títulos de anticuerpos funcionales OPA (actividad op-

Tabla 6	Eficacia vacunal de VNC13 en adultos (Estudio CAPiTÁ). Adaptado de Bonten et al <sup>160</sup> .				
Objetivo del estudio (Primer episodio por protocolo)	Episodios	VNC13 (n=42.240)	Placebo (n=42.256)	Eficacia Vacunal (IC 95,2%)	Valor de p
<b>Infecção por Serotipo Vacunal</b>					
NAC	139	49	90	45,6 (21,8-62,5)	<0,001
NAC no bacteriémica ni invasiva	93	33	60	45,0 (14,2-65,3)	0,007
ENI	35	7	28	75,0 (41,4-90,8)	<0,001
<b>Infecção por Cualquier Serotipo</b>					
NAC	244	100	144	30,3 (9,8-46,7)	0,008
NAC no bacteriémica ni invasiva	153	66	87	24,1 (-5,7-45,8)	0,11
ENI	83	27	56	51,8 (22,4-70,7)	0,004

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasora

sonofagocítica) específicos de serotipo como medida subrogada para evaluar la eficacia potencial de VNC13 frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes (como enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas, incluyendo la hepatopatía alcohólica, cardiovasculares, renales, diabetes mellitus), y con determinados hábitos, como fumar o beber alcohol, que se han descrito como factores de riesgo para la infección neumocócica<sup>2</sup>.

En el estudio pivotal realizado en adultos que no habían recibido previamente la VNP23, se incluyeron sujetos de 60 a 64 años a los que se asignó aleatoriamente a recibir una dosis de VNC13 o VNP23 seguida al año de otra de VNC13 o VNP23 en cada uno de los grupos, y de 50 a 59 años que recibieron una única dosis de VNC13. Para los 720 sujetos de 60 a 64 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune funcional para los 13 serotipos y la superioridad para 9, un mes después de la vacunación<sup>164</sup>. Al comparar las respuestas inmunes obtenidas tras una única dosis de la VNC13 en los dos grupos de edad, se observó que en los adultos de 50 a 59 años las respuestas eran mayores para 9 de los 13 serotipos que las obtenidas en los de 60 a 64 años, lo que resalta la importancia de la edad en la respuesta inmune<sup>164,165</sup>. Se realizó un extensión del estudio inicial dirigida a evaluar la respuesta a una segunda dosis de VNC13 o de VNP23 administrada entre 3,5 y 4 años después. Los resultados obtenidos un mes tras la segunda dosis de VNC13 o de VNP23 demostraron la superioridad de la respuesta inmune funcional para la mayoría de los serotipos comunes en las cohortes que habían recibido inicialmente VNC13 en el estudio anterior<sup>165,166</sup>. Estos resultados demuestran que VNC13 sensibiliza el sistema inmune para que genere una respuesta booster ante una segunda administración de cualquiera de las dos vacunas y por tanto, que la vacuna conjugada induce memoria inmunológica. Por el contrario, cuando se administró como segunda dosis VNP23 a los sujetos que habían recibido inicialmente esta misma vacuna (VNP23/VNP23), se obtuvieron respuestas más bajas para 8 de los 12 serotipos en comparación con las obtenidas tras la primera dosis de VNP23<sup>165,166</sup>. Los sujetos que recibieron como segunda dosis VNC13 tras una dosis el año anterior de VNP23 (VNP23/VNC13) mostraron menores títulos de

anticuerpos OPA frente a los 13 serotipos que aquellos sujetos que solo recibían una dosis de VNC13<sup>167</sup>. En la figura 1 se muestra la respuesta inmunitaria frente al serotipo 1 que resulta ilustrativa de la secuencia con la mayoría de serotipos. Este resultado confirma la hiporrespuesta asociada a las vacunas polisacáridas<sup>165</sup>. En el estudio pivotal realizado en adultos de al menos 70 años de edad que habían sido vacunados con VNP23 al menos 5 años antes de incluirse en el estudio, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales OPA obtenidos un mes después de haber recibido una dosis única de VNC13 o de VNP23. Los resultados indicaron que las respuestas inmunes obtenidas tras la administración de VNC13 fueron no inferiores para 12 serotipos y superiores para 10 de los serotipos comunes y para

el 6A, de forma estadísticamente significativa, a las obtenidas con la VNP23<sup>168</sup>. En adultos de 80 años y mayores, un estudio aleatorizado que comparaba la inmunogenicidad de VNC7 y VNP23 encontró mayores títulos de IgG específica de serotipo en el grupo de VNC7 tanto los anticuerpos determinados por ELISA como por ensayo opsonofagocítico<sup>169</sup>. Desde el año 2014, el Consejo Asesor de Vacunas de EE. UU. (ACIP) incluyó el empleo de la VNC13 de forma sistemática en todos los adultos sanos de 65 años o mayores además de aquellos con factores de riesgo<sup>161</sup>.

En el paciente infectado por el VIH, uno de los que mayor riesgo de ENI presenta, se ha comparado la respuesta serológica frente a VNP23 y VNC13, si bien en dos estudios con 202 pacientes<sup>170</sup> y otro con 100 no vacunados previamente<sup>171</sup> no hubo diferencias ni a las 4 semanas en el primero ni a las 8, 24 y 48 semanas en el segundo, en otro estudio con 104 pacientes sin vacunar previamente, y emparejados por niveles de CD4, a las 48 semanas se mostró una mejor respuesta estadísticamente significativa en aquellos que recibieron VNC13 frente, al menos, 2 serotipos (37,5% frente a 20,2%, p=0,006)<sup>172</sup>. En estos pacientes no vacunados previamente, la administración de una primera dosis de VNC13 eleva significativamente los niveles de anticuerpos IgG y OPA para todos los serotipos aunque elevaciones ulteriores tras una segunda y una tercera dosis son muy leves<sup>173</sup>. En los pacientes infectados por el VIH se ha mostrado un descenso muy significativo del nivel de anticuerpos a los 5 años tras la vacunación con VNP23 incluso con buen control virológico e inmunológico<sup>174</sup>. Existen datos disponibles de inmunogenicidad y seguridad de VNC13 en sujetos de 18 años o más infectados por el VIH que habían sido vacunados previamente con al menos 1 dosis de VNP23 (160 sujetos habían recibido 1 dosis previa de VNP23, 169 al menos 2 dosis y 26 de ellos 3 dosis de VNP23) administrada al menos 6 meses antes (el intervalo medio fue de 3,7 años)<sup>175,176</sup>. La pauta vacunal fue de 3 dosis de VNC13 a los 0, 6 y 12 meses. Todos los sujetos tenían un nivel de CD4 ≥ 200 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral <50.000 copias/mL. Los resultados muestran que la inmunogenicidad de VNC13 (medida como CMG de IgG y de OPA específica de serotipo) fue similar tras cada una de las dosis de VNC13 administradas y sin diferencias respecto a haber recibido previamente

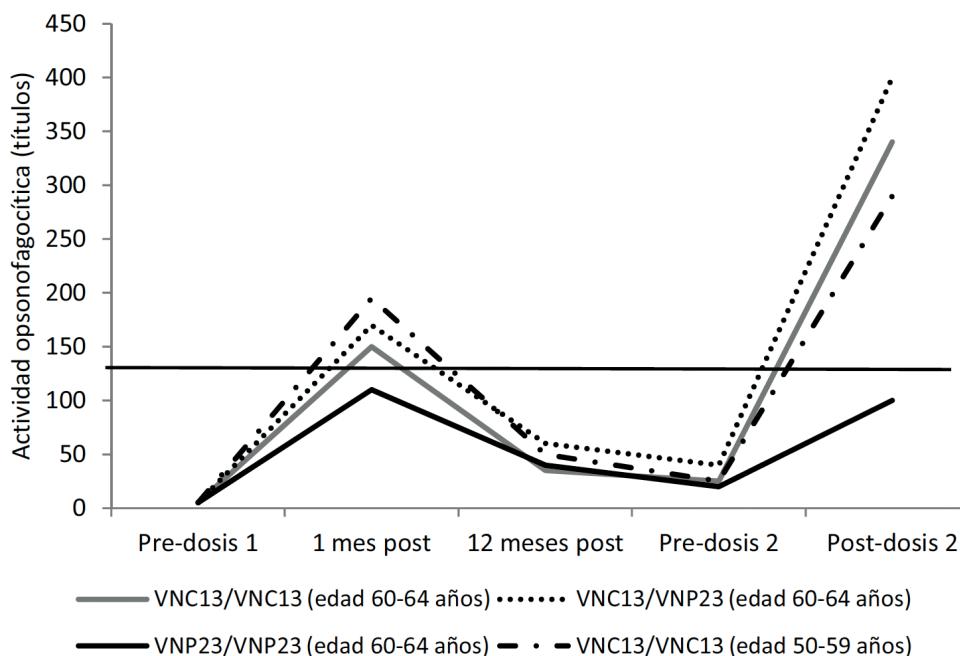


Figura 1

Respuesta inmunitaria frente al serotipo 1 tras las distintas pautas de vacunación en el estudio pivotal de no inferioridad (ensayo 004)<sup>165</sup>.

1 o 2 dosis de VNP23 (figura 2). Incluso para algunos serotipos (6A, 6B, 9V, 18C, 19F y 23F) la respuesta fue superior con las subsiguientes dosis aunque se desconoce el significado clínico de este hallazgo. El perfil de seguridad observado para todos los pacientes fue aceptable<sup>175,176</sup>. Por cobertura de serotipos, un estudio francés estimaba que la VNC13 cubría el 70% de los casos en estos pacientes frente al 78% de la VNP23<sup>120</sup>.

En pacientes con enfermedad de Crohn un estudio comparó la respuesta inmunitaria tras VNP23 y VNC13 mediante la determinación de anticuerpos frente a 12 serotipos antes y 4 semanas después<sup>143</sup>. La vacuna PCV13 indujo una significativamente mayor respuesta frente al serotipo 23F en pacientes tratados con inmunosupresores y frente a los serotipos 9V y 23F en pacientes no tratados con estos fármacos en comparación con los pacientes vacunados con VNP23.

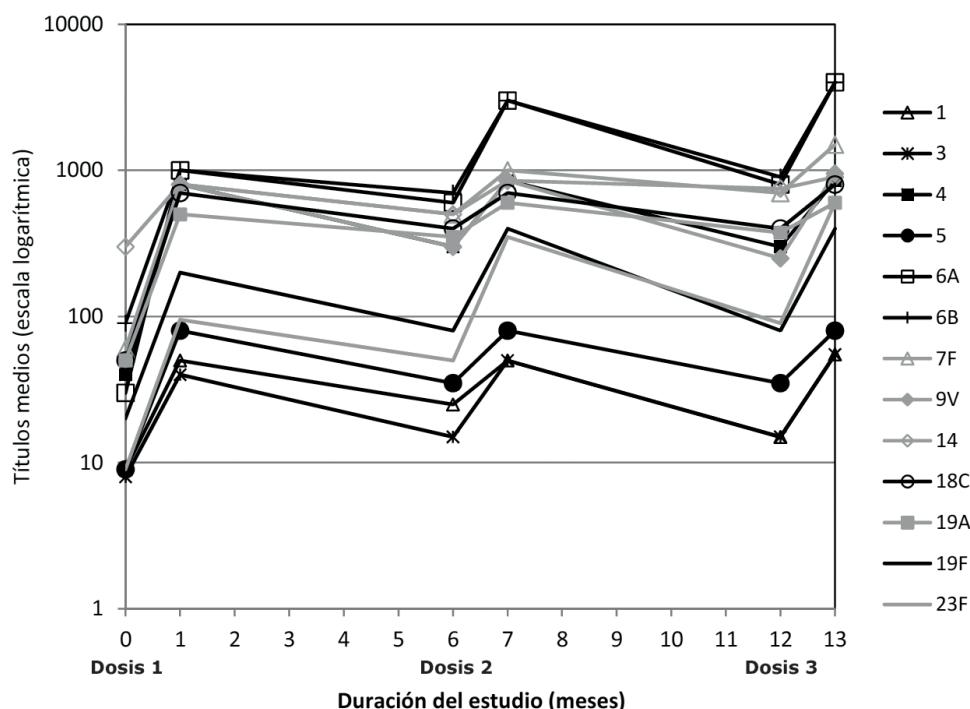
En los pacientes con neoplasias sólidas, hematológicas y receptores y donantes de TPH al remplazarse la VNC7 por la VNC13, las recomendaciones de consenso internacional se actualizaron para incluir la VNC13<sup>14,36,162,177-179</sup>. Los resultados del estudio de fase III en pacientes con TPH alogénico para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de VNC13 mostraron que el esquema de 3 dosis de VNC13 separadas entre sí por un mes y una cuarta dosis de VNC13 de refuerzo a los 6 meses conseguía aumentar de forma significativa el título de anticuerpos aunque esta cuarta dosis resultaba más reactogénica que la tercera<sup>180</sup>. Tras la cuarta dosis de VNC13 el 82% de los pacientes mostraron respuesta serológica. En el ensayo se administró una quinta dosis, esta vez de VNP23 al mes de la cuarta que no consiguió aumentar el título de anticuerpos de los serotipos comunes. A diferencia de lo que ocurre en el caso de VNP23, la vacunación del donante con vacuna

de neumococo conjugada si aumenta significativamente las respuestas en el receptor<sup>181</sup>. En la práctica clínica la vacunación del donante no se emplea pero podría ser una oportunidad de actualizar su calendario y beneficiar de paso al receptor del trasplante. En el receptor la serie de vacunación consiste en cuatro dosis de VNC13, una serie primaria de tres dosis (la primera entre 3 y 6 meses después del TPH y las siguientes en intervalos mínimos de 1 mes) y una cuarta dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis<sup>2</sup>.

Entre los pacientes de grupos de riesgo de ENI que ya han sufrido un episodio previo de neumonía neumocócica, Musher et al comprobaron que la respuesta a la vacunación posterior, una vez tratados, era más prolongada con VNC7 que la conseguida

con VNP23 ya que a pesar de ser similar a las 4-8 semanas, a los 6 meses los niveles de anticuerpos tras la vacuna polisacárida descendían a niveles basales<sup>182</sup>.

La seguridad de VNC13 en adultos se han obtenido tras evaluar los datos de más de 91.500 adultos entre 18 y 101 años de edad, incluidos en 7 ensayos clínicos de los que 48.806 recibieron la VNC13 entre los que, a su vez, 1.916 habían recibido previamente la VNP23. Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) en los ensayos clínicos fueron: las reacciones locales en el lugar de administración (eritema, tumefacción, dolor, limitación del movimiento del brazo) y eventos sistémicos como disminución del apetito, cefalea, diarrea, rash, escalofríos, fatiga, artralgias y mialgias. Los sujetos mayores de 65 años comunicaron menos reacciones adversas que los más jóvenes, independientemente del estado de vacunación previo con VNP23. Entre los objetivos del estudio CAPiTÁ se encontraba la evaluación de la seguridad en los adultos  $\geq 65$  años entre los que comparados con el grupo placebo solo resultaron significativos el aumento de reacciones locales de cualquier intensidad y entre los eventos sistémicos las mialgias y el exantema(160). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de reacciones adversas cuando VNC13 se administró a sujetos previamente vacunados con VNP23<sup>2</sup>. En el paciente infectado por el VIH se ha evaluado concretamente el impacto que la VNC7 pudiera tener, concretamente en la evolución clínica, virológica e inmunológica de estos pacientes, mostrándose segura, sin afectación del recuento de CD4 o de la carga viral en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral<sup>183</sup>. Según han demostrado los resultados de dos estudios realizados con sujetos de 50 a 59 años y a partir de 65 años, la VNC13 puede administrarse

**Figura 2**

Respuesta inmunitaria a VNC13 en pacientes infectados por el VIH vacunados previamente con 1 o más dosis de VNP23<sup>176</sup>.

de forma concomitante con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe así como con la nueva tetravalente<sup>2</sup>. En adultos no se ha estudiado su administración concomitante con otras vacunas.

## DATOS DISPONIBLES EN POBLACIÓN DE RIESGO CON VACUNA ANTI-NEUMOCÓICA CONJUGADA VCN7 Y/O VCN9

Existen disponibles los resultados de 2 ensayos clínicos de eficacia con vacunas conjugadas publicadas en **pacientes infectados por el VIH** uno de ellos en adultos que mostró una eficacia frente a ENI por serotipos incluidos en la vacuna VNC7 y 6A tras 2 dosis del 74%<sup>184</sup>.

Un pequeño estudio prospectivo controlado con 63 pacientes trasplantados no mostró diferencias en respuesta frente a, al menos 1 serotipo, al comparar vacunados solo con VNP23 frente a los reforzados con VNC7<sup>185</sup>. En pacientes receptores de TPH hay 6 estudios con VNC7, cinco en TPH alogénico<sup>177,181,186-188</sup> y uno en TPH autólogo<sup>189</sup>. La respuesta serológica en estos ensayos varió de un 60-90%.

En la tabla 7 se muestran los datos que hacen relación a estudios de inmunogenicidad y seguridad en pacientes con alto riesgo de ENI.

## COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTI-NEUMOCÓICA EN ADULTOS

No es fácil obtener conclusiones sobre el valor coste-efectivo de la vacunación anti-neumocócica en adultos con patología de base<sup>213</sup>.

Si bien se han realizado abundantes estudios sobre población infantil con resultados muy favorables al empleo de la vacuna conjugada antineumocócica, los datos en adultos con la vacuna polisacárida son escasos pero favorables a pesar de la variabilidad de los resultados debido a las diferencias en la fuente de los datos, los parámetros de los modelos matemáticos, las poblaciones de sujetos, las estrategias vacunales del comparador, la perspectiva del estudio, el tiempo de estimación o la localización geográfica<sup>214,215</sup>. Antes de la introducción de la VNC7 en niños, un estudio en 10 países europeos, incluido España, evaluó el coste-efectividad de la VNP23 para prevenir la ENI en adultos que se encontró aceptable en todos los países<sup>216</sup>. Para España, la tasa coste-efectiva por AVAC (Año de vida ganado ajustado por calidad de vida) entre los adultos de 65 años o más se estimó en 9.187 euros.

Desde la llegada de las vacunas conjugadas las evidencias son más cambiantes debido a que se ha observado un importante efecto de protección indirecta sobre la población adulto en aquellos países en los que se había introducido la VNC7 en el calendario infantil<sup>116</sup> con reducciones de hasta un 21% en la incidencia de ENI en toda la población tras la introducción de VNC13<sup>217</sup>. Se ha comprobado que a pesar del descenso de casos de ENI por los serotipos vacunales en adultos de EE.UU. la proporción de casos de ENI en adultos con indicación de vacunación anti-neumocócica ha aumentado de un 51% antes de la introducción de la VNC7 a un 61% después ( $p=0.0001$ )<sup>218</sup>. Otro estudio en Reino Unido muestra que el empleo de VNP23 aún resulta una medida coste-efectiva en los adultos ancianos y de riesgo, tras la introducción de la VNC7<sup>215</sup>. En Alemania, otro modelo también la estima como una estrategia coste-efectiva a pesar de los cambios originados por la vacunación sistemática infantil (coste incremental de 17.065 euros por AVAC ganado)<sup>219</sup>. En Holanda, donde se ha realizado el estudio CAPITA, sin tener en cuenta la inmunidad de grupo que pudiese generar el empleo de la VNC10 en niños, se encontró que la vacunación en adultos de 65-74 años con VNC13 era altamente coste-efectiva en los de alto riesgo y en los de riesgo medio presentaba un coste incremental de 2.900€/AVAC<sup>220</sup>.

Es previsible que este fenómeno de protección indirecta observado para la VNC7 se repita tras su sustitución en los calendarios infantiles por la VNC13, lo que disminuirá en parte el valor coste-efectivo de

Tabla 7

## Estudios de inmunogenicidad y seguridad con vacunas conjugadas en poblaciones de alto riesgo de ENI

Grupo clínico	Población	Conclusiones
Infectados por el VIH <sup>190-197</sup>	Adultos y niños infectados por el VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VNC (7/9) han demostrado ser eficaces en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes infectados por el VIH vs VNP23</li> <li>• VNC7 es inmunógena y segura en adultos infectados por el VIH independientemente del estado previo vacunal con VNP23</li> <li>• Superioridad en la respuesta a VNC vs VNP23</li> </ul>
Trasplante de progenitores hematopoyéticos <sup>177, 181, 186, 187, 189, 198, 199</sup>	Estudios en trasplante alogénico y autólogo de progenitores hematopoyéticos en adultos y niños (receptores y donantes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda el inicio de la vacunación precoz post trasplante (3 meses) con 3 dosis de VNC7 así como una dosis de VNP23 al menos 12 meses después de VNC7.</li> <li>• La VNC7 y VNC13 induce anticuerpos en título adecuado y funcionantes tras ensayo opsonofagocítico. Tasas de seroprotección entorno al 80%.</li> <li>• En análisis multivariante por regresión logística, el único factor que afectaba significativamente a la respuesta vacunal era el tipo de vacuna con una OR de 8,85 a favor de VNC7 en comparación con VNP23.</li> <li>• Se demuestra el efecto booster de VNC7 sobre VNP23.</li> <li>• VNC7 es segura en donantes y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos. Las respuestas en los pacientes mejoran cuando se vacuna al donante.</li> </ul>
Cáncer <sup>200</sup>	Pacientes con Leucemia Linfocítica crónica (LLC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con LLC tienen una respuesta significativamente menor a la VNC7 si lo comparamos con una persona sana.</li> <li>• La vacunación precoz (antes de la quimioterapia) mejora la respuesta a la vacunación.</li> </ul>
En tratamiento inmunosupresor <sup>139, 140, 142, 201-204</sup>	Pacientes con artritis reumatoide o espondiloartropatía y artritis idiopática juvenil en tratamiento con metotrexate o con fármacos anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VNC7 es segura e inmunogénica en la mayoría de los niños con AIJ en tratamiento inmunosupresor, incluidos los agentes anti-TNF (Etanercept).</li> <li>• Los inhibidores anti-TNF no afectaron de forma significativa a la respuesta de anticuerpos post VNC7 (1 dosis)</li> <li>• Estar en tratamiento con MTX y la edad avanzada son factores que predicen una respuesta insuficiente a VNC7 en pacientes con artritis crónica.</li> </ul>
Enfermedad inflamatoria intestinal <sup>141, 143</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• VNP23 y VNC13 se han mostrado seguras y eficaces en pacientes con EII.</li> <li>• La respuesta inmunitaria a VNC13 es mayor que a la VNP23.</li> <li>• La respuesta inmunitaria a ambas vacunas es menor en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, anti-TNF o ambos en combinación.</li> </ul>
Enfermedad renal crónica <sup>205, 206</sup>	Pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica incluyendo el síndrome nefrótico idiopático (SNI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La hemodiálisis no interfiere la respuesta a la vacunación con 2 dosis de VNC7</li> <li>• Los niños con SNI pueden montar una respuesta inmune a VNC7, con una persistencia de los niveles de anticuerpos de al menos 1 año.</li> </ul>
Asplenia <sup>207, 208-211</sup>	Pacientes adultos y pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 única dosis de VNC7 es suficiente para la vacunación en sujetos asplénicos, incluso para previamente vacunados con VNP23</li> <li>• Se ha comprobado una importante respuesta inmunitaria frente a VNC7 que se mantiene incluso tras 5 años de la vacunación.</li> </ul>
Enfermedad respiratoria crónica <sup>21, 212</sup>	Pacientes con EPOC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VNC7 induce una respuesta inmune superior vs VNP23 en pacientes con EPOC 2 que persiste 2 años tras la vacunación.</li> <li>• El estar previamente vacunado con VNP23 redujo la respuesta a una dosis posterior de vacuna VNC7.</li> </ul>

su uso sistemático en adultos en general, tanto de la VNC13 como de la VNP23<sup>221</sup>. No obstante, el efecto solo será visible en aquellos países que vacunen a todos los niños de forma sistemática (en calendario vacunal) y requerirá de varios años para hacerse apreciable. Shiri et al. en una reciente revisión sistemática han estimado este tiempo en torno a una década<sup>222</sup>.

En un modelo en Italia –país donde se vacuna sistemáticamente a los niños con VNC13- la vacunación sistemática con dicha vacuna a adultos de 65 años, o más, resultó coste-efectiva con costes por AVAC desde 17.000 a 22.000 euros dependiendo de la estrategia empleada que variaban dependiendo del número de cohortes a vacunar<sup>223</sup>. También en Italia, un modelo de análisis presupuestario estimaba un

Tabla 8

## Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base

	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23 (≥ 1 AÑO)
-INMUNODEPRIMIDOS <sup>b,c</sup> (tabla 9)	VNC13 → VNP23	VNC13
-FÍSTULAS DEL LCR	(intervalo mínimo 8 semanas y óptimo de 1 año)	Revacunación con VNP23 si ≥ 5 años de la 1 <sup>a</sup> dosis <sup>a</sup>
-IMPLANTES COCLEARES		
-ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL		
-EDAD ≥65 AÑOS		
-INMUNOCOMPETENTES DE CUALQUIER EDAD CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO <sup>(tabla 9)</sup>		VNC13

<sup>a</sup>Revacunación con una 2<sup>a</sup> dosis de VNP23 con intervalo mínimo de 8 semanas tras VNC13 si hace más de 5 años de la administración de la 1<sup>a</sup> dosis de VNP23, hasta un máximo de 2 dosis.

<sup>b</sup>Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las indicaciones de ficha técnica, deberán recibir cuatro dosis de VNC13, una serie primaria de tres dosis (la primera entre 3 y 6 meses después del TPH y las siguientes en intervalos mínimos de 1 mes) y una cuarta dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis.

<sup>c</sup>Los pacientes en tratamiento con metotrexate, rituximab, abatacept, tofacitinib o tocilizumab podrían requerir 2 dosis de vacuna VNC13 o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

descenso de costes en dos estrategias distintas de 10 y 29 millones de Euros en 5 años según se vacunara a la población de alto riesgo entre 50-64 años junto a toda la población de 65 años o vacunando solo a la población de alto riesgo entre 50-79 años, respectivamente<sup>224</sup>. En Alemania, asumiendo una efectividad comparable entre la VNC7 y la VNC13, otro modelo ha mostrado que la estrategia de vacunación con VNC13 en adultos mayores de 50 años y aquellos pertenecientes a grupos de riesgo, resulta más coste-efectiva que vacunar con VNP23, y que no vacunar<sup>225</sup>. De acuerdo a este modelo, cada euro gastado en VNC13 ahorra 2,09€ (2,16€ desde un punto de vista social) en comparación a la VNP23.

Si tenemos en cuenta que más del 80% de la ENI corresponde a neumonía bacteriémica, pero que ésta solo representa un 20% aproximadamente de los casos de neumonía neumocócica, nos podemos hacer una idea del enorme impacto coste-efectivo que tendría cualquier grado de protección frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica<sup>226</sup>.

Precisamente, un análisis coste-efectividad sobre la VNC13 en adultos de riesgo se ha realizado en Inglaterra -donde también se vacuna sistemáticamente a todos los niños con dicha vacuna- y en él, Rozenbaum et al concluyen que es poco probable que su empleo sea coste-efectivo en esta población debido al efecto indirecto de la vacunación infantil<sup>221</sup>. El único grupo en el que resultaba coste-efectiva era en los pacientes con hepatopatía crónica (20.324 libras/AVAC). Este modelo no tenía en cuenta la protección frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica al realizarse antes de estar disponibles los resultados del estudio CAPITA, pero al asumirla los autores encontraban que resultaba coste-efectiva en la mayoría de los grupos de riesgo estudiados. El estudio presentaba como importante limitación que se basó en los datos de riesgo del estudio de Van Hoek et al. que analizó pobemente al resto de grupos de pacientes inmunodeprimidos<sup>227</sup>. No obstante, también señalan que la efectividad que pueda

mostrar la VNC13 frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica reduciría sustancialmente esta relación, en especial entre los adultos de grupos de riesgo<sup>221</sup>. En base a este estudio económico el Joint Committee on Vaccination and Immunisation inglés propuso que se seleccionase solo a los pacientes de muy alto riesgo y a los inmunodeprimidos para recibir la VNC13 y ofrecer al resto VNP23 por la ser la estrategia más coste-efectiva en ese país habida cuenta de que en el Reino Unido se introdujo la vacunación sistemática infantil con la vacuna antineumocócica heptavalente (VNC7) en el año 2006 que fue sustituida por la VNC13 en el año 2010 por lo que confían poder aprovechar el efecto indirecto de la vacunación infantil sobre la población adulta<sup>228</sup>. Los mismos autores anteriores, en un modelo sobre población holandesa publicado 2 años antes, concluían que tanto en población adulta de ≥ 65 años, como en adultos de grupos de riesgo la vacunación con VNC13 era una medida coste-efectiva<sup>229</sup>. En EE.UU. la vacunación con VNC13 a adultos de ≥ 65 años, así como a los pertenecientes a grupos de riesgo, se estimó más coste-efectiva que la vacunación con VNP23 (28.900 dólares por AVAC y 11.300 tomando solo los adultos de 65 años vacunados con 1 dosis) aunque asumiendo un cierto grado de protección frente a la neumonía no bacteriémica para la que la VNC13 está indicada en los adultos de este país<sup>231,232</sup>. Otro modelo estadounidense, que tomaba los adultos de 50 años, o más, también encontraba mayor impacto sobre la carga total de enfermedad neumocócica con la VNC13 que con la VNP23 (reducción de los costes sanitarios en 3500 millones de dólares y de los costes sociales en 7.400 millones)<sup>233</sup>. De forma similar, un modelo probabilístico norteamericano sobre 4 condiciones de inmunosupresión (VIH, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido y enfermedad renal crónica) encontraba un ahorro cohorte en costes sociales de 7 millones de dólares tras añadir la VNC13 previa a la VNP23 en estos pacientes, principalmente debido a la disminución de costes médicos en los pacientes nefrópatas<sup>234</sup>. Más recientemente, Chen et al. en un modelo en EE.UU. encontraban que la modificación de la recomendación del ACIP

Tabla 9

## Pacientes considerados inmunodeprimidos o inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo.

SUJETOS CONSIDERADOS CON INMUNOSUPRESIÓN O INMUNODEPRIMIDOS	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma.
	Mieloma múltiple.
	Otras neoplasias
	Enfermedad renal crónica estadio 4-5 <sup>a</sup>
	Enfermedad renal crónica estadio 3 <sup>b</sup> con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores)
	Trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas <sup>c</sup>
	Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor <sup>d</sup>
	Infección por VIH <sup>e</sup>
	Enfermedad reumatólogica inflamatoria autoinmune <sup>f</sup>
	Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) <sup>g</sup>
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE	Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave <sup>h</sup> y patología intersticial difusa pulmonar)
	Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis)
	Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular)
	Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulinodependientes
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTROS FACTORES DE RIESGO	Tabaquismo <sup>i</sup>
	Abuso del alcohol <sup>j</sup>
	Antecedentes de ENI previa
	Edad ≥65 años

<sup>a</sup>Situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La medición del eFG se basa en la medición de creatinina sérica estandarizada y la aplicación de la fórmula CKD-EPI<sup>69</sup>.

<sup>b</sup>Situación en la que el paciente mantiene un filtrado glomerular estimado entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Si el paciente está en espera de trasplante de órgano sólido, vacunar de 2-4 semanas antes, si ya ha recibido el trasplante esperar 6 meses. En el trasplante de células hematopoyéticas no se recomienda la vacunación antes del trasplante, y sí tras 3-6 meses después del mismo.

<sup>d</sup>Vacunación, al menos, 10-14 días antes de iniciar el tratamiento (preferible 4-6 semanas) o 3 meses tras completar el tratamiento quimioterápico o radioterápico. Los vacunados durante el tratamiento (o en las 2 semanas previas al comienzo, requieren revacunación 3 meses finalizado este).

<sup>e</sup>Preferible con mejor estado inmunitario (en general por encima de 200 células CD4/mm<sup>3</sup>)

<sup>f</sup>Vacunar durante la fase estable de la enfermedad. Se puede administrar durante el tratamiento con anti-TNF pero preferible antes de comenzar con metotrexate o rituximab o al cabo de 1-3 meses tras su finalización.

<sup>g</sup>Recomendable vacunar en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La vacunación es segura durante el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos. Los anti-TNF, inmunosupresores o la combinación de fármacos disminuyen su eficacia por lo que es preferible vacunar antes de comenzar estos fármacos.

<sup>h</sup>Pacientes asmáticos de alto riesgo (una o más hospitalizaciones o visitas a urgencias; uso de corticoides orales).

<sup>i</sup>Incluye fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria<sup>62</sup>.

<sup>j</sup>Incluye bebedores problema y síndrome de dependencia alcohólica. Aquellas personas con consumo superior al límite de riesgo para la salud: En hombres más de 28 UBE/semana y en mujeres más de 17 UBE/semana. (UBE: unidad de bebida estándar que equivale a 10 gramos de alcohol puro presentes, por ejemplo, en un vaso de vino (100 cm<sup>3</sup>), una caña de cerveza (200 cm<sup>3</sup>) o medio vaso de whisky (25 cm<sup>3</sup>))<sup>230</sup>.

para incluir una dosis adicional de VNC13 en los adultos de 65 años seguida de una dosis de VNP23 en los pacientes inmunodeprimidos es una estrategia coste-efectiva aunque la efectividad vacunal frente a la neumonía y la inmunidad de grupo por la vacunación infantil son factores que condicionarán la eficiencia<sup>235</sup>. Stoecker et al. también estimaron que añadiendo la VNC13 a todos los adultos de 50, 60 y 65 años se reducían las neumonías neumocócicas bacterémicas, las ENI y las muertes relacionadas. Todas eran estrategias coste-efectivas, aunque principalmente añadirla a los 65 años (40.949 dólares por año de vida ganado y 62.065 por AVAC) y en menor medida a los 60 o a los 50 años (154.489 y 225.892 dólares por año de vida ganado, respectiva-

mente)<sup>236</sup>. En este mismo modelo probabilístico se apreciaba como el coste se incrementaría a los 6 años de vacunación sistemática infantil debido al beneficio de la inmunidad de grupo.

El coste anual estimado de las hospitalizaciones por NAC durante el periodo 2003-2007 en España fue de 480 millones de euros (5353€ por caso)<sup>19</sup>. En un estudio realizado en Badalona, se estimó el coste de la NAC por neumococo por paciente hospitalizado en 2465€ y para el paciente ambulatorio en 568,48€<sup>233</sup>. Un modelo de transmisión dinámica en población española inmunocompetente de 65 años estimaba que con una cobertura vacunal anual del 66% de cada cohorte, una efectividad del 58% y una cobertura de serotipos del 60%, en un pe-

riodo de 5 años se evitarían 125.906 casos de ENI lo que supondría un ahorro neto de 102 millones de Euros<sup>237</sup>. Los autores modificaron los parámetros estimados para comprobar la robustez del modelo y encontraron resultados favorables en los distintos escenarios. Otro modelo español más reciente, utilizando los datos de eficacia del estudio CAPITA, los de cobertura de serotipos del estudio CAPA y la incidencia de enfermedad neumocócica del CMBD 2010-13, determinó que el empleo de la VNC13 en 5 años esperaría evitar en una cohorte entre 65 y 69 años de edad 10.360 casos de enfermedad neumocócica, 699 muertes, 14.736 años de vida ganados que solo en costes directos representarían un ahorro neto acumulado de 3,8 millones de euros a precios constantes (4,9 a precios corrientes) resultando eficiente para el Sistema Nacional de Salud<sup>238</sup>. De forma similar otro modelo con datos españoles en pacientes EPOC mayores de 50 años estimó que la vacunación con VNC13 podría prevenir 5358 casos extra de neumonía no bacteriémica por cualquier causa, 210 de ENI y 398 muertes relacionadas más que la VNP23 superando el ahorro los costes incrementales de la vacunación y resultando una ésta una estrategia más coste-efectiva que la VNP23<sup>239</sup>.

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO

A pesar de las medidas terapéuticas y preventivas actuales, la incidencia y la mortalidad de la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía neumocócica en adultos de edad avanzada y en aquellos con patología de base se mantienen elevadas, lo que justifica fortalecer y abordar nuevas estrategias de concienciación y prevención en esta población de alto riesgo y los profesionales sanitarios que les atienden.

En base a lo anteriormente descrito, los adultos ≥65 años y aquellos de cualquier edad con las patologías de base consideradas en las tablas 8 y 9 deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año) en aquellos casos en los que la revacunación con esta última esté también indicada.

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia resolvió el 17 de julio de 2012 incluir la prestación farmacéutica del Sistema de Salud con cargo a fondos públicos la indicación de inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos de 50 años, o más, con las siguientes indicaciones: Inmunosupresión: enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico e infección por VIH. A su vez, la gran mayoría de las Comunidades Autónomas han ampliado las mencionadas indicaciones y el rango etario en sus prestaciones de financiación. En el momento de escribir este documento la Comunidad de Madrid y la Junta de Castilla y León recomiendan, y financian, la VNC13 a una cohorte específica de adultos inmunocompetentes por criterio exclusivo de edad (las cohortes que en cada año en curso cumplen 60 y 65 años, respectivamente)<sup>240,241</sup>.

Para algunas de las recomendaciones efectuadas en este documento de consenso (tablas 8 y 9), no existe en estos momentos finan-

ciación pública, por lo que habrán de ser prescritas indicando a los usuarios que deberán abonarlas íntegramente. Que no esté financiada no quiere decir que no pueda estar recomendada. De hecho, el propio Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el documento de revisión publicado por el Grupo de Trabajo de Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones y aprobado por la Comisión de Salud Pública en junio de 2015, nos insta a los médicos a que "es necesario informar de manera adecuada a las personas mayores y/o pertenecientes a grupos de riesgo de las posibilidades de vacunación frente a neumococo (...) en aquellos casos en los que la vacuna recomendada por las autoridades sanitarias es la VNP23, es necesario informar que la elección de la vacuna obedece a criterios de salud pública, pero que también existe y está comercializada la VNC13, que aunque no está financiada en todos los casos, tampoco está contraindicada."<sup>14</sup>.

Este documento es una actualización de un Consenso anterior<sup>1</sup> y, al igual que entonces, las SS.CC. firmantes se comprometen a revisar y actualizar las recomendaciones cuando las evidencias científicas así lo aconsejen con especial seguimiento sobre los resultados de eficacia y efectividad de las vacunas disponibles para el adulto, de los cambios que pudieran ocurrir sobre el nicho de colonización nasofaríngea o del impacto de la potencial protección indirecta que se derivase de la vacunación sistemática infantil o del adulto.

En la tabla 8 se describe la pauta vacunal recomendada en adultos en riesgo teniendo en cuenta la cobertura de serotipos de la vacuna VNC13 del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en inmunocomprometidos<sup>81</sup>.

## CONFLICTO DE INTERESES

Las 18 SS.CC. firmantes declaran haber recibido financiación puntual por parte de la industria farmacéutica para la realización de diferentes actividades científicas, ya sea como único organizador, o en colaboración con otras sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas.

FGR, JJP, AJGR, MLH, VB, MCM, PGG, RdC, AR, JB, FBM, MLR, IJS, JMP, FSH, JEA, VGS, MGI y EM declaran haber sido invitados ocasionalmente por la industria farmacéutica, a foros científicos organizados por sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas. También han participado puntualmente como ponente o docente en actividades formativas y de debate, organizadas por sociedades científicas, fundaciones o administraciones públicas, que en ocasiones han sido financiadas por la industria farmacéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Garcia Rojas A, Perez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Camara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter. 2013;26(3):232-52.
2. Ficha técnica Prevenar 13 . Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf). (Último acceso 18 de enero de 2017)

3. Lee DH, Boyle SM, Malat G, Sharma A, Bias T, Doyle AM. Low rates of vaccination in listed kidney transplant candidates. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(1):155-9.
4. Weltermann B, Herwig A, Dehnen D, Herzer K. Vaccination Status of Pneumococcal and Other Vaccines in 444 Liver Transplant Patients Compared to a Representative Population Sample. *Annals of transplantation*. 2016;21:200-7.
5. Loubet P, Kerneis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015;33(31):3703-8.
6. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(2):155-9.
7. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkall T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117(2):444-50.
8. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(8):743-7.
9. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, et al. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2014;16(5):751-9.
10. Dominguez A, Soldevila N, Toledo D, Godoy P, Torner N, Force L, et al. Factors associated with pneumococcal polysaccharide vaccination of the elderly in Spain: A cross-sectional study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1891-9.
11. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satue E, Blade J, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(11):2953-8.
12. Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal infection--low awareness as a potential barrier to vaccination: results of a European study. *Adv Ther*. 2013;30(4):387-405.
13. Redondo E, Rivero I, Vargas DA, Mascaros E, Diaz-Maroto JL, Linares M, et al. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención. *Semergen* 2016; 42(7):464-75.
14. Grupo de Trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
15. Casas Jansá R, Molina París J, Quintano Jiménez JA, Rodríguez González-Moro JM. Vacunación en neumococo. Actuación en la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2016;8(2):35-47.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12 ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2011. p. 233-48.
17. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(42):373-84.
18. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martinez Alarcon J, Munoz P, Lopez Alvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2011;18(8):786-94.
19. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29(3):412-6.
20. Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, Walter S, Alvaro-Meca A, Gil-De-Miguel A. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1900-5.
21. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):e35-44.
22. Barahona Rondón L, Soriano García F, Granizo Martínez J, Santos O'Connor F, López Durán J, Fernández Roblas R. Factores relacionados con la mortalidad de la enfermedad neumocócica invasiva. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:575-7.
23. Vila-Corcoles A, Ansa X, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Rodriguez-Blanco T, et al. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: Incidence, mortality and prevention. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(5):199-202.
24. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borras M, Pareja A, Beingolea D, et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2011;29(4):250-6.
25. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008;8:222.
26. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, Bennet's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
27. Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2010.
28. Navarro Torne A, Dias JG, Quinten C, Hruba F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2014;32(29):3644-50.
29. Gutiérrez Rodríguez M, Varela González A, Ordobás Gavín M, Martín Martínez F, García Marín F, Ramos Blázquez B, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29(34):5740-6.
30. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budino A, Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de G. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2015;33(9):579-84.
31. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210-21.
32. Bouza E, Grau I, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing

- community-adquired, healthcare-associated or nosocomial invasive pneumococcal disease in adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). 23nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013; 27 April 2013-30 April 2013; Berlin, Germany2013.
33. Sicras-Mainar A, Ibanez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis.* 2012;12:283.
  34. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immuno-senescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):141-53.
  35. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024.
  36. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-9.
  37. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect.* 2012;42(10):517-24.
  38. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis.* 2016;62(2):139-47.
  39. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016;16:367.
  40. Baxter R, Yee A, Aukes L, Snow V, Fireman B, Atkinson B, et al. Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults. *Vaccine.* 2016;34(36):4293-7.
  41. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2010;138(12):1789-95.
  42. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1219-25.
  43. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):923-9.
  44. Torres A, Rodriguez-Creixems M, Grau I, Molinos L, Llinares P, De la Cruz JL, et al. Underlying clinical conditions and Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in adults in Spain (ODIN study, 2010-2012). European Respiratory Society Annual Congress, 2013; 7-11 de septiembre 2013; Barcelona, Spain2013.
  45. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(5):e1000081.
  46. Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012;343(3):244-7.
  47. Bhatty M, Jan BL, Tan W, Pruitt SB, Nanduri B. Role of acute ethanol exposure and TLR4 in early events of sepsis in a mouse model. *Alcohol.* 2011;45(8):795-803.
  48. Bhatty M, Pruitt SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and *Streptococcus pneumoniae* infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol.* 2011;45(6):523-39.
  49. Gacouin A, Roussel M, Gros A, Sauvadet E, Uhel F, Chimot L, et al. Chronic alcohol exposure, infection, extended circulating white blood cells differentiated by flow cytometry and neutrophil CD64 expression: a prospective, descriptive study of critically ill medical patients. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):50.
  50. MacGregor RR, Louria DB. Alcohol and infection. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1997;17:291-315.
  51. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2206-16.
  52. Hodge S, Hodge G, Ahern J. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:748-55.
  53. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med.* 2011;269(3):258-69.
  54. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis.* 2008;4:12.
  55. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med.* 2000;342(10):681-9.
  56. Almirall J, Bolíbar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1274-84.
  57. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzó X, Bolíbar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest.* 1999;116(2):375-9.
  58. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax.* 2010;65(1):77-81.
  59. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):103-11.
  60. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miro JM, Palfreeman A, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):630-6.
  61. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):90-8.
  62. Jiménez Ruiz C, Solano Reina S, Riesco Miranda J, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco J, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab.* 2012;14(4):174-7.
  63. Inghammar M, Engstrom G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Lofdahl CG, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):1148-54.
  64. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2082-90.

65. Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. 2010;65(8):698-702.
66. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine*. 2013;31(42):4820-6.
67. Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Dominguez A, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. *Consenso 2014. Vacunas*. 2014;15(Suppl 1):1-302.
68. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumenthal S, Peetersmans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):318-24.
69. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-51.
70. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
71. K/DIGO panel: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013;3:91-111.
72. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory Bowel Disease Patients Are at Increased Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Nationwide Danish Cohort Study 1977-2013. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1582-7.
73. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(12):1177-81.
74. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):341-52.
75. Pando Sandoval A. Marcadores inflamatorios y neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Análisis del pronóstico y capacidad predictiva a corto plazo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2013; 14-17 de junio de 2013; Barcelona, Spain 2013.
76. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 1999;74(23):177-83.
77. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine*. 2012;30(32):4717-8.
78. Suministro de vacunas para grupos de riesgo en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. 2013.
79. Vacuna antineumocócica conjugada en personas de 6 o más años. Indicaciones de dispensación gratuita. Dirección General de Salud Pública. Región de Murcia. 2013. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/245766-Indicaciones.pdf>. (Último acceso 18 de enero de 2017)
80. Torres A, Peetersmans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.
81. Rodriguez-Creixems M, Pallares R, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013; 27 April 2013-30 April 2013; Berlin, Germany 2013.
82. Vila-Corcoles A, Salsench-Serrano E, Ochoa-Gondar O, Aguirre-Chavarria C, Utrera-Aponte J, Guzman-Avalos J. Incidencia y letalidad de la enfermedad neumocócica invasora en Tarragona, España 2006-2009. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33(3):186-9.
83. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic States. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):571-8.
84. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43(3):182-6.
85. Grau I, Ardanuy C, Linares J, Podzamczer D, Schulze MH, Pallares R. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. *HIV Med*. 2009;10(8):488-95.
86. Kang CI, Song JH, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect*. 2013;66(1):34-40.
87. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(3):377-86.
88. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81.
89. Sibila O, Mortensen EM, Anzueto A, Laserna E, Restrepo MI. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. *Eur Respir J*. 2014;43(1):36-42.
90. Bello S, Menendez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest*. 2014;146(4):1029-37.
91. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J*. 2014;43(2):545-53.
92. Sanz-Herrero F, Gimeno-Cardona C, Tormo-Palop N, Fernandez-Fabrellas E, Briones ML, Cervera-Juan A, et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. *Vaccine*. 2016;34(15):1847-52.
93. Perez-Trallero E, Marimon JM, Larruskain J, Alonso M, Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2729-34.
94. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):158-65.
95. Chen LF, Chen HP, Huang YS, Huang KY, Chou P, Lee CC. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51452.

96. Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):154-9.
97. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1145-6.
98. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9.
99. Alonso-Moran E, Orueta JF, Esteban JL, Axpe JM, Gonzalez ML, Polanco NT, et al. Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. *Eur J Intern Med*. 2015;26(3):197-202.
100. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos? *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(1):115-8.
101. Naciones Unidas. Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General de Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016. Disponible en: [http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM\\_GAEAD\\_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf](http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf). (Último acceso 18 de enero de 2017)
102. Cohen R. The "need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:21-3.
103. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrigiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(1):97-105.
104. Mera RM, Miller LA, White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance: A temporal relationship model. *Microb Drug Resist*. 2006;12(3):158-63.
105. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1346-54.
106. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1012-20.
107. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol*. 2004;42(12):5571-7.
108. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-63.
109. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2004;22(9):517-25.
110. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2006;24(10):617-28.
111. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):402-10.
112. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):123-8.
113. Perez-Trallero E, Marimon JM, Alonso M, Ercibengoa M, Garcia-Arenzana JM. Decline and rise of the antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children: influence of changes in circulating serotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3989-91.
114. Ardanuy C, Marimon JM, Calatayud L, Gimenez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One*. 2012;7(8):e43619.
115. Fenoll A, Aguilar L, Gimenez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Variations in serotypes and susceptibility of adult non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates between the periods before (May 2000-May 2001) and 10 years after (May 2010-May 2011) introduction of conjugate vaccines for child immunisation in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(1):18-23.
116. Pilisvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
117. Karnezis TT, Smith A, Whittier S, Haddad J, Saiman L. Antimicrobial resistance among isolates causing invasive pneumococcal disease before and after licensure of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *PLoS One*. 2009;4(6):e5965.
118. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31.
119. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Garcia-de-Miguel MJ, Hernandez-Sampelayo T, et al. Impact of Introduction of Conjugate Vaccines in the Vaccination Schedule on the Incidence of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease Requiring Hospitalization in Madrid (2007-2011). *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):656-61.
120. Munier AL, de Lastours V, Varon E, Donay JL, Porcher R, Molina JM. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011: antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection*. 2013;41(3):663-8.
121. Casanovas G. Vacunas incluidas en el calendario vacunal. *Pediatr Integral*. 2006;X(1):23-36.
122. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427371738&language=e-es&pageName=PortalSalud%2FPage%2FPTSA\\_pintarContenidoFinal&est=1156329829913](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427371738&language=e-es&pageName=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&est=1156329829913). (Último acceso 18 de enero de 2017)
123. Austrian R. The current status of polyvalent pneumococcal vaccine. *Clin Ther*. 1984;6(5):572-5.
124. Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M, Makela PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(1):45-50.
125. Cadeddu C, De Waure C, Gualano MR, Di Nardo F, Ricciardi W. 23-valent

- pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? *J Prev Med Hyg.* 2012;53(2):101-3.
126. Trotter C, Scott P, Huss A, Egger M. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness: study quality must not be ignored. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(11):664.
  127. Diao WQ, Shen N, Yu PX, Liu BB, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine.* 2016;34(13):1496-503.
  128. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
  129. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(4):353-63.
  130. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(1):48-58.
  131. Russell KL, Baker CL, Hansen C, Poland GA, Ryan MA, Merrill MM, et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2015;33(9):1182-7.
  132. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD001390.
  133. French N, Nakinyi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9221):2106-11.
  134. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(8):737-46.
  135. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine.* 2012;30(48):6802-8.
  136. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged >/=65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1472-80.
  137. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged >/= 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):909-17.
  138. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e4064.
  139. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabo H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1042-7.
  140. Melmed GY, Agarwal N, French RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):148-54.
  141. Lee CK, Kim HS, Ye BD, Lee KM, Kim YS, Rhee SY, et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of Crohn's & colitis.* 2014;8(5):384-91.
  142. Dotan I, Werner L, Vigodman S, Agarwal S, Pfeffer J, Horowitz N, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):261-8.
  143. Kantsos B, Halkjaer SI, Thomsen OO, Belard E, Gottschalch IB, Jorgensen CS, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. *Vaccine.* 2015;33(41):5464-9.
  144. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, Gayer CR, Andrade LE, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus.* 2016;25(11):1254-9.
  145. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy.* 2015;17:357.
  146. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):687-95.
  147. Crnkić Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Gebrek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* 2013;15(5):R171.
  148. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1453-60.
  149. Centers for Disease Control and prevention. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP). Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985;34(15):201-5.
  150. Organización Mundial de la Salud. Duration of Protection and Revaccination. Additional summaries of information related to WHO position papers on pneumococcus. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/PPV23\\_Additional\\_summary\\_Duration\\_protection\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf). (Último acceso 18 de enero de 2017)
  151. A global action plan for the prevention and control of pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86:321-416.
  152. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(3):307-22.
  153. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AW, Tikoduadua L, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2010;28(19):3341-9.
  154. Makela P, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1(3):399-410.

155. Ochoa-Gondar O, Gomez-Bertomeu F, Vila-Corcoles A, Raga X, Aguirre C, Utrera J, et al. [Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations]. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(1):29-35.
156. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado J. Changes in incidence of serotype-specific invasive pneumococcal disease (IPD) after withdrawal of PCV13 from the pediatric vaccination calendar in Madrid. P006 Abstract: P-323. 9º ISPPD 2014, Hyderabad, India.
157. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Hernandez B, Sanz F, Gutierrez A, Cercenado E, et al. Clonal and clinical profile of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A causing pediatric invasive infections: a 2-year (2007-2009) laboratory-based surveillance in Madrid. *Vaccine.* 2011;29(9):1770-6.
158. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. IPD incidence rates and serotype evolution following reduction of PCV13 vaccination uptake after switching from universal to private funding in Madrid, Spain: HERACLES Study (2007-15). Abstract ISPPD 0544 P-202. 10º ISPPD 2016, Glasgow, Scotland.
159. Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Thomas A, Reingold A, Harrison L, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease among Children <2 Years Old, U.S., 2010. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2011; Chicago, EE.UU.2011.
160. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114-25.
161. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):822-5.
162. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(34):944-7.
163. Orsi A, Ansaldi F, Trucchi C, Rosselli R, Icardi G. Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination. *International journal of molecular sciences.* 2016;17(7).
164. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31(35):3577-84.
165. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):259-64.
166. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, French RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31(35):3594-602.
167. Greenberg RN, Gurtman A, French RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine.* 2014;32(20):2364-74.
168. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2013;31(35):3585-93.
169. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine.* 2015;33(2):327-32.
170. Penaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS.* 2010;24(8):1226-8.
171. Lombardi F, Belmonti S, Fabbiani M, Morandi M, Rossetti B, Tordini G, et al. Immunogenicity and Safety of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Unvaccinated HIV-Infected Adults: A Pilot, Prospective Controlled Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156523.
172. Lu CL, Hung CC, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Su YC, et al. Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(2).
173. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, Sundaraiyer V, Gurtman A, Jansen KU, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naïve to pneumococcal vaccination. *AIDS.* 2015;29(11):1345-54.
174. Hung CC, Chang SY, Su CT, Chen YY, Chang SF, Yang CY, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;11(1):54-63.
175. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Greenberg RN, Lalezari JP, Skiest D, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212(1):18-27.
176. Glesby M, Brinson C, Greenberg R. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV+ adults with prior 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. 20th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); March 3-6 2013; Atlanta, EE.UU.2013.
177. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1392-401.
178. Ljungman P, Small TN. Update to vaccination guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(11):1608-9.
179. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine.* 2011;29(16):2825-33.
180. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):313-23.

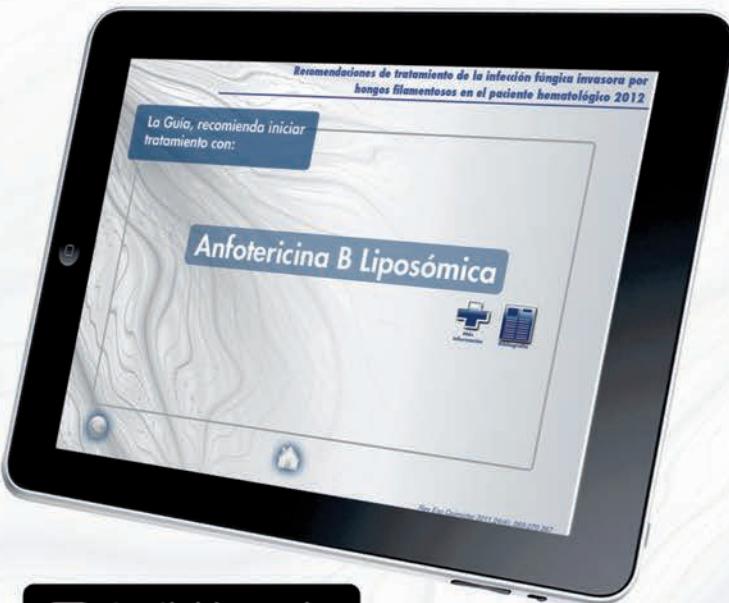
181. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003;101(3):831-6.
182. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2008;198(7):1019-27.
183. Lu CL, Chang SY, Sun HY, Liu WC, Tseng YT, Hsieh CY, et al. Impact of vaccination with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on virologic and immunologic outcomes among HIV-infected adult patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(8):445-51.
184. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):812-22.
185. Tobudic S, Plunger V, Sunder-Plassmann G, Riegersperger M, Burgmann H. Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *PLoS One*. 2012;7(9):e46133.
186. Kumar D, Chen MH, Welsh B, Siegal D, Cobos I, Messner HA, et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1576-82.
187. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(6):2322-6.
188. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1022-30.
189. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(3):213-22.
190. Chen M, Ssali F, Mulungi M, Awio P, Yoshimine H, Kuroki R, et al. Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. *Vaccine*. 2008;26(38):4962-8.
191. Costa I. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in VIH-infected children. *Rev Saude Publica*. 2008;42:1-6.
192. Crum-Cianflone NF, Huppert Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2010;202(7):1114-25.
193. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, Lennox JL, Carlone GM, Romero-Steiner S, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine*. 2001;20(3-4):545-53.
194. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*. 2007;21(18):2425-34.
195. Miiru G, Kayhty H, Watera C, Tolmie H, Whitworth JA, Gilks CF, et al. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2005;192(10):1801-5.
196. Sogaard OS, Schonheyder HC, Bukh AR, Harboe ZB, Rasmussen TA, Ostergaard L, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in persons with HIV: the effect of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(9):1315-22.
197. Thanee C, Pancharoen C, Likitnukul S, Luangwedchakarn V, Umrod P, Phasomsap C, et al. The immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Vaccine*. 2011;29(35):5886-91.
198. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara Rde L, Martino R, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine*. 2010;28(15):2730-4.
199. Cordonnier C, Labopin M, Jansen KU, Pride M, Chesnel V, Bonnet E, et al. Relationship between IgG titers and opsonocytrophagocytic activity of anti-pneumococcal antibodies after immunization with the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(9):1423-6.
200. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittomäki J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2007;26(1):82-7.
201. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertszi P, Tritsoni M, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109-13.
202. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-32.
203. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98.
204. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704-12.
205. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, Stefanidis CJ, Theodoridou MC, Spoulou VI. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine*. 2011;29(40):6834-7.
206. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, Doria Filho U, Koch VH. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):83-9.
207. Forstner C, Plefka S, Tobudic S, Winkler HM, Burgmann K, Burgmann H. Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. *Vaccine*. 2012;30(37):5449-53.

208. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine*. 2011;29(4):675-80.
209. Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E, Motkowski R. Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(10):923-8.
210. Smets F, Bourgois A, Vermylen C, Brichard B, Slacmuylders P, Leyman S, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2007;25(29):5278-82.
211. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin*. 2009;5(2):85-91.
212. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):499-505.
213. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(4):365-75.
214. Plosker GL. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 2015;75(13):1535-46.
215. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebeur M. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine*. 2009;27(36):4891-904.
216. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(8):531-40.
217. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1066-73.
218. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):e59-67.
219. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(5):645-60.
220. Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1407-16.
221. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ*. 2012;345:e6879.
222. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsartsadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2017;5(1):e51-e9.
223. Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(3).
224. Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS, Belfiore P, Galle F, Di Onofrio V, et al. Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):492-7.
225. Kuhlmann A, Theidel U, Pletz MW, von der Schulenburg JM. Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):4.
226. Ament A, Fedson DS, Christie P. Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective. *Clin Infect Dis*. 2001;33(12):2078-9.
227. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65(1):17-24.
228. Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. November 2015. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-statement-on-adult-pneumococcal-vaccination>. (Último acceso 18 de enero de 2017)
229. Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010;32(8):1517-32.
230. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de Trabajo de Alcohol de la semFYC. Recomendaciones semFYC: Alcohol. Barcelona: 2000.
231. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 2012;307(8):804-12.
232. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. older adults. *Am J Prev Med*. 2013;44(4):373-81.
233. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged >/=50 years. *Vaccine*. 2012;30(36):5437-44.
234. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013;31(50):6011-21.
235. Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. *Adv Ther*. 2014;31(4):392-409.
236. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *J Gen Intern Med* 2016;31(8):901-8.
237. Pradas R, Gil de Miguel A, Alvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Mendez C, et al. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis*. 2013;13:175.
238. Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas

- Gutiérrez J. La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población en España inmunocompetente de 65 años: Análisis del impacto presupuestario aplicando un modelo de transmisión dinámica. Rev Esp Salud Pública. 2016;90:1-12.
239. Rodriguez Gonzalez JM, Menendez R, Campins M, Lwoff N, Oyaguez I, Echave M, et al. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. Clinical drug investigation. 2016;36(1):41-53.
240. Calendario de vacunación para adultos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425057113&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA\\_pintarContenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425057113&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal) (último acceso: 7 de febrero de 2016)
241. Instrucción de 28 de octubre de 2016 de la Dirección General de Salud Pública sobre el Programa de Vacunación frente al Neumococo de la Junta de Castilla y León. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo> (último acceso: 7 de febrero de 2016)



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



Available on the  
App Store

<http://itunes.apple.com/pt/app/recomendaciones-ifis-seq/id508339029?l=es&ls=1&mt=8>