

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 30

Número 5

Octubre 2017

Páginas: 305 - 390



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

J. Pemán (Valencia)
C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
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



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 5
Octubre 2017

Revisión	Microbioma y secuenciación masiva 305 Avelina Suárez Moya
	<i>Streptococcus agalactiae</i>: prevención y desarrollo de vacunas 312 Alberto Puertas-Prieto, Ana Lara-Oya, Carmen Liébana Martos, Javier Rodríguez-Granger, Fernando Cobo, Antonio Sampedro, Anastasia Padilla, José Gutiérrez-Fernández, Sebastián Manzanares-Galán, Marina Cueto-López, Manuel Rosa-Fraile, José María Navarro-Mari
Originales	Eventos adversos relacionados con la medicación en los hospitales de la Comunidad Valenciana. Estudio EPIDEA 2005-2013 319 Juan Bautista Mollar-Maseres, Jesus María Aranaz-Andrés, José María Martín-Moreno, Juan José Miralles-Bueno, Juana Requena-Puche, Héctor Rolando Martínez-Morel, María Mercedes Luján-Tolosa
	Complicaciones infecciosas relacionadas con el drenaje ventricular externo. Incidencia y factores de riesgo 327 Lucía López-Amor, Lucía Viña, Lorena Martín, Clementina Calleja, Raquel Rodríguez-García, Iván Astola, Lorena Forcelledo, Laura Álvarez-García, Carmen Díaz-Gómez, Javier Fernández-Domínguez, Fernando Vázquez, Dolores Escudero, Grupo de Investigación en Microbiología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)
	Sondas de gastrostomía: indicaciones y complicaciones infecciosas en un hospital terciario 334 María José Muñoz-Dávila, José María Xandri Ruipera, Genoveva Yagüe Guirao, Carme Salvador García, Manuel Segovia Hernández
	Valoración de la adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria mediante la determinación de niveles del fármaco utilizando una técnica de cromatografía líquida 341 Paola Navarro-Gómez, Antonio Sorlózano-Puerto, María del Mar Olmo-Navas, Pablo Njeto-Guindo, Ramón Dueñas-Alcalá, José Gutiérrez-Fernández, Roberto Romero-González, Manuel Ángel Rodríguez-Maresca
	Influencia de la protocolización del tratamiento inicial con corticoides en la estancia y costo de las neumonías adquiridas en la comunidad. Estudio prospectivo 2015 350 Joaquín Gómez Gómez, Jorge-Luis Gómez Torres, Alicia Hernández Torres, José Antonio García Córdoba, Manuel Canteras Jordana
	Abordaje de la candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico: papel de las equinocandinas 355 Benito Almirante, José Garnacho-Montero, Emilio Maseda, Francisco Javier Candel, Santiago Grau, Jesús Guinea, Ignacio Moreno, Patricia Muñoz, Sergio Ruiz-Santana
	Importancia de la autopsia forense en el diagnóstico del shock séptico a propósito de un caso 368 Agustín Sibón-Olano, Encarnación Sánchez-Rodríguez, Mónica Payá, Estefanía Barrera-Pérez, Manuel Salguero-Villadiego, Amparo Fernández-Rodríguez
Ideas equivocadas de los médicos de atención primaria españoles en cuanto al manejo de las infecciones urinarias y bacteriuria asintomática: un estudio basado en un cuestionario online 372 Carles Llor, Ana Moragas, Silvia Hernández, Silvia Crispi, Josep M. Cots	

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 5
Octubre 2017

Cartas al Director	Infecciones del tracto urinario en los más mayores: una sobrecarga para el laboratorio de Microbiología	379
	Lidia García-Agudo, Manuel Rodríguez-Iglesias, Rafael Carranza-González, Fátima Galán, María Ángeles Asencio, María Huertas Vaquero, Óscar Herráez	
	<i>Streptobacillus moniliformis</i>: diferencias <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	382
	M ^a José Zamora-López, Matilde Trigo Daporta, Marta García-Campello, Alejandro Millán Mon, José Antonio Mosquera Martínez	
	Queratitis por <i>Nocardia farcinica</i> en paciente inmunocompetente. Descripción del primer caso en España	385
	Alberto Tenorio-Abreu, Juan Iglesias-Martín, Ismail Zakariya-Yousef Breval, Cristina Delgado-García	
	Micromunidad: Un podcast de divulgación especializada (2015-2016)	388
	Diego García Martínez de Artola	



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.



Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 5
October 2017

Review	Microbiome and next generation sequencing 305 Avelina Suárez Moya
	<i>Streptococcus agalactiae</i>: prevention and vaccine development 312 Alberto Puertas-Prieto, Ana Lara-Oya, Carmen Liébana Martos, Javier Rodríguez-Granger, Fernando Cobo, Antonio Sampedro, Anastasia Padilla, José Gutiérrez-Fernández, Sebastián Manzanares-Galán, Marina Cueto-López, Manuel Rosa-Fraile, José María Navarro-Mari
Originals	Adverse events related to medication in hospitals from the Valencian Community. EPIDEA Study 2005-2013 319 Juan Bautista Mollar-Maseres, Jesus María Aranaz-Andrés, José María Martín-Moreno, Juan José Miralles-Bueno, Juana Requena-Puche, Héctor Rolando Martínez-Morel, María Mercedes Luján-Tolosa
	Infectious complications related to external ventricular shunt. Incidence and risk factors 327 Lucía López-Amor, Lucía Viña, Lorena Martín, Clementina Calleja, Raquel Rodríguez-García, Iván Astola, Lorena Forcelledo, Laura Álvarez-García, Carmen Díaz-Gómez, Javier Fernández-Domínguez, Fernando Vázquez, Dolores Escudero, Grupo de Investigación en Microbiología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)
	Gastrostomy tubes: indications and infectious complications in a tertiary hospital 334 María José Muñoz-Dávila, José María Xandri Ruipera, Genoveva Yagüe Guirao, Carme Salvador García, Manuel Segovia Hernández
	Assessment of adherence to antibiotic treatment in Primary Care by determining levels of the drug using a liquid chromatography technique 341 Paola Navarro-Gómez, Antonio Sorlózano-Puerto, María del Mar Olmo-Navas, Pablo Nieto-Guindo, Ramón Dueñas-Alcalá, José Gutiérrez-Fernández, Roberto Romero-González, Manuel Ángel Rodríguez-Maresca
	Influence of initial protocolized treatment with steroids in length of stay and costs of community acquired pneumonia 350 Joaquín Gómez Gómez, Jorge-Luis Gómez Torres, Alicia Hernández Torres, José Antonio García Córdoba, Manuel Canteras Jordana
	Candidemia and invasive candidiasis approach in critically ill patients: role of the echinocandins 355 Benito Almirante, José Garnacho-Montero, Emilio Maseda, Francisco Javier Candel, Santiago Grau, Jesús Guinea, Ignacio Moreno, Patricia Muñoz, Sergio Ruiz-Santana
Brief Reports	Importance of the forensic autopsy in the diagnosis of septic shock: a case report 368 Agustín Sibón-Olano, Encarnación Sánchez-Rodríguez, Mónica Payá, Estefanía Barrera-Pérez, Manuel Salguero-Villadiego, Amparo Fernández-Rodríguez
	Misconceptions of Spanish general practitioners' attitudes toward the management of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria: an internet-based questionnaire study 372 Carles Llor, Ana Moragas, Silvia Hernández, Silvia Crispi, Josep M. Cots

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 30
Number 5
October 2017

Letters to the editor

- | | |
|--|------------|
| Urinary tract infection in the oldest old: a work overload for the microbiology laboratory | 379 |
| Lidia García-Agudo, Manuel Rodríguez-Iglesias, Rafael Carranza-González, Fátima Galán, María Ángeles Asencio, María Huertas Vaquero, Óscar Herráez | |
| <i>Streptobacillus moniliformis</i>: in vivo and in vitro differences | 382 |
| M ^a José Zamora-López, Matilde Trigo Daporta, Marta García-Campello, Alejandro Millán Mon, José Antonio Mosquera Martínez | |
| Keratitis by <i>Nocardia farcinica</i> in immunocompetent patient. Description of the first case in Spain | 385 |
| Alberto Tenorio-Abreu, Juan Iglesias-Martín, Ismail Zakariya-Yousef Breval, Cristina Delgado-García | |
| Micromunidad: specialized microbiology divulgation podcast (2015-2016) | 388 |
| Diego García Martínez de Artola | |

Avelina Suárez Moya

Microbioma y secuenciación masiva

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El microbioma humano es un ecosistema interno constituido por el hombre y los microorganismos que en él conviven, microorganismos esenciales para mantener su salud, pues junto con el sistema inmunológico protegen frente a patógenos invasores y mantienen la salud.

La base de la microbiología tradicional ha sido el cultivo bacteriano, sin embargo la mayoría de los microorganismos observables en la naturaleza, no se cultivan mediante técnicas habituales, por ello en la actualidad, la era molecular ha permitido identificar estos microorganismos en base a su huella genética, gracias a la metagenómica.

La subunidad 16S del ARN ribosomal es considerada como la diana universal para la identificación bacteriana a partir del ADN, con la ayuda de la secuenciación. El método de Sanger o secuenciación de primera generación terminó imponiéndose por su sencillez y precisión, posteriormente se desarrolló la segunda generación, o de alto rendimiento capaz de generar cientos de miles de reacciones de secuencias de manera más rápida y económica, sin embargo, es la secuenciación de tercera generación, la que lleva al límite los avances de la nanotecnología.

Con la utilización del gen de referencia, las técnicas de secuenciación masiva y las herramientas bioinformáticas para el tratamiento de datos, se ha podido conseguir una información sobre el microbioma humano, con un nivel de detalle sin precedente en cuanto a taxonomía y función de los microorganismos, lo que ha supuesto una autentica revolución no solo en su conocimiento sino también en su implicación en la salud o de enfermedad del ser humano.

Palabras clave: Microbioma, ARNr 16S, Secuenciación masiva

Correspondencia:
Avelina Suárez Moya
Hospital Clínico San Carlos. Plaza de Cristo Rey s/n,
28040 Madrid España
E-mail: avelina.suarez@salud.madrid.org

Microbiome and next generation sequencing

ABSTRACT

The human microbiome is an internal ecosystem that refers to the community of microorganisms that populate the human body. These microorganisms are essential to support his health, because the interaction between the host immune system and microorganisms, provide the host with protection against pathogens, and contributes to the preservation of health.

Bacteriological culture has been the basis for traditional microbiology; however, most of the bacterial forms observed in nature cannot be isolated with laboratory culture methods. At present, metagenomic applies a suite of genomic technologies, where the microorganisms are identified by their genomic fingerprint.

The 16S rRNA subunit is considered as the universal target for bacterial identification from DNA with the aid of sequencing. Sanger sequencing technology had a great impact on the first generation sequencing due to its simplicity and precision. Platforms high-throughput known as second generation sequencing technologies are capable to generate hundreds of thousands of sequence reactions in a faster and economic way. However, thanks to the third generation sequencing the greatest advances in nanotechnology have been made.

Using the reference gene, the massive sequencing techniques and bioinformatics tools used for the data processing, there has been an important development of the human microbiome, achieving an unprecedented detail level on the taxonomy and microbial function. This has meant an authentic revolution not only in their knowledge but also in their involvement in the health or illness of the human being.

Key words: microbiome, 16S rRNA, massive sequencing

MICROBIOMA

El microbioma humano es un ecosistema interno constituido por el hombre y los microorganismos que en él conviven. Más de 10^{13} microbios coexisten con las 10^{12} células en el organismo humano¹. Estos microorganismos generalmente no son perjudiciales para el hombre, sino que son esenciales para mantener su salud, ya que son necesarios para la digestión de los alimentos, la síntesis de nutrientes y la prevención de enfermedades, pues junto con el sistema inmunológico, protegen frente a patógenos invasores y mantienen su salud^{2,3}.

Se llama microbioma a los microorganismos que colonizan y viven de manera fisiológica en el cuerpo humano, es la flora microbiana comensal. Factores fisiológicos, como temperatura, humedad, o la presencia de nutrientes, entre otros, favorecen el desarrollo de una comunidad bacteriana en determinados ecosistemas del cuerpo humano, estableciéndose así diferentes microbiotas: oral, respiratoria, gastrointestinal, de la piel, vaginal o del tracto urogenital⁴.

El microbioma se construye a partir de la genética, la dieta, la edad y la interacción con el medio ambiente, por ello cada individuo tiene su propio microbioma característico^{4,5}. Se puede considerar como un genoma en constante interacción con el medio ambiente, por ello una alteración en la composición o funcionamiento del mismo, una disbiosis, puede producir alteraciones en la respuesta inmune y ocasionar enfermedades⁶. Modificaciones en la dieta, el consumo de fármacos, especialmente antibióticos, incluso cambios de temperatura, pueden provocar esta disbiosis desencadenante de enfermedades tan diversas como la diabetes, el autismo, el intestino irritable, la obesidad, la depresión o enfermedades autoinmunes⁷.

A pesar de que cada vez es más evidente la implicación de la microbiota en determinadas enfermedades, no siempre se tiene la certeza de esta asociación, por ello en el año 2008, el instituto Nacional de Salud en Estados Unidos, establece un proyecto de colaboración internacional llamado "The Human Microbiome Project (HMP) cuyo principal objetivo es la caracterización integral del microbioma humano y el análisis de su importancia en la salud y en la enfermedad. Así, éste proyecto ha determinado las comunidades microbianas encontradas en diferentes partes del organismo⁸.

En el **tracto respiratorio superior**, existe una variedad importante de flora microbiana que varía de unos lugares a otros, conocidos como nichos ecológicos. En los individuos sanos, los senos paranasales, las trompas de Eustaquio y el tracto respiratorio por debajo del nivel de la laringe suelen ser estériles⁹. Sin embargo, se ha podido establecer una conexión entre una microbiota aberrante, enfermedades alérgicas y asma bronquial⁷. Su relación con la enfermedad respiratoria crónica es poco conocida.

La **cavidad oral** representa un 25% del microbioma humano⁸ y contiene un número diferente de nichos, incluyendo dientes, surco gingival, lengua, mejillas, paladar duro y blando etc., todos ellos colonizados por bacterias, que se suelen presentar como biopelículas bacterianas más que como entes ais-

lados¹⁰. De hecho, la microbiota oral es uno de los microbiomas mejor caracterizados de los que colonizan el cuerpo humano¹¹. Según el "Human Oral Microbiome Database" hay aproximadamente 700 especies procariotas presentes en la cavidad oral humana¹². Sin embargo, en presencia de una patología, este número suele alterarse, en caso de la caries suele producirse una disminución de 600 a 160, desapareciendo sobre todo los más resistentes a los ácidos, lo que induce a pensar que las especies desaparecidas podrían tener un factor protector frente al proceso¹³ o que la adición de probióticos podría ser útil para la prevención o el tratamiento de las correspondientes patologías¹⁴.

En este sentido, Mira et al.¹⁵ han descrito una nueva especie en la cavidad oral, *Streptococcus dentisani* que se encuentra en la superficie dental de individuos sin caries, ya que es productor de bacteriocinas que eliminan las bacterias causantes de estas lesiones.

En el **surco gingival** el ambiente es similar al del colon, en el que la concentración bacteriana alcanza 10^{12} por ml y los anaerobios representan el 99% de la flora cultivable⁹.

El **esófago**, a pesar de que algunos autores consideran que en él no existe una colonización permanente, puede sin embargo estar invadido por los microorganismos que arrastran los alimentos y pudieran establecerse allí. De hecho, este microbioma se altera en diversas patologías como la esofagitis eosinofílica o el reflujo esofágico¹⁶.

Durante muchos años el **estómago** fue considerado como un órgano estéril pues su barrera gástrica y la acidez de sus secreciones impedían que los microorganismos pudieran sobrevivir⁹. Gracias a la metagenómica se ha comprobado que hay bacterias que pueden adaptarse a las condiciones adversas del estómago¹⁷.

El **microbioma intestinal**, contiene 100 billones de microorganismos con más de 1.000 especies diferentes como mínimo, y más de 3 millones de genes. Puede pesar hasta 2 kg y es el responsable de distintas funciones fisiológicas con un impacto directo en la salud, como son la digestión de alimentos que el estómago y el intestino delgado no han sido capaces de digerir, la producción de vitaminas B y K que el organismo humano no puede sintetizar y de colaboración con el sistema inmune, actuando como efecto barrera¹⁸.

Alrededor de un tercio de la microbiota intestinal es común para la mayoría de la población, aunque existe una proporción de microorganismos específicos de cada persona. Su papel mantener un balance ecológico⁷. Su composición varía a lo largo de sus diferentes porciones. En el intestino delgado, los microorganismos simplemente pasan por él, aunque la interrupción de este flujo, por obstrucciones, divertículos, asas ciegas u otras patologías, produce concentraciones bacterianas con predominio anaeróbico, y este patrón de sobrecrecimiento bacteriano puede ser responsable entre otros de síndromes de mala absorción o del intestino irritable¹.

La mayor concentración de anaerobios se produce en el íleon terminal y sobre todo en el colon, aunque la mayoría de

las bacterias del colon no se pueden cultivar⁹. El colon es el lugar de mayor contenido bacteriano, aproximadamente 10^{14} microorganismos por ml.

La microbiota intestinal en el hombre, se establece después del destete, alrededor de los 3 años de edad. El feto crece y se desarrolla en un ambiente estéril y durante el parto es colonizado por microorganismos, de la madre si el parto es vaginal, o del entorno en que tiene lugar el nacimiento. Posteriormente la alimentación define su composición. Hoy se sabe con certeza que la dieta puede alterar la microbiota intestinal, pero se desconocen los factores responsables de los cambios en su composición⁵.

Se considera que la microbiota presente en las heces, representa a todas las comunidades bacterianas que viven en el tracto gastrointestinal, y por ello suele ser la muestra elegida para la mayoría de los estudios, siendo además una muestra de fácil recolección y no invasiva. Debe realizarse un estudio genómico, ya que la mayoría de los microorganismos no crecen en los medios habituales de cultivo. La caracterización de este ecosistema es el primer paso para elucidar su papel en la salud y la enfermedad¹⁹.

En los últimos años la composición y las funciones de la microbiota humana intestinal se ha desarrollado ampliamente, debido sobre todo a las tecnologías "ómicas" que han facilitado el análisis genético y metabólico de la comunidad microbiana²⁰.

La Unión Europea ha financiado un proyecto "MyNew-Gut", en 2013 para investigar la influencia de la microbiota intestinal en la salud y en el bienestar. Sin duda, todo este esfuerzo contribuirá al desarrollo de nuevos enfoques para prevenir las enfermedades relacionadas con la dieta (síndrome metabólico y obesidad), los trastornos del comportamiento a través de cambios en el estilo de vida y la ingesta de pro-prebióticos y productos alimenticios semipersonalizados e innovadores²¹.

Existe por tanto una interacción entre el ambiente, la microbiota y el huésped, aunque falta por establecer e identificar qué factores son los determinantes de su composición y función. Su conocimiento nos permitiría modificar la microbiota intestinal y mejorar la salud⁶.

En el **tracto genital femenino** la concentración bacteriana es de 10^8 microorganismos por ml en la vagina y el cérvix durante los años de reproducción. Pueden producirse cambios por su influencia hormonal²² en función del estado del ciclo menstrual y otros factores como la menarquia, la menopausia, el embarazo, los antibióticos y la cirugía ginecológica²³.

La microbiota vaginal, está dominada por *Lactobacillus* que protegen a la mucosa del establecimiento de patógenos y mantienen un ecosistema saludable e impiden el riesgo de infección²², el tratamiento antibiótico provoca una disbiosis, que facilita el desarrollo de procesos infecciosos²⁴.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana altera las comunidades bacterianas en determinadas mucosas²⁵, y recientemente ha sido observada una disbiosis en la

flora intestinal de estos pacientes, que se ha relacionado con el estado inflamatorio mantenido que presentan^{26,27}.

La **flora de la piel** también contiene una gran cantidad de anaerobios, aunque su papel en la salud o la enfermedad es aún desconocido⁹. Las bacterias anaerobias son muy frecuentes y parece que pueden ser responsables de importantes procesos no considerados tradicionalmente como enfermedades infecciosas, tales como la enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad mental, obesidad, síndrome metabólico o intestino irritable.

Con los crecientes avances en las tecnologías de detección de ADN (ácido desoxirribonucleico), y la disminución del coste en la secuenciación, se ha ampliado enormemente el mundo microbiano revelando una diversidad microbiana sin precedentes en casi todos los ambientes²⁰, relacionando la salud con la cantidad de microorganismos y su biodiversidad.

Ahora es preciso establecer las diferencias en las comunidades microbianas y sus funciones en los diferentes estados de salud o de enfermedad. Para ello hay que conocer su composición: metataxonomía, los genes que contiene: metagenómica, la expresión de estos genes: metatranscriptoma, las proteínas expresadas: metaproteómica e incluso en los últimos años se ha incorporado el estudio de pequeñas moléculas: metabolómica²⁸.

TÉCNICAS DE ESTUDIO DE MICROBIOMA

Metagenómica. La base de la microbiología tradicional ha sido el cultivo bacteriano, que permite el aislamiento de microorganismos y su posterior identificación en base a sus características morfológicas, bioquímicas y genéticas²⁶. Pero la mayoría de los microorganismos observables en la naturaleza, el 99,8% de ellos, no pueden cultivarse por técnicas habituales, por carecer de condiciones o métodos adecuados^{29,30}.

En la actualidad la era molecular ha permitido identificar estos microorganismos en base a su huella genética, gracias a la metagenómica³¹, una nueva aplicación de la biología molecular que estudia las comunidades bacterianas, desde el punto de vista genómico, partiendo del ADN obtenido de muestras, de diferentes entornos naturales sin necesidad de cultivarlas.

Para determinar el microbioma en una muestra biológica, se parte del ADN que se extrae, se amplifica y se secuencian los genes que codifican para la subunidad 16S del ARN (ácido ribonucleico) ribosomal, molécula antigua ya propuesta por Carl Woese en 1975³², pero presente en todas las bacterias actuales, y cuya estructura y función han permanecido constantes a lo largo del tiempo. La subunidad 16S del ARN ribosomal es considerada como la diana universal para la identificación bacteriana, por sus características y propiedades que permiten la caracterización taxonómica de las bacterias, pudiendo discernir hasta nivel de género y en algunos casos de especie^{33,34}.

Con la utilización del gen de referencia, las técnicas moleculares de secuenciación masiva y las herramientas para análisis de datos, se ha podido conseguir información sobre el

microbioma humano, con un nivel de detalle sin precedente en cuanto a taxonomía y función de los microorganismos³¹, recuperando la mayor diversidad posible de especies a partir de muestras clínicas, aunque son precisos más estudios para reconocer a los microorganismos en su entorno natural²⁹.

El método de Sanger pertenece a la primera generación de técnicas de secuenciación, y terminó imponiéndose por su sencillez y precisión, pero posteriormente gracias a la secuenciación masiva se obtienen millones de secuencias a una velocidad sin precedentes y cada vez a coste más reducido³⁵.

En la búsqueda de abaratar costes se desarrollaron los llamados secuenciadores de segunda generación, o de alto rendimiento, capaces de generar cientos de miles de secuencias de manera más rápida y económica. La secuenciación de segunda generación se inició basándose en la pirosecuenciación del ADN:

Existen 4 plataformas disponibles para secuenciación masiva³⁴, cuyas características son:

- Secuenciación por síntesis:
 - PCR en emulsión (Roche, SOLiD)
 - PCR en puente (illumina)
- Secuenciación por conducción: (Ion-Torrent).

1. Roche. Utiliza los secuenciadores 454. Aplica una técnica basada en la polimerización no fluorescente, que mide la liberación del pirofosfato en una reacción de polimerización mediante una serie de reacciones enzimáticas acopladas, que liberan luz cada vez que se incorpora un nucleótido. La longitud de las lecturas generadas permite la secuencia *de novo* de genomas. Su inconveniente es que comete errores en regiones homopoliméricas³⁶. (http://genomics.org/index.php/454_GS_FLX).

2. SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation Detection). Usa secuenciadores de "Applied Biosystems: Life Technologies", y obtiene la secuencia por ligación de octámeros marcados de secuencia conocida a la cadena de ADN, con la posterior detección de la señal fluorescente emitida tras cada ligación. (http://www.sciencedirect.com/topics/page/ABI_Solid_Sequencing). La tasa de error en este caso es menor³⁴.

3. Illumina. Adapta la familia de secuenciadores Solexa, incorporando progresivamente una serie de instrumentos como MiSeq, HiSeq y NextSeq³⁴. Aplica también un método basado en la polimerización del ADN, donde la incorporación de un nucleótido marcado con fluorescencia y protegido en la cadena naciente impide que ésta siga creciendo. Después de detectar la señal fluorescente se elimina el grupo protector pudiéndose incorporar otro nucleótido marcado e iniciar un nuevo ciclo. (<http://www.illumina.com/support>). Es una técnica muy potente en cuanto a información generada y coste.

Estas dos últimas técnicas tienen la ventaja sobre la pirosecuenciación de resolver las regiones homopoliméricas, pero su inconveniente radica en que no son capaces de generar lecturas superiores a 75 bases, y no se pueden utilizar en la secuenciación *de novo*.

4. Ion-Torrent. Se basa en una secuenciación con "chips" semiconductores. Detecta los iones H⁺ liberados por la polimerasa tras la incorporación de un nucleótido³⁷. Es más sencilla, rápida y rentable respecto a las anteriores. No hay imágenes, detección de fluorescencia, cámaras o escáneres. (<http://www.iontorrent.com>).

Cuando no se precisa una amplificación clonal como paso previo a la propia secuenciación, se habla de **secuenciación masiva de tercera generación** que aplica Tecnología SMRT ("single molecule real time sequencing") basada en la lectura de la hebra molde del ADN, llevando al límite los avances de la nanotecnología de pequeñas moléculas, junto con todas las ventajas relacionadas con el coste y la velocidad de secuenciación.

Las principales plataformas desarrolladas en estas nuevas tecnologías son:

- **HeliScope:** desarrollado por Helicos BioScience Corporation, está basado en la secuenciación a tiempo real de miles de millones de pequeñas moléculas únicas de ADN adheridas a una superficie sólida. Dada la pequeñez de las lecturas generadas, esta tecnología está recomendada para la resecuenciación de genomas y no para la secuenciación *de novo*³⁸.

- **PacBio** (Pacific Biosciences): se basa en la detección de una sola molécula de ADN polimerasa trabajando de manera continua para obtener mayor velocidad. Con esta estrategia el equipo es tan sensible que es capaz de detectar la fluorescencia pegada a un solo nucleótido³⁹. La plataforma PacBio se utiliza a menudo para determinar secuencias genómicas completas, sin la necesidad de un genoma de referencia³⁴.

- **Mini ON** (Oxford Nanopore): es una de las más recientes tecnologías que permite secuenciar ADN y proteínas específicas por electricidad⁴⁰. Mide el cambio en la corriente resultante de las cadenas de ADN que interactúan con un nanoporo de proteína cargada. Estas mediciones pueden ser utilizadas para deducir la secuencia de nucleótidos subyacente. (<https://nanoporetech.com/>).

Igual que PacBio, MinION permite una secuenciación *de novo* para genomas completos³⁴.

El MinION™ es un nuevo secuenciador portátil que mide cuatro pulgadas de longitud y es alimentado desde el puerto USB de un ordenador portátil. Además, prometen una bioinformática más sencilla que es uno de los mayores problemas de la secuenciación.

Metataxonomía. El gen que codifica para ARNr 16S es común a todas las bacterias, contiene similitudes y diferencias en la secuencia de sus nucleótidos que permiten la caracterización taxonómica de las bacterias de una comunidad, pudiendo discernir entre estratos de dominio y *phylum* hasta nivel de género y en algunos casos especie. La descripción de perfil taxonómico se basa en la comparación de las secuencias del gen de la muestra a estudiar con las secuencias de referencia de una base de datos⁴¹.

Las plataformas de secuenciación de alto rendimiento generan tal cantidad de datos genómicos que en un ordenador

común no se pueden manejar⁴², por ello la informática ha adquirido una relevancia crítica en las técnicas de secuenciación masiva, en el sentido de que su capacidad es esencial para utilizar y analizar datos biológicos.

A diferencia de los sistemas de secuenciación tradicionales, estas plataformas son capaces de generar de forma masiva, millones de fragmentos de ADN en un único proceso de secuenciación en un tiempo record y con coste cada vez más reducido. Estas secuencias aisladas obtenidas requieren el empleo de potentes herramientas informáticas para su alineamiento y ensamblaje⁴³.

El orden habitual de análisis bioinformático incluye el control de calidad, la eliminación de secuencias quiméricas y posterior agrupamiento de las secuencias por características de similitud y solapamiento (clustering). Posteriormente, se procede a la asignación taxonómica y el análisis estadístico para determinar las diferencias significativas comparadas con la secuencia de referencia. Todo esto requiere un software muy sofisticado que está en continua evolución⁴⁴. Algunos de los soportes informáticos existentes son:

- **Programación R:** es un lenguaje y un entorno de programación para el cálculo estadístico, manipulación de datos y creación de gráficos.

- **QIIME** (Quantitative Insight Into Microbial Ecology): es una plataforma bioinformática para realizar análisis de microbiomas a partir de datos de secuenciación de ADN sin procesar. Y permitiendo obtener gráficos y estadísticas. Asigna identidades taxonómicas, a nivel de género, incluso a veces de especie, basadas en comparaciones con secuencias, de una base de datos, de referencia⁴⁵.

- **GALAXY:** es un programa abierto para analizar los datos que proporciona el estudio metagenómico, funcional y de diagnóstico clínico. Es avanzado en configurabilidad, adaptabilidad, extensibilidad y reproducibilidad destinados tanto a investigación como al uso académico⁴⁶.

- **Proyecto de Base de Datos Ribosómicos** (Ribosomal DataBase Project **RDP**): es una base de datos que contiene herramientas para analizar secuencias del gen 16S ARNr⁴⁷.

MEDIDAS DE LA BIODIVERSIDAD

La biodiversidad es uno de los principales indicadores de la salud de la microbiota. Ahora que las plataformas de secuenciación producen cientos de miles de secuencias de cientos de muestras a partir de la subunidad 16S del ARN ribosomal, las secuencias generadas presentan una gran diversidad, por lo que se hace necesaria su caracterización, imprescindible para poder entender la estructura de las mismas. Whittaker⁴⁸ clasifica esta diversidad en alfa y beta.

Se define como diversidad alfa, a la riqueza de especies de una comunidad a la que consideramos como homogénea y esta diversidad puede ser medida según el número de especies presentes o bien según la distancia filogenética que hay entre ellas⁴⁹.

La diversidad beta, mide las diferencias en la composición bacteriana de una o más muestras. Estas diferencias podrán ocurrir en el espacio, cuando las mediciones se hacen en lugares distintos en un mismo tiempo, o en el tiempo cuando las mediciones se realizan en el mismo lugar, pero en distintos momentos. La beta diversidad se puede medir de forma cuantitativa o cualitativa, en la primera se considera la abundancia de los microorganismos observados, mientras que en la segunda solo se tiene en cuenta la presencia o ausencia.

REPRESENTACIONES GRÁFICAS

Los métodos aplicados para la interpretación de los datos moleculares y genómicos en la práctica clínica, están basados en la utilización de distintos biomarcadores:

- **Mapas de calor:** utilizados para la representación visual de los datos obtenidos por secuenciación de alto rendimiento. Son muy útiles. Son gráficos en los que mediante un código de colores se resalta la abundancia de las diferentes comunidades bacterianas en cada muestra.

- **Marcadores Fluorescentes:** a partir de la combinación de la potencia de la secuenciación con el análisis de datos obtenidos del Proyecto del Microbioma Oral Humano en la detección de microorganismos de cada nicho oral, Mark Welch y al.⁵⁰ aplican una técnica para la visualización microscopía de la muestra oral utilizando múltiples marcadores fluorescentes que etiquetan a las bacterias, no solo a las más prevalentes, resultando una imagen sorprendente de microorganismos. Diferentes colores indican las diferentes bacterias presentes en la muestra.

- **LEfSe (LDA Effect size)** (Análisis discriminante lineal, efecto-tamaño): es un algoritmo para la identificación de características genómicas, estudiando la diferencia entre dos o más condiciones biológicas. Esta herramienta identifica primero las características que son estadísticamente diferentes entre las clases biológicas y después realiza pruebas adicionales para determinar si estas diferencias son consistentes con respecto al comportamiento biológico esperado⁴¹.

- **PICRUST** (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States): es un software diseñado para predecir el contenido funcional del metagenoma a partir de genes marcadores o genomas completos. Esta plataforma realiza la predicción metagenómica basándose en la enciclopedia Kyoto de genes y genomas (KEGG)⁵¹, que se desarrolla a partir del conocimiento experimental de la bibliografía publicada.

FINANCIACIÓN

La autora declara no haber recibido ninguna financiación para la realización de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Backhed F, Ley RE, Sonnenberg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-20.

2. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(5):313–23.
3. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paolab M, Ramazzottic M, Poulletd JB, Massartd S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:14691–6.
4. Turnbaugh PJ, Lay RE, Harnady M, Fraser-Liggett C, Knigth R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world *Nature*. 2007; 449(7164): 804–10.
5. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2015; 7: 17–44.
6. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330–9.
7. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M et al. World Intestinal microbiota in health and dise of bifidobacteria in gut homeostasis. *J Gastroenterol* 2014; 20(41): 15163–76.
8. Human Microbiome Project Consortium. Structure function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402): 207–14.
9. Bartlett JG. Anaerobic bacteria: History and role in normal human flora 2016 UpToDate www.uptodate.com
10. Arora N, Mishra A, Chugh S. Microbial role in periodontitis: Have we reached the top? Some unsung bacteria other than red complex. *J Indian Soc. Periodontol*. 2014; 18(1): 9–13.
11. Teles R, Teles F, Frias-López J, Paster B, Haffajee A. Lesons learned an unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 95–162.
12. Palmer RJ. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol* 2000. 2014; 64(1): 1–24.
13. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014; 162(2): 22–38.
14. Suarez JE Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos *Nutr Hosp* 2013; 28:38–41
15. Camelo-Castillo A, Benitez-Páez A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Mira A. *Streptococcus dentisani* sp nov., a novel member of the mitis group. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014; 64: 60–5.
16. Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S et al. Esophageal Microbiome in Eosinophilic Esophagitis. *PLoS One* 2015 doi:10.1371/journal.pone.0128346 .
17. Otero LL, Ruiz VE, Pérez Pérez GI. *Helicobacter pylori*: The balance between a role as colonizer and pathogen. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(6):1017–29.
18. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6(4): 295–308.
19. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635.
20. Escobar-Zepeda A, Vera-Ponce de León A., Sanchez-Flores A. The road to Metagenomics: from Microbiology to DNASequencing technologies and bioinformatics. *Front Genet* 2015; 6:348.
21. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, Lappi J, Poutanen K, Dewulf E et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS One* 2014; 9:3 e90702
22. Lorenzen E, Kudirkiene E, Gutman N, Grossi AB, Agerholm JS, Erneholm K et al. The vaginal microbiome is stable in prepubertal and sexually mature Ellegaard Göttingen Minipigs throughout an estrous cycle. *Vet Res* 2015; 46:125.
23. McMillan A, Rulisa S, Sumarah M, Macklaim JM, Renaud J, Bisanz JE et al. A multi-platform metabolomics approach identifies highly specific biomarkers of bacterial diversity in the vagina of pregnant and nonpregnant women. *Sci Rep* 2005; 5:14174 | DOI: 10.1038/srep14174
24. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(3): 160–7.
25. Salas JT, Chang TL. Microbiome in HIV infection. *Clin Lab Med*. 2014; 34(4): 733–45.
26. Vázquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, Artacho A, Ferrus ML, Madrid N et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunology*. 2015; 8(4):760–72.
27. Ponte R, Mehraj V, Ghali P, Couëdel-Courteille A, Cheynier R, Routy JP. Reversing Gut Damage in HIV Infection: Using Non-Human Primate Models to Instruct Clinical Research. *EBioMedicine* 2016; 4: 40–49.
28. McLean ES. Advancements toward a systems level understanding of the human oral microbiome. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4:98.
29. Streit WR, Schmitz RA. Metagenomics- the key to the uncultured microbes. *Curr Opin Microbiol*. 2004; 7(5): 492–8.
30. Ferrer MD., Mira A. Oral Biofilm Architecture at the Microbial Scale. *Trends Microbiol*. 2016; 24(4): 246–8.
31. Xu P, Gunsolley J. Applications of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence* 2014; 5(3): 424–32.
32. Olsen GJ, Woese CR. Ribosomal RNA: a key to phylogeny *FASEB J*. 1993; 7(1):113–23.
33. Rodicio MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(4): 238–45.
34. Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis* 2016; 24.doi:10.1111/odi12509.
35. Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics - a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp*. 2012; 2(3):1–12.
36. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA et al. Genome Sequencing in Open Microfabricated High Density Picoliter Reactors. *Nature* 2005; 437(7057): 376–80.

37. Perkel J. Making Contact with Sequencing's Fourth Generation. *BioTechniques* 2011; 50(2): 93–5.
38. Thompson JF, Steinmann KE. Single Molecule Sequencing with a HeliScope Genetic Analysis. *System Curr Protoc Mol Biol.* 2010; 7:10.
39. Korlach J, Bibillo A, Wegener J, Peluso P, Pham TT, Park I et al. Long processive enzymatic dna synthesis using 100% dye-labeled terminal phosphate-linked nucleotides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008; 27:1072–83.
40. Hargreaves AD, Mulley JF. Assessing the utility of the Oxford Nanopore MinION for snake venom gland cDNA sequencing. *Peer J* 2015; 24;3:e1441 DOI 10.7717/peerj.1441
41. Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol* 2011; 12:R60
42. Stein LD. The case for cloud computing in genome informatics. *Stein Genome Biology* 2010; 11: 207.
43. Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre y postnatal. *Diagn Prenat.* 2012; 23(2):56–66.
44. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Lozupone CA, Turnbaugh PJ et al. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 Suppl 1:4516–22.
45. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods.* 2010; 7(5): 335–6.
46. Blankenberg D, Hillman-Jackson J. Analysis of next-generation sequencing data using Galaxy. *Methods Mol Biol.* 2014; 1150:21–43.
47. Cole JR, Chai B, Farris RJ, Wang Q, Kulam SA, McGarrell DM et al. The Ribosomal Database Project (RDP-II): sequences and tools for high-throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Research* 2005; 33: D294–D296
48. Whittaker R. Evolution and measurement of species diversity. *Taxon* 1972; 21: 213–51.
49. Lozupone CA, Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32(4): 557–78.
50. Mark Welch JL, Rossetti BJ, Riekenb CW, Dewhirst E, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. 113(6): E791–800.
51. Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, 2000; 28(1): 27–30.

Revisión

Alberto Puertas-Prieto¹
Ana Lara-Oya²
Carmen Liébana Martos²
Javier Rodríguez-Granger²
Fernando Cobo²
Antonio Sampedro²
Anastasia Padilla³
José Gutiérrez-Fernández²
Sebastián Manzanares-Galán¹
Marina Cueto-López⁴
Manuel Rosa-Fraile⁵
José María Navarro-Mari²

Streptococcus agalactiae: prevención y desarrollo de vacunas

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

³Medicina de familia. UGC Purullena. Distrito sanitario Granada Nordeste, Granada

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

⁵Emerito del Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

Streptococcus agalactiae, estreptococo del grupo B (EGB), es la mayor causa de morbi-mortalidad entre los neonatos y un patógeno importante entre los pacientes adultos inmunodeprimidos. A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la infección neonatal, fruto de la implantación de las recomendaciones nacionales e internacionales que en las últimas dos décadas se han desarrollado para ello, aún quedan pendientes mejoras para el control definitivo de la enfermedad. En este sentido, la vacunación frente a EGB podría ser una medida eficaz para la prevención de la infección en aquellos casos donde la profilaxis intraparto no es útil y en pacientes adultos con factores de riesgo de desarrollar infección invasiva por EGB. Esta revisión resume los esfuerzos llevados a cabo para controlar esta infección y aporta información sobre el estado actual de las vacunas frente a EGB empleando diferentes estrategias en su diseño.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, embarazo, vacuna, conjugada, polisacárido.

Streptococcus agalactiae: prevention and vaccine development

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae, group B *Streptococcus* (SGB), is the most important cause of morbi-mortality among newborn population, and an important pathogen among immunosuppressed adult patients. Despite the advances in the treatment and prevention of neonatal infections as a consequence of im-

plementation of national and international recommendations for prevention of infection, there are still some improvements for the final control of the disease. In this sense, the vaccination against SGB could be an effective measure for the prevention of disease in those cases where intrapartum prophylaxis is not useful and in adult patients with risk factors for invasive infection due to SGB. This review summarizes the efforts made until now in order to establish the control of the infection, and brings some information on the current state-of-the art of vaccines against SGB, in which different strategies in their design have been used.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, pregnancy, vaccine, conjugated, polysaccharide

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Streptococcus agalactiae, también conocido como estreptococo grupo B (EGB), es una bacteria comensal que coloniza de manera asintomática el tracto gastrointestinal de hasta el 30% de los adultos sanos. No obstante puede comportarse como un patógeno, causando infecciones que pueden afectar a diferentes tipos de pacientes¹.

Fuera del embarazo puede causar infección grave en adultos, afectando en este caso con igual frecuencia a hombres y mujeres. En esta situación son especialmente susceptibles las personas inmunodeprimidas, con diabetes, cáncer, úlceras de decúbito, cirrosis, portadoras de catéter venoso central o mayores de 65 años¹. Esta forma de infección presenta una incidencia anual de 4 a 8 casos por 100.000 adultos, cifra que se incrementa hasta aproximadamente 30 casos por cada 100.000 personas mayores de 65 años, con una mortalidad mayor del 10%¹⁻³. La forma más común de presentación es la bacteriemia de origen desconocido, lo que supone el 30-40% de los casos, con una mortalidad del 20-60% y con menos frecuencia como infección de tejidos blandos, siendo en este caso la celulitis la manifestación más habitual, otras localizaciones frecuentes son piel o articulaciones, tracto respiratorio o vías genitourinarias⁴.

Correspondencia:
Javier Rodríguez Granger
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas s/n C.P 18014 Granada
Tfno: 958 020 364
E-mail: javierm.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

En las mujeres embarazadas y durante el postparto puede producir infección de vías urinarias, endometritis, corioamnionitis y bacteriemia¹. Con respecto a las infecciones de vías urinarias, el EGB es una causa frecuente de bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis durante el embarazo; la bacteriuria asintomática se asocia a una abundante colonización genital, lo que aumenta el riesgo de corioamnionitis y endometritis. Por otra parte la infección sistémica por este microorganismo se relaciona con pérdidas gestacionales y prematuridad⁵ y se presenta en 0,12 casos por cada 1.000 nacidos vivos⁶.

A pesar de la importancia creciente de la enfermedad invasiva por EGB en adultos, este patógeno es mucho más prevalente como causa de enfermedad neonatal. Su reconocimiento como una causa importante de infección neonatal ocurrió en Estados Unidos en los años setenta⁷.

La enfermedad neonatal causada por EGB puede presentarse de dos formas denominándose como Enfermedad Neonatal de Comienzo Precoz (ENCP) a aquella que afecta a los recién nacidos durante los primeros seis días de vida o puede comenzar después del sexto día de vida y hasta el día 90 reconociéndose en este caso como Enfermedad Neonatal de Comienzo Tardío (ENCT)⁸.

La ENCP resulta habitualmente de la transmisión desde la madre colonizada, ocurriendo durante el periodo intraparto, bien en el periodo intrauterino tras la rotura de las membranas ovulares o durante el paso del feto a través del canal del parto. El factor de riesgo más importante para la ENCP es la colonización genitourinaria o gastrointestinal por dicha bacteria. Se conocen tasas de colonización por EGB en mujeres embarazadas en países europeos entorno al 4-36%, siendo la cifra más habitual superior al 20%^{9,10}. La transmisión vertical de la madre al recién nacido ocurre en el parto en aproximadamente el 50% de los neonatos de madres colonizadas con EGB^{1,8} siendo la transmisión más frecuente en gestantes con alto grado de colonización por EGB durante el embarazo ($>10^5$ ufc/mL). En ausencia de estrategias preventivas, entre el 1-2 % de los neonatos de madres colonizadas pueden desarrollar ENCP⁸.

La incidencia de esta forma de la enfermedad ha disminuido en EEUU desde 1,8 casos por 1.000 recién nacidos vivos en los años 90 hasta 0,25 por 1.000 nacidos vivos en 2013¹¹. En España la incidencia descendió desde 2,4 por 1.000 nacidos vivos en 1996 hasta 0,33 en 2008¹², siendo este comportamiento atribuido a la implementación del cribado universal para EGB en la embarazada y a la difusión de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI)¹³.

La manifestación más frecuente de la ENCP es la bacteriemia sin foco conocido (80-85% de los casos); la neumonía o meningitis son menos frecuentes, aunque esta última presenta una alta capacidad de producir secuelas neurológicas a largo plazo. Los signos clínicos de la enfermedad se manifiestan en más del 90% de las ocasiones en las primeras 24 horas de vida⁶. En cuanto a las tasas de mortalidad debidas a esta enfermedad, han descendido desde el 20-50% al 5-10%, como consecuencia de la mejora en el tratamiento y manejo^{1,10,15} oscilando actualmente desde el 2-3% para recién nacidos a

término sin meningitis, hasta el 20% en neonatos pretérmino⁶.

La ENCT es el resultado de la transmisión del EGB al neonato después del parto, bien desde la madre o desde otras fuentes, habiéndose implicado fuentes nosocomiales, leche materna o cuidadores⁷. Entre los factores de riesgo para esta forma de la enfermedad, destaca la prematuridad, con una relación más estrecha que para la forma precoz. Este incremento de riesgo podría ser causado por una disminución de la transferencia transplacentaria de anticuerpos¹⁶. La ENCT es menos frecuente que la ENCP, con una incidencia de 0,3-0,4 casos/1.000 nacidos vivos desde los años 90, habiendo disminuido su frecuencia en los informes más recientes, hasta 0,27 casos por 1.000 nacidos vivos en 2013 en EEUU^{7,11}. La ENCT, se manifiesta comúnmente con bacteriemia sin foco, en aproximadamente el 60% de los casos, aunque puede presentarse con frecuencia como meningitis, 25-30% de los casos, o bien infección focal. La mortalidad de la forma tardía oscila entre el 1-2% en neonatos a término al 5-6% en los pretérmino⁶. A diferencia de la forma precoz, la ENCT no se puede prevenir mediante la PAI.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

En cuanto a las estrategias preventivas para la infección por EGB, actualmente se pueden plantear varias vías: profilaxis intraparto en todas las gestantes con factores de riesgo o cribado universal con profilaxis intraparto en los casos de cribado positivo para EGB. Estas estrategias son de utilidad en la ENCP, pero no en las demás formas de enfermedad por EGB.

La estrategia actual de prevención de la ENCP utilizando antibióticos intraparto comienza en los años 80^{17,19} cuando se demuestra que la administración de ampicilina o penicilina intravenosa durante el parto a las gestantes colonizadas por EGB, evita la transmisión vertical de la bacteria, previniendo la aparición de ENCP. La eficacia de la PAI está en torno al 80%²⁰, sin embargo esta estrategia preventiva no resulta de utilidad en la ENCT como se ha reseñado con anterioridad.

En relación a las estrategias para la prevención de ENCP, en 1992 la "American Academy of Pediatrics" promueve la PAI centrada en el cribado materno de la colonización por EGB, enfatizando en las gestantes con parto pretérmino o rotura prolongada de membranas²¹. En el mismo periodo de tiempo, el "American College of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG) promueve un enfoque basado en factores de riesgo, sin realizar cribado de colonización bacteriana²². En 1996 la AAP, el ACOG y los "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) publican el primer consenso para la prevención de la infección perinatal por EGB²³. En dicho documento se aceptaba tanto el enfoque basado en el cribado prenatal como el basado en factores de riesgo. No obstante en 2002 el estudio de Schrag et al mostró que el enfoque basado en el cribado prenatal fue un 50% más protector que el basado en los factores de riesgo, debido a que encontraba un 18% de gestantes colonizadas sin factores de riesgo y a la mejor implementación de la PAI en las gestantes con colonización documentada por EGB²⁴.

A la luz de estos resultados, en 2002 se publicó una nueva guía que posteriormente fue revisada en 2010 y que promovía el cribado universal antenatal para colonización por EGB, limitando el uso exclusivo de los factores de riesgo intraparto para los casos en los que el estado de portador es desconocido^{25,26}. A pesar de todo ello, y reconociendo el beneficio aportado por las mencionadas estrategias, existe todavía evidencia de que a pesar de su implementación, la ENCP se sigue produciendo y el descenso de su incidencia se ha estabilizado en los últimos años. También debe ser valorado el hecho de que una estrategia correcta de cribado y profilaxis intraparto conlleva una tasa de uso de antibióticos del 30% en todos los partos, lo que puede tener consecuencias derivadas sobre el posible incremento de resistencias bacterianas. Por otra parte, es frecuente que el protocolo de cribado no se pueda aplicar correctamente en partos prematuros y que el tratamiento no sea el más adecuado en gestantes alérgicas a la penicilina⁷. Por tanto podemos aceptar que el cribado universal aún presenta importantes limitaciones que en parte podrían ser solventadas con una vacuna. En este sentido, los campos en los que se puede alcanzar beneficio, es en aquellos donde la actual estrategia no tiene impacto, tal es el caso de la ENCT, el parto pretérmino, la muerte fetal y la infección en adultos. Aunque esta vacuna podría ser aplicada antes del embarazo o incluso a las adolescentes, habría que considerar la duración de la acción protectora, pues dada la precocidad de presentación de la infección neonatal por EGB la vacuna deberá ser aplicada a las madres gestantes²⁷.

VACUNACIÓN: ESTRATEGIAS VACUNALES

EGB forma parejas o cadenas cortas y muestra un antígeno común, que permite distinguirlo dentro de la clasificación de Lancefield, como grupo B. Produce beta-hemólisis, aunque un porcentaje pequeño de cepas no producen hemólisis^{28,29}. También se puede caracterizar en base a la producción de su polisacárido capsular (PC), el cual expresa en gran cantidad en superficie, en diez estructuras antigénicamente únicas y diferentes (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX)³⁰⁻³². La función de este polisacárido capsular es ayudar a evadir los mecanismos de defensa del hospedador interfiriendo en el aclaramiento fagocítico³³. Este PC consiste en varias unidades repetidas de monosacáridos como la glucosa, galactosa o n-acetilglucosamina unidos a ácido siálico³⁴.

Otro importante factor de virulencia es la producción de hemolisina, que está ligada a la producción de un pigmento característico³⁵⁻³⁸ que actúa formando poros en la célula hospedadora produciendo su lisis. Otros factores de virulencia son factores de adhesión y de evasión.

Dentro de estos serotipos de EGB, todos pueden causar enfermedad invasiva en niños y en adultos, pero cinco de ellos (Ia, II, III, IV, V) causan la mayoría de los episodios. Existen un porcentaje pequeño de cepas no tipables^{29,39}, conociéndose en la actualidad poco de la asociación de estas cepas con la enfermedad invasiva.

La estrategia de vacunación representaría la manera más segura de prevenir la enfermedad invasiva por EGB. Las vacunas disponibles deben de conferir protección e inducir la producción de anticuerpos funcionalmente activos, siendo principalmente representados por el polisacárido capsular y las proteínas de superficie para este fin, como dianas más importantes.

Durante el año 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó EGB como una prioridad en el desarrollo de una vacuna para inmunización maternal ya que la mayor parte de la carga de afectados por esta enfermedad se da en países con escasos recursos. A mediados del año 2016 tuvo lugar la primera reunión internacional de expertos en la que abordando la situación real del estado de las vacunas frente a EGB, con participantes de la industria farmacéutica, agencias de la salud y autoridades competentes⁴⁰.

VACUNAS POLISACARÍDICAS

En la década de los años 30, Rebecca Lancefield demostró que usando suero de conejo con anticuerpos policlonales específicos de PC, los ratones se podrían proteger frente a la infección por EGB^{41,42}.

Años más tarde, sobre la década de los años 70, Baker et al. demostraron que bajos niveles de anticuerpos maternos frente al PC serotipo III estaban relacionados con el hecho de padecer ENCP ó ENCT y además comprobaron que los anticuerpos maternos (IgG) que pasan a través de la placenta eran capaces de conferir protección a los neonatos frente a la infección por EGB⁴³, este fue el inicio para aumentar el interés del uso de PC como antígeno frente a vacunas de EGB.

Esta idea de protección a través del paso de los anticuerpos protectores por la placenta fue confirmada en estudios posteriores, concretamente frente a serotipo Ia y serotipo III^{44,45}. Hasta ese momento en humanos solamente se había ensayado con sujetos inmunizados con vacunas polisacarídicas.

En 1980 se realizó el primer ensayo clínico en voluntarios adultos sanos, incluyendo mujeres embarazadas, mediante la utilización de polisacáridos purificados de tipo Ia, II y III. En fase I, estos estudios demostraron, que estas vacunas eran seguras y bien toleradas, si bien era necesario mejorar la capacidad inmunógena de las mismas. El serotipo II mostró mayor inmunogenicidad frente a los otros dos serotipos ensayados. Estos últimos solo mostraban respuesta inmune en la mitad de los sujetos ensayados. Ni tan siquiera el efecto "booster" de una nueva dosis de vacuna resultó en un incremento de la respuesta inmune frente al antígeno vacunal, encontrándose mucha variabilidad entre los sujetos del estudio^{33,46}.

VACUNAS CONJUGADAS POLISACARÍDICAS-PROTEÍNA

Para incrementar el efecto inmunógeno de los polisacáridos se elaboraron vacunas polisacarídicas conjugadas con proteínas, siguiendo el ejemplo de otras vacunas como las de *Haemophilus*

influenzae b. La conjugación de proteínas altamente inmunógenas con los antígenos capsulares polisacáridicos inducen una respuesta inmunógena fuerte y duradera. Los epítomos de los carbohidratos son presentados a las células T que estimulan las células B para que se sometan a un cambio de clase y proliferen³³. Diversos estudios clínicos han avalado la seguridad y la inmunogenicidad de diferentes polisacáridos capsulares (Ia, Ib, II, III y V) conjugados con el toxoide tetánico⁴⁷. Se han ensayado combinaciones bivalentes con dos polisacáridos diferentes, no encontrándose diferencias entre las respuestas obtenidas en una formulación monovalente y bivalente⁴⁸. También se han ensayado conjugaciones con una proteína mutante de la toxina diftérica no toxica tanto en formulaciones monovalentes como trivalentes⁴⁹, sin encontrarse diferencias con respecto a la conjugación con toxoide tetánico. Otra posibilidad de conjugación es la ensayada con dos proteínas de superficie de EGB (C5a-peptidasa y proteína alpha C), que cumplen dos funciones, ya que son conjugantes y además inducen inmunogenicidad por sí mismas en animales^{50,51}. El principal problema de este enfoque radica en la diferente distribución de serotipos de EGB en las distintas localizaciones geográficas, la utilidad de estas vacunas podría ser diferente dependiendo del país en que se apliquen, por ejemplo, una vacuna adecuada para la población europea podría no ser adecuada para la población africana o asiática⁵². Además de la imposibilidad de formular una vacuna que contenga todos los serotipos capsulares y el hecho de que se detectan entre un 8 y un 14% de cepas denominadas no tipables, aunque no esté clara aún la relación entre estas cepas y su capacidad invasiva⁵³.

En el año 2016 fue publicado un ensayo clínico realizado en Bélgica y Canadá que incluía a 86 mujeres embarazadas que recibieron vacunas glicoconjugadas frente a serotipos Ia, Ib, y III evaluando la transferencia de anticuerpos en el momento de parto, a los 91 días postparto y en los neonatos a los 3 meses. Junto con otra determinación de anticuerpos a los 30 días de administración de la vacuna, encontrando que la vacuna fue bien tolerada sin efectos secundarios en las madres y en sus hijos, siendo inmunógena para los tres serotipos ensayados⁵⁴.

VACUNAS PROTEICAS

Utilizando la "vacunología inversa" es posible identificar antígenos proteicos que pueden ser inmunógenos y por tanto potenciales dianas de las vacunas⁵⁵. Mediante la aplicación de esta técnica se identificaron 4 antígenos potenciales entre las proteínas de superficie por su capacidad de obtener protección en modelos murinos, de forma que la combinación de estas proteínas en una vacuna multivalente puede conferir una protección independiente del serotipo⁵⁶. Estudios posteriores vieron que tres de estos antígenos eran componentes estructuras de los pili⁵⁷. Demostraron que en una extensa colección de aislados clínicos, todas las cepas de EGB portaban al menos una o dos *Pilus Islands*, en las que se agrupan los genes codificantes de los pili⁵⁸. De esta forma el desarrollo de una vacuna basada en los pili puede ser capaz de prevenir la enfermedad causada por cualquier cepa de EGB, cualquiera que sea su serotipo.

La subunidad mayor del pili 2a (BP-2a) es capaz de generar altos títulos de anticuerpos opsonizantes, sin embargo no puede ser introducida en la formulación de la vacuna por su gran variabilidad genética⁵⁸. Estudios posteriores han analizado la capacidad de diferentes dominios de BP-2a para generar protección frente a distintos variantes de pili⁵¹. El objetivo de una vacuna basada en los pili es generar una respuesta inmune que contrarreste el papel de los mismos en la adhesión y migración transepitelial de EGB. Diversos estudios realizados han mostrado que la combinación de tres componentes de los pili confiere protección frente al 94% de las cepas circulantes en EEUU e Italia⁵⁸.

POBLACIÓN DIANA: EMBARAZADAS, ADULTOS Y PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

En relación a la administración de vacunas en mujeres embarazadas ya se han constatado a lo largo del tiempo diferentes ejemplos del éxito de la protección en niños, como ejemplos podemos citar virus de la viruela, *Bordetella pertussis*, vacuna toxoide tetánico, y vacuna frente a virus influenza⁵³. En cuanto a EGB, en el primer estudio publicado empleando una vacuna conjugada frente al serotipo III en mujeres embarazadas, la inmunización fue bien tolerada, y la transferencia de anticuerpos maternos con títulos elevados fue confirmada, persistiendo hasta los dos meses de edad del recién nacido⁵⁹.

Actualmente un estudio en fase II financiado por Novartis Vaccines se encuentra en desarrollo evaluando la seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de una vacuna trivalente conjugada (CRM197), en madres y niños aplicándose a mujeres embarazadas sanas (18-40 años de edad y en la semana 24-35 de gestación) Clinical Trials gov identifier: NCT 01446289, siendo necesarios estudios adicionales para conocer la persistencia de inmunidad. En otro ensayo, se ha probado en no gestantes una vacuna (GBS-NN) desarrollada por MinervaX basada en una proteína creada por fusión de los dominios inmunogénicos de dos proteínas de superficie del EGB (Rib y AlphaC)⁶⁰. Pfizer esta también desarrollando otra vacuna basada en utilización de conjugados de CPS con CRM197 con un enfoque análogo al utilizado en el desarrollo de la vacuna antineumococo⁶¹. En cuanto al tiempo de aplicación de la vacuna el ideal sería la aplicación en el inicio del tercer trimestre de embarazo eliminando así el riesgo de los nacidos prematuramente. Otro enfoque vacunal sería la administración en edades adolescentes haciendo coincidir con otras vacunas como la del virus papiloma, sin embargo para esto son necesarios estudios para conocer la persistencia de la inmunidad a largo plazo⁵⁵.

La población adulta e inmunodeprimida podrían ser dos potenciales dianas frente a la vacunación frente a EGB. Hasta ahora solamente un ensayo clínico ha sido publicado en población adulta⁶², encontrando que la respuesta de anticuerpos frente a una vacuna polisacáridica conjugada tipo V no era estadísticamente diferente frente a población de 18-50 años ensayados. Por lo que se hacen necesarios más estudios en esta población y en población inmunodeprimida.

Actualmente el uso de vacunas frente a la enfermedad neonatal por EGB es complejo a causa de la dificultad de poder llevar a cabo ensayos clínicos de eficacia en humanos debido a la baja incidencia de esta enfermedad. Estudios como el publicado por Baker et al en 2014⁴⁵ muestran que en estas circunstancias la complejidad de los ensayos clínicos podría ser sustituida por la estrategia de establecer el nivel adecuado de anticuerpos frente a los serotipos más comunes en el suero materno, para calcular el riesgo relativo y absoluto asociado a padecer infección neonatal precoz a la hora de evaluar la implementación de una posible vacuna.

Las vacunas frente al EGB serán capaces de prevenir la ENCP, la ENCT y posiblemente la infección en adultos susceptibles y así mismo evitarán los problemas derivados de los aspectos organizativos y microbiológicos de la detección de la colonización por EGB en la embarazada y la utilización masiva de de PAI en las madres colonizadas. En conclusión, el desarrollo de vacunas eficaces para la prevención de la infección por EGB ha pasado de ser un atractivo proyecto a convertirse en realidad, y la finalización de los ensayos clínicos en curso puede dar lugar a la aprobación de una vacuna eficaz en un próximo futuro.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards MS, Baker CJ: *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In Mandell, Douglas and Bennett's. Principles & Practice of Infectious Diseases. Volume 2. 7th edition. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2010: Chapter 202.
2. Chen VL, Acvi FY, Kasper DL. A maternal Vaccine against Group B *Streptococcus*: Past, Present and Future. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 4:D13-9.
3. Smith EM, Khan MA, Reinold A, Watt JP. Group B *streptococcus* infections of soft tissue and bone in California adults, 1995-2012. *Epidemiol Infect* 2015; 143:3343-50.
4. Farley MM, Harvey RC, Stull T, David J, Schuchat A, Wenger JD, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1807-11.
5. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B *Streptococcus* and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958-67.
6. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petis S. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299:2056-65.
7. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: Experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 2013;31 Suppl 4:D20-6.
8. Edwards MS, Nizet V. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia; Elsevier; 2011. p.419-69.
9. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R: Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87:260-271.
10. Stupak A, Kwaśniewska A, Semczuk M, Zdzienicka G, Malm A. The colonization of women genital tract by *Streptococcus agalactiae*. *Archives of Perinatal Medicine* 2010, 16:48-50.
11. Report: Group B *Streptococcus*, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs13.html>.
12. Rodriguez-granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European Project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2097-104
13. Eberly MD, Rajnik M. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:369-75.
15. Verani JR, Schrag SJ: Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010, 37: 375-392.
16. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer In healthy and pathological pregnancies. *Clin Devel Immunol*. 2012;2012:ID 986546.
17. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal Group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:583-587.
18. Garland SM, Fliegner JR. Group B *Streptococcus* (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:119-22.
19. Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986, 314:1665-1669.
20. Vergnano S, Embleton N, Collinson A, Menson E, Russell AB, Heath P: Missed opportunities for preventing GBS infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010, 95:F72-3.
21. American Academic of Pediatrics. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
22. Hankins GV, Chalas E. Group B streptococcal infections in pregnancy: ACOG's recommendations. *ACOG Newslett* 1993;37,1.
23. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1996; 45:1-24.
24. Schrag S, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al.

- A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.
25. CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002, 51:1-22.
 26. CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *MMWR* 2010, 59:1-32.
 27. Heath TH. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. 2016; 34:2876-9.
 28. Spellerberg B, Brand C. *Streptococcus*. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warrnrock DW, editors. *Manual of Clinical Microbiology* vol.1 10^a ed. Washington: ASM Press, 2011.p 331-49.
 29. Liébana Martos MC, Cabrera-Alvargonzalez, Rodríguez -Granger J, Miranda Casas C, Sampedro Martínez A, Gutiérrez Fernández J, Rosa Fraile M, Navarro -Marí JM. Serotipos y patrones de resistencia antibiótica en aislados beta-hemolíticos de *Streptococcus agalactiae* de madres colonizadas y recién nacidos con enfermedad invasiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(2):84-8.
 30. Kong F, Gowan S, Martin D, James G and Gilbert G. Serotype identification of group B streptococci by PCR and sequencing. *J Clin Microbiol* 2002; 40:216-26.
 31. Kong F, Ma L, and Gilbert G. Simultaneous detection and serotype identification of *Streptococcus agalactiae* using multiplex PCR and reverse line blot hybridization. *J Med Microbiol* 2005;54:1133-8.
 32. Sloved H, Kong F, Lambertsen L, Sauer S and Gilbert G. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2929-36.
 33. Avci F and Kasper D How bacterial carbohydrates influence the adaptative immune system. *Ann Rev Immunol* 2010; 28: 107-130.
 34. Paoletti LC, Kasper DL. Glycoconjugate vaccines to prevent group B streptococcal infections. *Expert Opin Biol Ther*. 2003; 3(6):975-84.
 35. Rajagopal L. Understanding the regulation of group B streptococcal virulence factors. *Future Microbiol*. 2009; 4:201-21.
 36. Spellerberg B, Martin S, Brandt C, Lutticken R. The *cyl* genes of *Streptococcus agalactiae* are involved in the production of pigment. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;188:125-8
 37. Hensler ME, Liu GY, Sobczak S, Benerischke K, Nizet V, Heldt GP. Virulence role of group B *Streptococcus* beta-hemolysin/cytolysin in a neonatal rabbit model of early-onset pulmonary infection. *J Infect Dis*. 2005; 191:287-91.
 38. Forquin MP, Tazi A, Rosa Fraile M, Poyart C, Trieu-Cout, Dramis S. The putative glycosyltransferase-encoding gene *cylJ* and the group B *Streptococcus* (GBS) specific gene *cylK* modulate hemolysin production and virulence of GBS. *Infect Immun* 2007; 75 :2063-6
 39. Skoff H, Farley M, Petit S, Craig A, Schaffner W, Gershman K. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults. *Clin Infect Dis* 2009; 49 :85-92
 40. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine* 2016.
 41. Lancefield R. Two serological types of group B hemolytic streptococci with related, but not identical, type-specific substances. *J Exp Med* 1938; 67: 25-40.
 42. Lancefield R and Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935; 61: 335-49.
 43. Baker C and Kasper D. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294: 753-56.
 44. Lin F, Philips J, Azimi P, Weisman L, Clark, Rhoads G et al. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B *Streptococcus* type Ia: a multicenter seroepidemiology study. *J Infect Dis* 2001; 184: 1022-8.
 45. Baker C, Carey V, Rench M, Edwards M, Hilier, Kasper D et al. Maternal antibody at delivery protects neonates from early onset group B streptococcal disease. *J Infect Dis*.2014; 209: 781-8.
 46. Baker C and Kasper D. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis* 1985; 7 : 458-67.
 47. Mellin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1294-1303
 48. Baker C, Rench M, and McInnes. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 21:3468-3472.
 49. Baker C, Paoletti L, Rench M, Guttormsen H, Edwards M and Kasper D. Immune response of healthy women to 2 different group B streptococcal type V capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2004 189:1103-12.
 50. Gravekamp C, Kasper D, Paoletti L, and Madoff L. Alpha C protein as a carrier for type III capsular polysaccharide and as a protective protein in group B streptococcal vaccines. *Infect Immun* 1999; 67:2461-96.
 51. Cheng Q, Debol S, Lam H, Eby R, Edwards L, Matsuka Y. Immunization with C5a peptidase or peptidase-type III polysaccharide conjugate vaccines enhances clearance of group B *Streptococci* from lungs of infected mice. *Infect Immun* 2002;70:6409-15.
 52. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:932-42.
 53. Nuccitelli, A., Cozzi, R, Gourlay, L, Donnarumma, D., Necchi F., Norais N. et al.) Structure-based approach to rationally design a chimeric protein for an effective vaccine against group B *Streptococcus* infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:10278-83.
 54. Donders G, Halperin S, Devlieger R, Baker S, Forte P, Wittke F, Slobod K, Dull P. 2016. Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine. *Gynecol Obstet* 2016;127:2:213-9.
 55. Nuccitelli A, Rinaudo D, Maione D. Group B *Streptococcus* vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines* 2016; 3(3):76-90.
 56. Maione D, Margarit I, Rinaudi C, Massignani V, Mora M, Scarselli M. Identification of a universal Group B *Streptococcus* vaccine by multiple genome screen. *Science* 2005; 309:148-50.

57. Lauer P, Rinaudo C, Soriani M, Margarit I, Maione D, Rosini R et al. Genome analysis reveals pili in group B *Streptococcus*. *Science* 2005;309:105.
58. Margarit I, Rinaudo C, Galeotti C, Maione D, Ghezzi C, Buttazzoni E. Preventing bacterial infections with pilus –based vaccines: the group B *Streptococcus* paradigm. *J Infect Dis* 2009;199:108-115.
59. Baker C, Edwards. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Ach Dis Child* 2003;88:375-378.
60. MinervaX. Prevention of Group B Streptococcal infections in newborns represents a large unmet medical need. Disponible en <http://minervax.com/product/>. Consultado el 30 de marzo 2017.
61. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 27–28 April 2016. *Vaccine* 2016. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.029.
62. Palazzi D, Rench M, Edwards M, Baker C. Use of type V group streptococcal conjugate vaccine in adults 65–85 years old. *J Infect Dis.*2004; 190:558–64.

Juan Bautista Mollar-Maseres¹
Jesus María Aranz-Andrés²
José María Martín-Moreno³
Juan José Miralles-Bueno⁴
Juana Requena-Puche⁵
Héctor Rolando Martínez-Morel¹
María Mercedes Luján-Tolosa¹

Eventos adversos relacionados con la medicación en los hospitales de la Comunidad Valenciana. Estudio EPIDEA 2005-2013

¹Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

³Hospital Clínico Universitario. Valencia.

⁴Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant. Alicante

⁵Hospital Universitario de Elda. Alicante.

RESUMEN

Introducción. Determinar la prevalencia de eventos adversos relacionados con la medicación (EAM) en los hospitales de la Comunidad Valenciana en el periodo de estudio 2005-2013. Conocer los factores de riesgo asociados, su análisis e impacto.

Material y métodos. El trabajo está basado en los datos y metodología del Estudio de Prevalencia de Eventos Adversos en los hospitales de la Comunidad Valenciana (EPIDEA), desde 2005 hasta 2013. Se analizaron los EAM producidos en cada año.

Resultados. Se identificaron 344 EAM que ocurrieron a 337 pacientes, entre 35.103 pacientes estudiados, lo cual constituye una prevalencia de EAM de 0,96% (IC95% 0,89-1,07). Los factores de riesgo intrínseco para EAM más prevalentes fueron hipertensión, diabetes y neoplasia. Los factores de riesgo extrínseco más prevalentes fueron catéter venoso periférico, sonda urinaria cerrada y catéter venoso central. Los grupos terapéuticos más implicados fueron antibióticos sistémicos, fármacos cardiovasculares, y antineoplásicos. El 61,17% de los EAM fue clasificado como moderado, un 27,18% como leve y un 11,65 % como grave. El 33,99% de los EAM prolongaron la estancia del paciente y un 39,90% fueron causa de reingreso del paciente. Globalmente, el 58,5% de los EAM fueron evitables. Según gravedad, fueron evitables el 46,3% de los EAM leves, el 60,3% de los EAM moderados, y el 75% de los EAM graves ($p=0.013$).

Conclusiones. La prevalencia de pacientes con EAM en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2005-2013 fue de 0,96%. Más de la mitad de EAM fueron evitables, observándose una relación directa significativa entre la evitabilidad de los EAM con la gravedad de los mismos.

Palabras Clave: evento adverso, medicamento, evitabilidad, EPIDEA, factor riesgo

Correspondencia:

Juan Bautista Mollar Maseres

Servicio de Medicina Preventiva. Pasillo E-F, planta 7. Hospital Universitario Politècnico La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106, 46026 Valencia. España.

Tfno: (+34) 961 244772

Fax: (+34) 961 246219

E-mail: mollar_jua@gva.es

Adverse events related to medication in hospitals from the Valencian Community. EPIDEA Study 2005-2013

ABSTRACT

Introduction. To determine the prevalence of Adverse Events related to Medication (AEM) in hospitals of the Valencian Community in the 2005-2013 study period, and to describe the associated risk factors and their impact.

Material and methods. This study is based on data and methodology of the Study of Prevalence of Adverse Events in hospitals (EPIDEA), since its inception in 2005 until 2013. AEM produced in each year were analyzed.

Results. We identified 344 AEM that occurred in 337 patients, among 35,103 patients studied, giving a prevalence of patients with AEM of 0.96% (IC95% 0.89-1.07). The most prevalent intrinsic risk factors for AEM were hypertension, diabetes and cancer. The most prevalent extrinsic risk factors were peripheral venous catheter, urinary catheter and central venous catheter. Therapeutic groups most frequently involved were systemic antibiotics, cardiovascular drugs and antineoplastics. The 61.17% of AEM was classified as moderate, followed by 27.18% as mild and 11.65% as severe. The 33.99% of EAM caused increase of the patient's stay and 39.90% of EAM caused the re-entry of patient. The 58.5% of AEM were avoidable. Mild AEM were avoidable in 46.3%, moderate AEM were avoidable in 60.3% and severe AEM were in 75% ($p = 0.013$).

Conclusions. The prevalence of patients with AEM in hospitals of the Community of Valencia for the period 2005-2013 was 0.96%. More than half of AEM were preventable, and preventability increases significantly with the severity of the event.

Palabras Clave: evento adverso, medicamento, evitabilidad, EPIDEA, factor riesgo

INTRODUCCIÓN

La morbilidad asociada a la atención sanitaria en general y al uso de los medicamentos en particular, constituye un grave problema de salud pública que ocasiona una gran demanda asistencial y genera costes sanitarios importantes, siendo una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados¹.

Es importante tener presente, que la asistencia sanitaria en sí puede conllevar una serie de complicaciones derivadas de la propia asistencia por parte de los profesionales sanitarios, errores de diagnósticos, infecciones nosocomiales y eventos adversos relacionados con la medicación (EAM). Estas complicaciones, sería interesante y conveniente identificarlas y evaluarlas para así poder mejorar esta asistencia que se ofrece a los pacientes.

La preocupación por los problemas asociados al uso de medicamentos no es un tema reciente. Los primeros trabajos donde se pone de manifiesto la conciencia de la existencia de problemas relacionados con el uso de los medicamentos surgen a mediados del siglo pasado. Schimmel² en 1964 publica el impactante dato de que un 20% de los pacientes hospitalizados sufren alguna iatrogenia, tratándose de un evento grave en la quinta parte de los casos. Posteriormente, Steel et al³ en 1981 publica que hasta un 36% de los ingresos se relacionan con los medicamentos y que la cuarta parte de ellos son graves siendo la principal causa en ambos estudios el error en la medicación. En ese mismo año, Bergman y Wiholm⁴ establecen una relación causal entre los problemas derivados del uso de los medicamentos y el ingreso hospitalario. En 1990, Strand et al⁵ son los primeros en utilizar el concepto "Drug-related problems", que en España fue traducido como "Problemas Relacionados con Medicamentos" o PRM, definiéndolos como "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente".

Diferentes trabajos, incluidos los realizados por el Institute for Safe Medication Practices (ISMP), analizan los elementos clave en la producción de EAM⁶. Se han identificado diferentes factores que influyen en la aparición de EAM, como la complejidad de los tratamientos farmacológicos, la polimedición, la falta de incorporación de tecnologías de la información o la segmentación y falta de comunicación entre niveles asistenciales⁷.

En 2013 la Agency for Healthcare Research and Quality publicó un informe sobre la evidencia de las prácticas seguras aplicadas hasta ese momento, valorando la efectividad, el coste y las dificultades de su implantación⁸. De las prácticas elegidas, cuatro hacen referencia al área de la medicación.

Es importante recalcar que los problemas relacionados con la medicación generan un elevado coste de recursos sanitarios y sociales, ya que condicionan no sólo el aumento de la estancia hospitalaria sino también de los costes directos e indirectos asociados. Así, el coste anual de morbimortalidad asociado a los medicamentos en EEUU ha sido estimado en más de 136.000 millones de dólares⁹. En España, se ha

estimado que el coste anual asociado a los eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos podría estar en torno a los 15 millones de euros¹⁰.

Los objetivos de este trabajo fueron: determinar la prevalencia de los EAM en los hospitales de la Comunidad Valenciana, los factores de riesgo asociados, el impacto sobre el paciente, los fármacos y los servicios más frecuentemente implicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es observacional transversal descriptivo con componentes analíticos. El periodo de estudio abarca desde la creación del estudio EPIDEA en 2005 hasta los últimos datos disponibles de 2013. El estudio ha sido realizado en los hospitales de la Comunidad Valenciana y han participado tanto hospitales públicos como hospitales de gestión privada, categorizados según tamaño en grande (≥ 500 camas), mediano (200 – 499 camas) o pequeño (< 200 camas). La población total a estudio está compuesta por pacientes con EAM, cuya hospitalización coincidiera con el periodo de estudio, con estancia de más de 24 horas y que tuvieran historia clínica localizada. La instrumentalización del estudio se apoyó en la Guía para el cribado de Eventos Adversos (EA) adaptada del estudio de Harvard¹¹, y en el Cuestionario modular MRF2 para la caracterización del evento adverso adaptado del estudio de Harvard. Para valorar la evidencia de que el EA se podría haber evitado se utilizó una escala hexavalente: 1, ausencia de evidencia de posibilidad de prevención; 2, mínima posibilidad de prevención; 3, ligera posibilidad de prevención; 4, moderada posibilidad de prevención; 5, elevada posibilidad de prevención; 6, total evidencia de posibilidad de prevención.

El estudio abarca un día de hospitalización, de forma análoga al Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE).

Tras la primera selección quedaron 442 pacientes, 105 de los cuales no pudieron ser clasificados, de manera que finalmente el número fue de 337 pacientes, en los que se produjeron 344 EAM (figura 1). Una vez depurada la base de datos, se exportaron los datos al programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences para Windows versión 15 Chicago, SP Illinois, USA) con el que se realizó el análisis estadístico.

RESULTADOS

Los 337 pacientes suponen un 0,96% de la población de estudio, es decir, la prevalencia de pacientes con EAM en los hospitales de la Comunidad Valenciana fue del 0,96% (IC95% 0,89-1,07), lo que supone un 16,27% del total de pacientes con EA en general.

El 43,3% de los pacientes del estudio fueron mujeres frente al 56,7% hombres. La edad media fue de 66,49 (DT: 19,11) y mediana de 70,8 (Al: 23), en las mujeres la edad media fue de 67,84 (DT: 19,87) y mediana de 73,4 (Al: 23) frente a los 65,47

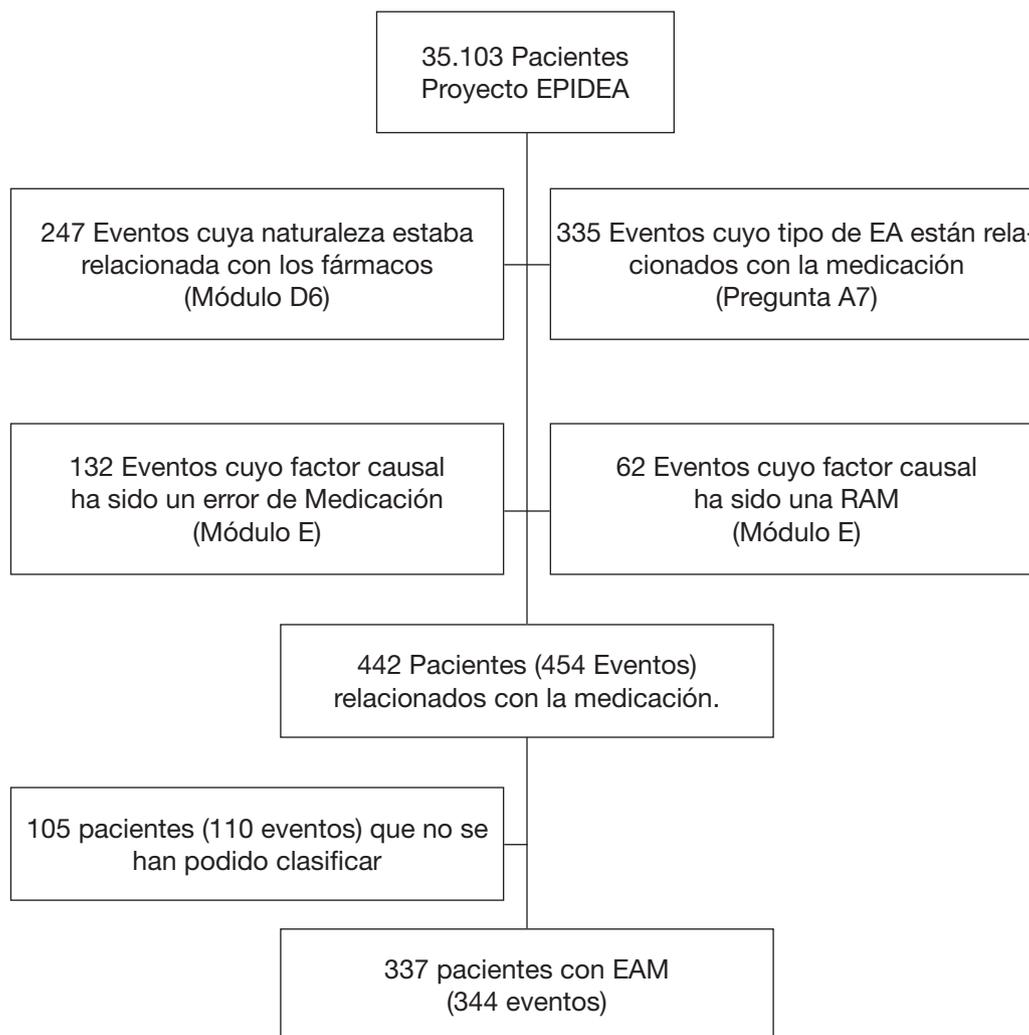


Figura 1 Cribado de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos

EAM: eventos adversos relacionados con la medicación; RAM: reacción alérgica a medicamento

(DT: 18,50) y mediana de 69,0 (AI: 21) en los hombres. Los EAM aumentaron con la edad, de hecho más del 55% de los EAM se produjeron en mayores de 65 años. No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo ($p=0,875$) ni en la edad ($p=0,063$) en los 9 años analizados.

En cuanto a los factores de riesgo, un total de 283 pacientes (84%) presentaron algún factor de riesgo intrínseco (FRI) o comorbilidades. La media de FRI fue de 1,9 (DT: 1,1), con una mediana de 2 (AI: 2). Los FRI más prevalentes fueron hipertensión (43%), diabetes (26,7%) y neoplasia (26,4%).

En la figura 2 se describe la distribución de pacientes según número de FRI. No se encontraron diferencias en la distribución de esta variable a lo largo de los años del estudio. Un total de 286 pacientes (84,9%) presentaron algún factor de riesgo extrínseco (FRE) o instrumentación. La media de FRE fue

de 1,35 (DT 0,9), con una mediana de 1 (AI: 1). Los FRE más prevalentes fueron el catéter venoso periférico (71,5%), la sonda urinaria cerrada (19,3%) y el catéter venoso central (11,6%). El 15,1% de los pacientes no portaban ningún dispositivo invasivo. El 46,3% de los pacientes presentaban un FRE, el 26,4% dos y el 12,2% tenía tres o más factores de riesgo extrínseco.

El promedio de hospitales participantes por año fue de 18, aportando una media de 3.900 pacientes al año. Según el tamaño de hospital, el 39,3% de casos provenía de hospitales grandes, 50,4% de medianos y el 10,2% de hospitales pequeños. Haciendo una aproximación, la participación por tipos de hospital cada año fue de 3 hospitales grandes, 10 medianos y 5 pequeños. El 50% de los pacientes lo aportan los servicios médicos y el 30% los servicios quirúrgicos (figura 3) seguido por Obstetricia, Pediatría y UCI.

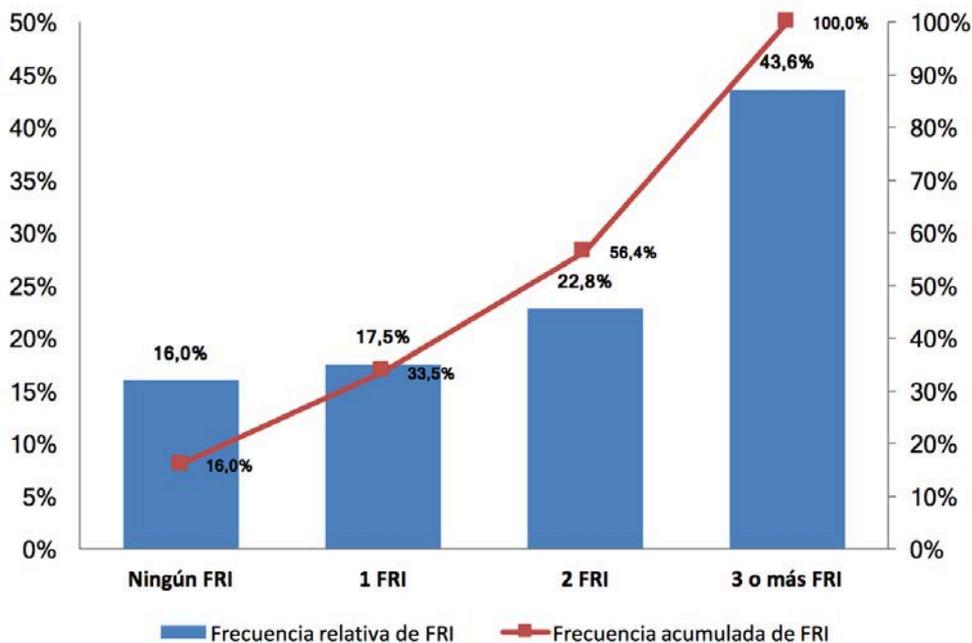


Figura 2 Distribución del número de factores de riesgo intrínseco (FRI).

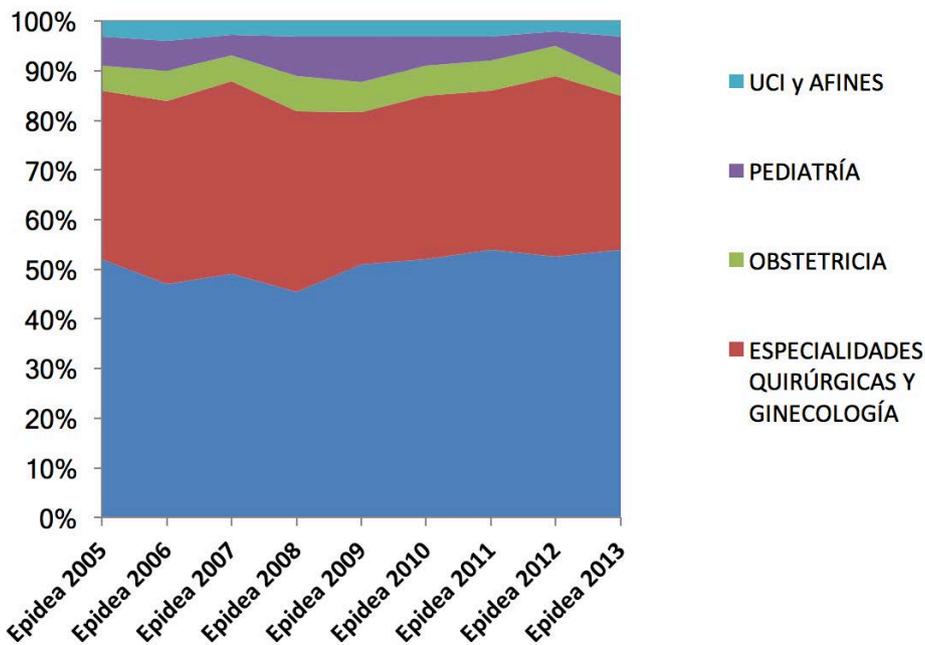


Figura 3 Distribución de casos de eventos adversos relacionados con la medicación según servicios.

Dentro de estos hospitales de estudio los principales órganos afectados por los EAM (figura 4) fueron: aparato digestivo 92% (fundamentalmente por sangrados y manifestaciones digestivas de las reacciones adversas a medicamentos

(RAM), piel y anejos 40% (sobre todo por manifestaciones dermatológicas de las RAM), y sistema nervioso 38% (debido sobre todo a manifestaciones de los neurolépticos y antiepilépticos).

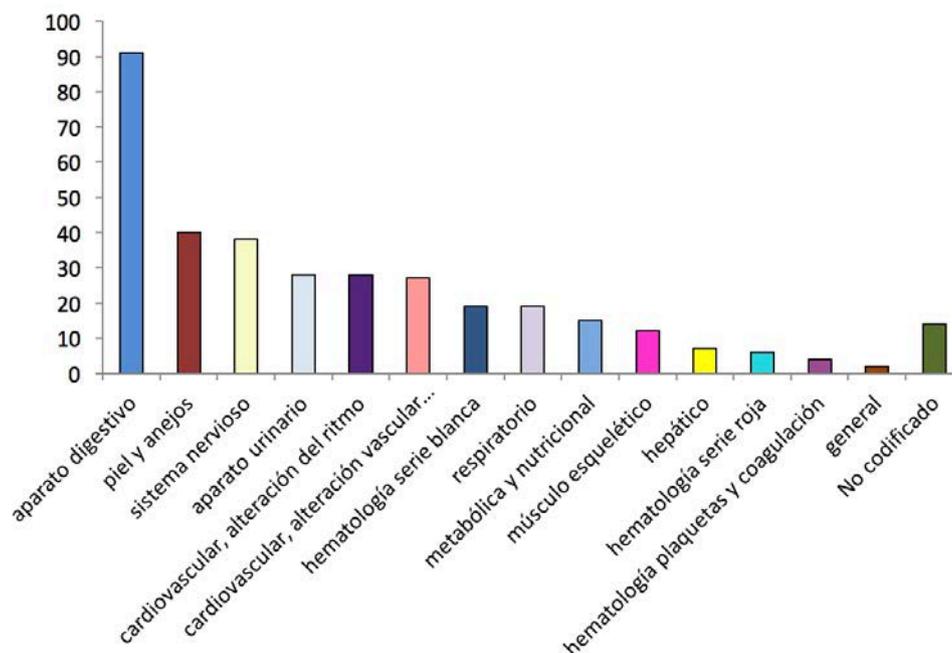


Figura 4 Grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en eventos adversos relacionados con la medicación.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en los EAM fueron: terapia infecciosa de uso sistémico (antibióticos) debido a su gran uso entre los que destacaron las quinolonas y especialmente levofloxacino, seguido de fármacos que ejercen su acción en el aparato cardiovascular, (destacando entre ellos los inotrópicos) y los antineoplásicos. Los fármacos de alto riesgo que más EAM causaron fueron los citostáticos seguidos del acenocumarol y los agentes inotrópicos, y en cuarto lugar las heparinas de bajo peso molecular. Los fármacos de alto riesgo supusieron un 41,65% del total de EAM. La distribución de los EAM según su mecanismo de producción fue del 90,3% por acción y del 9,7% por omisión de un fármaco, especialmente por ausencia de quimioprofilaxis antitrombótica y quirúrgica.

La distribución de los EAM según el concepto de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) fue: PRM de seguridad 78,5% sobre todo por seguridad cuantitativa, es decir por problemas relacionados con la dosis, seguido de los PRM de necesidad 13,9%, que incluye dos categorías: fármacos que el paciente toma y no necesita, y fármacos que el paciente necesita pero no toma.

En relación con el proceso asistencial donde ocurrió el EAM, el 41,43% se produjo en la sala de hospitalización, seguido del 40% antes de la admisión.

Gravedad e impacto de los EAM relacionados con la medicación. El 61,17% de los EAM fue clasificado como moderado, seguido del 27,18% como leve y un 11,65% como grave. El 26,11% de los EAM no aumentó la estancia del

paciente, el 33,99% de los EAM causaron parte de la estancia del paciente y un 39,90% de los mismos causó el reingreso de paciente. La media de días adicionales originados por el EAM fue de 8,5 (DT: 21,2). Del total de EAM, en un 70% se precisó la realización de procedimientos adicionales (p. ej: pruebas de radiodiagnóstico) y en un 82,14% de tratamientos adicionales (p. ej: medicación, rehabilitación o cirugía).

El 58,5% de los EAM fueron evitables. La evitabilidad de los EAM se relacionó con su gravedad de forma dosis-respuesta, de tal forma que a medida que aumentaba la gravedad de los EA relacionados con la medicación, aumentaba la evitabilidad del mismo. Así pues, los EAM leves eran evitables en un 46,3%, los moderados lo eran en un 60,3% y un 75% los EAM graves ($p=0,013$).

DISCUSIÓN

En relación con el ya importante recorrido temporal del estudio EPIDEA, así como la amplia participación de los hospitales de la Comunidad Valenciana tanto públicos como de gestión privada, se puede considerar que la muestra es representativa de la sociedad valenciana.

En cuanto a la edad, hay diversidad de resultados según la bibliografía, algunos como Otero et al¹² no encuentran diferencias estadísticamente significativas, mientras que otros trabajos^{13,14} sí indican que a mayor edad mayor probabilidad de eventos, especialmente en mayores de 65 años.

Respecto a los factores de riesgo intrínseco, al tratarse de un estudio de ámbito hospitalario el porcentaje de

pacientes con factores de riesgo intrínseco (comorbilidades) es elevado, así el 83,9% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo intrínseco. Un resultado similar (83%) se obtiene al analizar la base de datos general del EPIDEA cuando ha sido positiva la guía de cribado (considerando todas las causas de EA). En relación a los factores de riesgo extrínseco, se constata que la instrumentación de los pacientes en el entorno hospitalario es cada vez mayor. Este hecho con seguridad influye en diversos tipos de eventos adversos por ejemplo los quirúrgicos, y en menor medida en los eventos adversos relacionados con la medicación. Cuando el error de medicación está relacionado con la vía de administración como por ejemplo la vincristina intratecal, o si el evento está relacionado con las bombas de infusión o con la nutrición parenteral los EAM pueden tener una importante repercusión mediática.

El 84,9% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo extrínseco, Un resultado similar (82,8%) se obtiene cuando se analiza la base de datos general del EPIDEA, después de ser positiva la guía de cribado (para cualquier tipo de evento adverso). Este dato tiene en cuenta la presencia de catéter venoso periférico, ya que cuando excluimos este factor de riesgo extrínseco el dato disminuye a un 46,5%. Estos datos ponen de manifiesto la concordancia y la buena sensibilidad de la guía de cribado del estudio EPIDEA tanto para los factores de riesgo intrínsecos como extrínsecos. Es importante resaltar que si bien los factores de riesgo extrínseco en general están asociados con la infección asociada a los cuidados, nuestros resultados destacan que además, la terapia inmunosupresora está también relacionada muy directamente con los EAM.

En cuanto al tamaño de hospital, los datos indican que los hospitales pequeños tienen porcentualmente menos EAM. Los hospitales medianos fueron los que más eventos adversos relacionados con la medicación presentaron, moviéndose en rangos entre el 40 y el 75% (del total de EAM), frente a los hospitales grandes que se movieron en un rango entre el 15 y el 45%. Este dato llama la atención y puede hacer pensar que los hospitales grandes presentan Servicios de Farmacia Hospitalaria más potentes y desarrollados, que minimizan los EAM.

Respecto a los EAM en función de los servicios categorizados, se observa un patrón en las proporciones prácticamente constante todos los años: 70% para las especialidades médicas, 20% para las especialidades quirúrgicas (incluido Ginecología), y un 5% para las unidades de críticos. El mayor porcentaje en las especialidades médicas es lo esperable, ya que el número de medicamentos utilizados en ellas es mucho mayor. El porcentaje de EAM en las especialidades quirúrgicas (20%) no deja de ser digno de mención, y debería tenerse en cuenta a la hora de implementar medidas preventivas. Por último, si bien el porcentaje de EAM de las unidades de críticos es bajo, debido a las características de los pacientes y dosificación de los medicamentos, no debe ser subestimado, ya que los EAM implican en estos pacientes

una gravedad considerable.

Los órganos afectados más frecuentemente relacionados con EAM fueron: el aparato digestivo, piel y anejos y sistema nervioso. La piel y anejos fue muy frecuente debido a las RAM que solo presentaron toxicodermias. Por otra parte, el hecho de que un gran porcentaje de los medicamentos se administren por vía oral condiciona la alta tasa de eventos en aparato digestivo, así como también la inespecificidad de la sintomatología digestiva. Es importante comentar la posible confusión de causa y efecto cuando hablamos de eventos adversos relacionados con la medicación, ya que el medicamento puede estar pautado para su acción en un determinado órgano y la sintomatología del evento adverso expresarse en un órgano completamente diferente.

Cuando nos centramos en el análisis de los fármacos de alto riesgo, vemos que causaron el 41,6% de todos los EAM. Este dato es muy relevante porque centrarse en los medicamentos de alto riesgo, que es un listado muy corto de grupos de medicamentos, es muy rentable a la hora de establecer actuaciones en la prevención de EAM, y por tanto, debería estar entre las estrategias de todos los hospitales. De los fármacos de alto riesgo implicados en los EAM los más frecuentes fueron los citostáticos, seguidos del acenocumarol (anticoagulantes orales). Resulta interesante el dato de los anticoagulantes orales, debido a que existen programas y unidades específicas para el control de dichos medicamentos, tanto a nivel hospitalario (unidades de hemostasia) como en el ámbito de atención primaria (enfermería de seguimiento de Sintrom®). En tercer lugar se encuentran los agentes inotrópicos, fundamentalmente representados por la Digital, a pesar de ser un fármaco utilizado durante décadas y con un estudio específico en los planes de formación.

Si se contemplan los EAM según se produjeron por un mecanismo de acción u omisión, se ve que la mayoría fue por acción 90,3%, dato concordante con la literatura¹⁵ y esperable debido a que los EAM por omisión son mucho más difícilmente detectables, salvo que la medicación sea trascendental para el enfermo. Los EAM ocasionados por omisión suelen tener consecuencias legales serias, ya que los jueces suelen condenar cuando no se realizó algo que debiera haberse hecho. Estudios prospectivos encontraron la tasa de EAM por omisión mayor, alrededor del 20%, y este dato es importante porque se trata de EAM prevenibles¹⁶.

Al analizar la causalidad de los EAM se observa que los procesos asistenciales en los que sucedieron fueron fundamentalmente en la sala de hospitalización el 41,4% y antes de la admisión el 40%. Este dato es relevante porque se podrían crear líneas de mejora, como el seguimiento de Atención Primaria, progresando para adecuar la conciliación de la medicación junto con la revisión potencialmente mejorable de la medicación desde este sector. Asimismo, también sería de interés llevar a cabo una coordinación entre niveles asistenciales en materia de farmacoterapia.

Ambos son expresión de la complejidad del ensamblaje

de los diferentes elementos del sistema sanitario pero con un peso muy importante para la prevención. Centrar los esfuerzos en estos dos puntos alcanzaría a más del 80% de los EAM.

Si tenemos en cuenta el impacto en los pacientes de los eventos adversos relacionados con la medicación, los principales resultados muestran que el 71,5% de los eventos adversos relacionados con la medicación fueron moderados o graves, siendo el 60% moderados, los cuales implican aumento de la estancia o necesidad de pruebas diagnósticas y tratamientos adicionales. Por su parte el 32,9% de los EAM causó parte de la estancia y un 38,6% de los EAM causó reingreso. En la parte de los tratamientos el 82,1% de los EAM necesitó tratamiento adicional y un 75% necesitó pruebas diagnósticas adicionales.

Según algunos autores, el análisis retrospectivo tiende a infravalorar el número de EAM menos graves, que en muchas ocasiones no se detallan en la historia clínica. Es importante recalcar que el estudio abarca solo un día de hospitalización con lo cual reduce mucho las posibilidades de detección de la exposición del fármaco al paciente.

En cuanto a la evitabilidad de los EAM, los errores no evitables solo tienen dos orígenes: Por un lado temas estructurales que van más allá incluso de los gestores, por otro, problemas de índole estrictamente asistencial, que actualmente no tienen solución con los niveles de evidencia disponibles sobre el tema. El 58,5% de los EA relacionados con la medicación fueron evitables.

Este dato de evitabilidad se puede observar que es prácticamente idéntico al dato de evitabilidad del estudio EPIDEA general (considerando todas las causas de eventos adversos). Cuando este dato se categoriza desde la ausencia de la evitabilidad hasta la total evidencia de evitabilidad en una escala de 6 categorías, el 52,7% de los casos tuvieron una moderada o elevada evitabilidad. Al cruzar la gravedad del EA categorizado en leve, moderado, grave frente a la evitabilidad categorizada en forma dicotómica, si-no, destacamos que el 75% de los EA graves eran evitables, seguidos de un 60,3% de los moderados (que son los mayoritarios). Este dato deber hacer reflexionar acerca de centrar los esfuerzos en los EA moderados ya que su porcentaje de evitabilidad es muy importante y además son los más frecuentes.

Es importante aclarar que el análisis retrospectivo tiende a infraestimar el número de eventos menos graves, que en muchas ocasiones no se detallan en la historia clínica¹⁷.

Debido al proceso de selección de los registros por diferentes partes del modular MRF2 se ha sido muy sensible pero el porcentaje de pérdidas ha sido importante ya que se obtenía información muy limitada en muchos de los registros.

Además de las limitaciones propias de los estudios transversales, se debe resaltar la importancia de la calidad

de la información registrada en la historia clínica, ya que existe una gran dependencia para este tipo de estudios de la calidad de la información recogida en la historia clínica. Si bien la introducción progresiva de la historia clínica informatizada ha soslayado los problemas de legibilidad, muchas veces esta mejora viene de la mano de la brevedad, problema muy importante a la hora de revisar historias clínicas. En el estudio un 30% de los revisores consideraron que la información era poco o nada adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998;279(15):1200-5.
2. Schimmel EM. The hazards of hospitalization. *Annals of Internal Medicine* 1964; 60:100-10.
3. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 1981;304: 638-42.
4. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20(3):193-200.
5. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24(11):1093-7.
6. Best practices for Hospitals. Institute for Safe Medication Practices. [visitado el 13/01/2016] Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/BestPractices/TMSBP-for-Hospitals.pdf>
7. Coombes ID, Stowasser DA, Coombes JA, Mitchell C. Why do interns make prescribing errors? A qualitative study. *Med J Aust* 2008 Jan 21;188(2):89-94. Aranaz JM, Agra Y. La cultura de seguridad del paciente: del pasado al futuro en cuatro tiempos. *Med Clin (Barc)* 2010;135(Supl 1):1-2.
8. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). [Sede Web] U.S. Department of Health & Human Services [Visitado junio de 2014] Disponible en: <http://www.ahrq.gov/>.
9. Schneider P, Gift M, Lee Y, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52(21):2415-18.
10. Parody Rúa E, Segu Tolosa J. Cost-effectiveness and cost calculation in an intervention on medication-related problems in primary care. *Aten Primaria* 2005;35(9):472-7.
11. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I-II. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-84.
12. Otero MJ, Bajo BA, Maderuelo Fernández JA, Dominguez-Gil HA. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducido por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199(12):796-805.
13. Zargazadeh AH, Emami MH, Hosseini F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(5-6):494-98.

14. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-19.
15. Vazin A, Zamani Z, Hatam N. Frequency of medication errors in an emergency department of a large teaching hospital in southern Iran. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:179-84.
16. Sotoca-Momblona JM, Siso-Almirall A. Calidad de la especialidad farmacéutica como causa de problemas relacionados con los medicamentos. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(15):599.
17. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29(2):161-68.

Lucía López-Amor^{1,3}
 Lucía Viña^{1,3}
 Lorena Martín^{1,3}
 Clementina Calleja¹
 Raquel Rodríguez-García¹
 Iván Astola^{1,3}
 Lorena Forcelledo^{1,3}
 Laura Álvarez-García¹
 Carmen Díaz-Gómez¹
 Javier Fernández-Domínguez^{2,3}
 Fernando Vázquez^{2,3}
 Dolores Escudero^{1,3}
 Grupo de Investigación en Microbiología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

Complicaciones infecciosas relacionadas con el drenaje ventricular externo. Incidencia y factores de riesgo

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

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

³Grupo de Investigación en Microbiología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA).

RESUMEN

Introducción. Las complicaciones infecciosas relacionadas con el drenaje ventricular externo (CIRDVE) son un problema importante en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) neuroquirúrgicos. El objetivo del estudio es conocer la incidencia de CIRDVE y analizar los factores implicados.

Material y métodos. Estudio retrospectivo en una UCI polivalente de adultos de un hospital universitario de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes con drenaje ventricular externo (DVE) excepto aquellos diagnosticados de una infección del sistema nervioso central previa al implante.

Resultados. Se incluyeron 87 pacientes, 106 DVE. Diagnóstico previo más frecuente: hemorragia subaracnoidea (49,4%). Presentaron CIRDVE 31 pacientes con 32 DVE. La tasa de CIRDVE fue de 19,5 por mil días de catéter y de ventriculitis 14 por mil días de catéter. Presentaron CIRDVE el 31,6% de los pacientes y ventriculitis el 25,3%. Los pacientes con CIRDVE tuvieron más manipulaciones del DVE ($2,0 \pm 0,6$ vs. $3,3 \pm 1,0$ $p=0,02$), reposicionamiento ($0,1 \pm 0,1$ vs. $0,2 \pm 0,1$) y mayor estancia media en UCI y hospitalaria ($29,8 \pm 4,9$ vs. $49,8 \pm 5,2$, $p<0,01$ y $67,4 \pm 18,8$ vs. $108,9 \pm 30,2$, $p=0,02$ respectivamente). Los DVE con CIRDVE tuvieron mayor permanencia, tanto al diagnóstico como a la retirada ($12,6 \pm 2,1$ vs. $18,3 \pm 3,6$ y $12,6 \pm 2,1$ vs. $30,4 \pm 7,3$, $p<0,01$). No hubo diferencias en mortalidad.

Conclusiones. Uno de cada 3 pacientes presentó CIRDVE. Los factores relacionados fueron el número de manipulaciones, el reposicionamiento del DVE y el tiempo de permanencia. Los pacientes con CIRDVE tuvieron estancia media en UCI y hospitalaria más larga pero sin incremento en la mortalidad.

Palabras clave: Drenaje ventricular externo, ventriculitis, infección de sistema nervioso central, ventriculostomía, infección nosocomial

Infectious complications related to external ventricular shunt. Incidence and risk factors

ABSTRACT

Introduction. Infectious complications related to external ventricular shunt (ICREVS) are a main problem in neurocritical intensive care units (ICU). The aim of the review is to assess the incidence of ICREVS and to analyse factors involved.

Material and methods: Retrospective analysis, adult polyvalent ICU in a third level reference hospital. Patients carrying external ventricular shunt (DVE) were included. Those patients with central nervous system infection diagnosed prior DVE placement were excluded.

Results: 87 patients were included with 106 DVE. Most common admittance diagnosis was subarachnoid haemorrhage (49.4%). 31 patients with 32 DVE developed an ICREVS. Infection rate is 19.5 per 1000 days of shunt for ICREVS and 14 per 1000 days for ventriculitis. 31.6% of the patients developed ICREVS and 25.3% ventriculitis. Patients who developed ICREVS presented higher shunt manipulations (2.0 ± 0.6 vs. 3.26 ± 1.02 , $p=0.02$), shunt repositioning (0.1 ± 0.1 vs. 0.2 ± 0.1) and ICU and hospital stay (29.8 ± 4.9 vs. 49.8 ± 5.2 , $p<0.01$ and 67.4 ± 18.8 vs. 108.9 ± 30.2 , $p=0.02$). Those DVE with ICREVS were placed for longer not only at infection diagnosis but also at removal (12.6 ± 2.1 vs. 18.3 ± 3.6 and 12.6 ± 2.1 vs. 30.4 ± 7.3 days, $p<0.01$). No difference in mortality was found.

Conclusions. One out of three patients with a DVE develops an infection. The risk factors are the number of manipulations, repositioning and the permanency days. Patients with ICREVS had a longer ICU and hospital average stay without an increase in mortality.

Key words: External ventricular shunt, ventriculitis, central nervous system infection, ventriculostomy, nosocomial infection

Correspondencia:

Lucía López Amor

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Central de Asturias
 Avenida de Roma s/n 33011 Oviedo. Asturias (España).

Tfno: 985108000 Extensión 38408

E-mail: lucialopezamor@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Según datos del registro ENVIN-HELICS, en el año 2015 el 8,7% de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tuvieron una infección nosocomial y un 9,5% presentaron infección/colonización por microorganismos multirresistentes¹. En el ENVIN se documentan algunas infecciones como la neumonía relacionada con ventilación mecánica, infección urinaria por sondaje o bacteriemias secundarias y relacionadas con catéter^{1,2}, pero no se registran infecciones relacionadas con otros dispositivos como el drenaje ventricular externo (DVE), por lo que se desconoce cuál es la tasa de infección a nivel nacional.

La indicación más habitual del DVE es el drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el tratamiento de la hidrocefalia aguda secundaria a hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intraventricular/cerebral, infección de sistema nervioso central (SNC), o traumatismo craneoencefálico (TCE)³⁻⁶. Su inserción y manejo es una práctica rutinaria en las UCIs de referencia neuroquirúrgica y como todas las técnicas, tiene complicaciones. Las más frecuentes son la hemorragia en el trayecto del catéter, la malposición y la infección^{4,5,7}. La infección del DVE puede producirse durante la inserción del catéter o en su mantenimiento, bien por colonización por flora de la piel, infección del lecho quirúrgico o del LCR³. Aunque no existe uniformidad en los criterios diagnósticos⁴, las tasas de infección referidas en la literatura oscilan entre 6,3 y 32 por 1000 días de catéter⁸⁻¹⁰ y la incidencia entre el 0-32%^{5,7,8,11}, siendo los valores más frecuentes alrededor del 10%^{4,12,13}.

Los factores predisponentes para el desarrollo de una complicación infecciosa relacionada con el drenaje ventricular externo (CIRDVE) son múltiples: infección sistémica, craneotomía, fractura craneal, fistula de LCR, hemorragia subaracnoidea/intraventricular, días de catéter y manipulaciones del mismo^{7,11,12}. Las complicaciones infecciosas tienen una gran trascendencia ya que se asocian a un aumento de la morbi-mortalidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios^{14,15}.

El objetivo del presente estudio es conocer la incidencia de complicaciones infecciosas relacionadas con el DVE y analizar los factores relacionados con el desarrollo de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realiza en una UCI polivalente de adultos de un Hospital Universitario de tercer nivel, centro de referencia para Neurocirugía. Se trata de un análisis retrospectivo de todos los pacientes ingresados en UCI portadores de DVE durante los años 2012 y 2013. Se excluyeron del estudio los pacientes con infección del SNC previa a la inserción del DVE.

La inserción del catéter se realizó en quirófano según técnica habitual. El tipo de catéter utilizado (impregnado en antimicrobiano o no) y la tunelización del mismo dependieron del criterio del neurocirujano. Se realizó profilaxis antibiótica con una dosis de cefazolina 1 g intravenoso si el paciente no recibía tratamiento antibiótico por otro motivo. No se realiza-

ron recambios profilácticos del DVE y los controles analíticos y microbiológicos del LCR se realizaron a criterio del médico responsable. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

Criterios diagnósticos. Se utilizó la clasificación propuesta por Lozier et al.¹² que se muestra en la tabla 1, con una modificación respecto a los criterios originales, fusionando los términos "Infección relacionada con DVE" y "Ventriculitis". La diferencia entre estos dos conceptos es la existencia o no de signos clínicos de infección valorados por un deterioro neurológico. Se decidió agrupar ambos conceptos ya que en pacientes críticos, la sedación y patología de base pueden interferir en la exploración. Además, se incluyó como criterio diagnóstico el índice de celularidad propuesto por Pfausler et al.¹⁶.

Variables de estudio. Se registraron datos demográficos, días de ingreso, días de DVE, mortalidad en UCI e intrahospitalaria, profilaxis antibiótica, lugar de la cirugía (quirófano o UCI), número y tipo de manipulaciones previas al diagnóstico de CIRDVE y hasta la retirada del catéter, existencia de fuga pericatóter, tipo de CIRDVE y resultados microbiológicos. Se describió como manipulación toma de muestras, dosis de tratamiento intratecal o lavado del catéter.

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas en media e intervalo de confianza de 95%. Se consideró significativo un resultado con $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos se agruparon todos los diagnósticos incluidos como CIRDVE y se estudiaron respecto a pacientes y a drenajes ventriculares.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron en la UCI 1.997 pacientes, de los cuales 87 eran portadores de DVE y precisaron un total de 106 catéteres. La prevalencia de pacientes portadores de DVE fue de 4,4%, con una edad media de $60,0 \pm 2,7$ años (rango 33-84 años). Respecto al sexo, 47 pacientes (54%) fueron mujeres, y 40 (46%) varones. Los diagnósticos de ingreso en UCI se muestran en la tabla 2.

Complicaciones infecciosas. 31 pacientes presentaron CIRDVE, con afectación de 32 DVE. La tasa de CIRDVE fue de 19,5 por mil días de catéter. Si consideramos únicamente el diagnóstico de ventriculitis la tasa fue de 14 por mil días de catéter (tabla 3). Los resultados de todas las variables estudiadas por paciente se exponen en la tabla 4.

En el estudio por DVE, la permanencia media global de cada catéter fue de $15,5 \pm 2,2$ días. En el análisis comparativo, los DVE con complicaciones infecciosas tuvieron mayor permanencia. Esto se objetivó en los días de catéter acumulados hasta el diagnóstico de la CIRDVE, con $17,4 \pm 3,2$ días en los infectados frente a $11 \pm 1,7$ días en los no infectados ($p < 0,01$). También se hace evidente si se analiza el tiempo hasta la reti-

Tabla 1	Criterios diagnósticos de CIRDVE
Sin evidencia de complicación infecciosa	No existen datos clínicos, microbiológicos ni bioquímicos de infección
Contaminación	Un cultivo positivo en ausencia de otras anomalías en LCR
Colonización	Múltiples cultivos positivos con perfil bioquímico de LCR normal y ausencia de signos clínicos distintos de fiebre
Sospecha de infección	Hallazgos anormales en LCR (hipoglucorraquia, pleocitosis y/o hiperproteíorraquia, índice de celularidad elevado), y cultivo de LCR negativo
Ventriculitis	Hallazgos patológicos en bioquímica con o sin signos y síntomas clínicos acompañantes (deterioro neurológico sin otra causa, cefalea, signos meníngeos, fiebre) y cultivo de LCR positivo

CIRDVE: Complicaciones infecciosas relacionadas con drenaje ventricular externo.

LCR: Líquido cefalorraquídeo

rada del DVE, con $26 \pm 4,6$ días versus 11 ± 1 días ($p < 0,01$). El diagnóstico de CIRDVE se realizó como mediana en el día 13,5 de evolución (rango 6-45). Un 53% de los casos de CIRDVE se diagnosticaron entre los días 8 y 14 incluidos. Respecto al antecedente de otro DVE, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

El 98,1% de los DVE fueron implantados en quirófano. No se utilizó profilaxis antibiótica en la colocación de 21 DVE (19,8%), de los cuales se infectaron 5 (4,5%) sin objetivar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,1$). Cuando consideramos las CIRDVE relacionadas con el número de manipulaciones de cada DVE, los resultados tienen una significación estadística similar a la obtenida cuando se realiza el análisis por paciente (tabla 4). Se identificaron 8 DVE con fuga peridrenaje, 5 de ellos complicados con CIRDVE, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,05$).

Resultados microbiológicos: El cultivo fue positivo en 27 casos de CIRDVE (84,4%). En un 66,6% de los casos se visualizaban microorganismos mediante la tinción de Gram. Los microorganismos más frecuentes se muestran en la tabla 5.

DISCUSIÓN

Presentaron CIRDVE un 35,7% de los pacientes, siendo diagnosticados de ventriculitis un 25,3%. La tasa por mil días de DVE fue de 19,4 para CIRDVE y de 14 para ventriculitis, dentro del rango descrito en la literatura, que se encuentra entre 6,3 y 32 por mil días de catéter⁸⁻¹⁰. No obstante, la comparación de resultados entre diferentes registros de CIRDVE es compleja porque no existe uniformidad en los criterios diagnósticos. Se han publicado al menos 17 definiciones de CIRDVE entre 1984 y 2014¹⁷. Lewis et al. Aplicaron estos 17 criterios sobre una misma serie de 18 pacientes con cultivo de LCR positivo, obteniendo tasas de infección entre el 22 y el 94% dependiendo de la definición utilizada¹⁷. Teniendo en cuenta el cambio que se produce en las tasas según el criterio diagnós-

Tabla 2	Diagnósticos de la enfermedad neurológica que motivó la colocación del DVE
Diagnóstico	Número de pacientes (%)
n = 87	
HSA	
Aneurismática	41 (47,1)
No aneurismática	2 (2,3)
Ictus isquémico	
Supratentorial	1 (1,2)
Infratentorial	6 (6,9)
HIC	
Supratentorial	22 (25,3)
Infratentorial	10 (11,5)
Traumatismo craneoencefálico	4 (4,6)
Otros	1 (1,1)

HSA: Hemorragia subaracnoidea HIC: Hemorragia intracerebral

Tabla 3	Tasa de complicaciones infecciosas	
Diagnóstico	Número de pacientes (%)	Número de DVE (tasa por mil días de catéter)
n = 87		
Sin evidencia de CIRDVE	56 (64,4)	74
Contaminación	4 (4,6)	4 (2,4)
Colonización	1 (1,2)	1 (0,6)
Sospecha de CIRDVE	4 (4,6)	4 (2,4)
Ventriculitis	22 (25,3)	23 (14)

CIRDVE: Complicaciones infecciosas relacionadas con drenaje ventricular externo

tico elegido y la falta de uniformidad, los datos publicados son muy dispares. Por tanto, es posible encontrar series con tasas de CIRDVE inferiores¹⁸⁻²⁷ y superiores^{9,10,28} a las publicadas en este estudio. Como referencia, un meta-análisis de 17 estudios

Tabla 4	Variables clínicas			
	Pacientes (%) n= 87	Sin CIRDVE (%) n=56	CIRDVE (%) n=31	Significación estadística
Edad media (años)	60 ± 2,7	59,8 ± 3,4	60,2 ± 4,3	p>0,1
Sexo				p>0,1
Mujeres (%)	47 (54)	33 (37,9)	14 (16,1)	
Varones (%)	40 (46)	23 (26,4)	17 (19,5)	
Diagnóstico:				p>0,1
Patología hemorrágica	75 (86,2)	50 (57,5)	25 (28,7)	
No hemorrágica	12 (13,8)	6 (6,9)	6 (6,9)	
Nº de manipulaciones (media) ¹	2,5 ± 0,5	2 ± 0,6	3,3 ± 1	p= 0,02
Nº de reposicionamientos (media) ¹	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	p=0,04
Nº de lavados previos (media) ¹	0,5 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,9 ± 0,7	p>0,1
Nº de bioquímicas extraídas (media) ¹	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,6	p=0,05
Nº de cultivos (media) ¹	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,8 ± 0,6	p=0,04
Nº de dosis de tratamiento intratecal (media) ¹	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,3	p>0,1
Fuga peridrenaje (%)	5 (5,8)	1 (1,2)	4 (4,6)	p=0,05
Media de nº de drenajes	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,2	p<0,01
Media de días de DVE				
Días hasta el diagnóstico			18,2 ± 3,6	p<0,01
Días de ingreso en UCI (media)				
Global	30,8 ± 4,7	22,8 ± 4,5	44,5 ± 8,8	
Ajustado por mortalidad	37,9 ± 5,2	29,8 ± 4,9	49,8 ± 5,2	p<0,01
Días de ingreso hospitalario (media)				
Global	69,6 ± 13,3	55,1 ± 15,3	91,1 ± 23,4	p<0,01
Ajustado por mortalidad	82,7 ± 17,2	67,4 ± 18,8	108,9 ± 30,2	p=0,02
Mortalidad en UCI	21 (24,1)	15 (17,2)	6 (6,9)	p>0,1
Mortalidad global hospitalaria	35 (40,2)	23 (26,4)	12 (13,8)	p>0,1

CIRDVE: Complicaciones infecciosas relacionadas con drenaje ventricular externo. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Nº: Número

Se considera resultado estadísticamente significativo con p < 0,05

¹Previo al diagnóstico o a la retirada del DVE

realizados entre el año 2000 y 2008 sobre un total de 3.866 pacientes, describe que el 9,5% de los pacientes tienen una infección relacionada con el DVE¹⁸. Otro meta-análisis estima una tasa del 8%¹².

Respecto a los factores de riesgo de CIRDVE, no se ha demostrado que la edad ni el género sean determinantes^{29,21,30}. La presencia de sangre en LCR se ha propuesto como un factor predisponente en algunas publicaciones^{5,12,14}, pero no se ha confirmado por otros autores^{9,11,31}. En nuestro estudio tampoco se han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

En algunos hospitales es habitual la obtención rutinaria de muestras de LCR, aunque en la actualidad es una práctica no recomendada⁴. No existe consenso sobre cuál es el momento

idóneo para la obtención de muestras, aunque parece lógico que deben recogerse siempre que exista sospecha clínica de complicación infecciosa. En general se recomienda evitar las manipulaciones innecesarias. Williams et al. consiguieron disminuir la prevalencia de ventriculitis de un 17% a un 10,8% al distanciar el tiempo entre cada toma de muestras³¹. Aunque se acepta de forma generalizada la importancia de la manipulación del DVE como factor de riesgo para el desarrollo de CIRDVE, no está clara la magnitud de esta asociación^{4,24}. Sí se ha demostrado la importancia del cumplimiento de los protocolos de manipulación³². El lavado del DVE, el tratamiento fibrinolítico intratecal y la desconexión accidental del sistema no han demostrado un aumento en el riesgo de CIRDVE^{29,33}. En

Tabla 5		Microorganismos
Diagnóstico y microorganismos	Frecuencia	
Contaminación		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> sensible a meticilina	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
Polimicrobiana	1	
Colonización		
Polimicrobiana	1	
Ventriculitis		
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	5	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a meticilina	5	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> sensible a meticilina	3	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	
Polimicrobiano	2	
<i>Serratia marcescens</i>	1	
<i>Escherichia coli</i>	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	1	

nuestro trabajo, los pacientes con CIRDVE tuvieron un número significativamente mayor de manipulaciones que aquellos sin complicaciones infecciosas del SNC. Además, el antecedente de recolocación del DVE fue más frecuente en los pacientes con CIRDVE ($p = 0,04$).

Se ha demostrado que la existencia de fuga peridrena y/o la presencia de fuga de LCR tras la retirada del catéter constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de CIRDVE^{26,29,32}. En estos casos, se ha descrito una prevalencia de infección del 25%²⁹. Otro aspecto a tener en cuenta es el lugar donde se realiza la cirugía. En esta serie, la colocación del DVE se realizó fuera de quirófano en solo dos casos. No se ha demostrado que este hecho constituya un riesgo añadido de infección y en las recomendaciones actuales se admite que es una opción aceptable dependiendo de la situación clínica del paciente⁴.

Se ha constatado en múltiples estudios que la duración del DVE es un factor de riesgo para la CIRDVE^{10,12,28}. Según el reciente Consenso para la Inserción y Manejo de DVE⁴ se recomienda la retirada del DVE tan pronto como sea posible. En nuestro trabajo, el DVE se mantuvo una media de $15,5 \pm 2,2$ días, ligeramente superior al tiempo referido por otros autores –de 6 a 15 días–^{5,10,24}. Los pacientes con CIRDVE tenían una duración significativamente mayor, hallazgo similar a lo descrito en otras series^{18,28,33}. El tiempo medio del DVE al diagnóstico de la infección fue de $17,4 \pm 3,2$ días, significativamente más alta que la duración en el grupo que no se infecta ($p < 0,01$). Además, el momento de la infección es más tardío que el encontrado por otros autores^{3,16,22}. Se acepta que la mayor incidencia

se presenta en torno a los días 8-14^{7,19}. En nuestro estudio, a pesar de la media, la mitad de los casos se concentraron en este rango.

Respecto a la utilización de profilaxis antibiótica, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, hecho que coincide con lo referido en otros trabajos^{11,23,32}. En la actualidad se recomienda, con un nivel de evidencia bajo, utilizar profilaxis antibiótica evitando mantenerla más allá de la cirugía⁴. Se ha analizado en múltiples ocasiones la utilidad de los DVE recubiertos con antimicrobianos, como clindamicina, minociclina más rifampicina^{30,32} o plata²³ para retardar la aparición de CIRDVE (de 3,7 a 14,7 días) y disminuir las tasas de CIRDVE^{32,34,35}. En un meta-análisis reciente, se concluye que con el uso de catéteres impregnados en antibiótico se reduce el riesgo de CIRDVE en un 62%³⁶. Otros autores encuentran que los catéteres impregnados en plata son especialmente útiles para disminuir la infección por *Staphylococcus*³⁷.

En nuestro estudio, la estancia media en UCI y hospitalaria fue significativamente más larga en pacientes con CIRDVE, lo que coincide con lo referido en la literatura^{5,8}. Este hecho es de gran trascendencia por el elevado consumo de recursos. La mortalidad fue más alta en los pacientes que no tienen CIRDVE (26,4% versus 13,8%), aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas. Este es un hallazgo similar al encontrado por Arabi et al.¹⁰ y que podría atribuirse a una rápida evolución a muerte encefálica que impide la aparición de complicaciones infecciosas nosocomiales. La mortalidad registrada en nuestro estudio se encuentra en el rango alto de la referida en la literatura, que oscila entre 14,8% y 41%^{3,28,31}. No se ha podido demostrar un aumento de mortalidad en los pacientes con CIRDVE^{8,13,31}.

Al igual que ocurre en nuestra serie, el microorganismo más frecuente en las CIRDVE es *Staphylococcus epidermidis*, y en general los *Staphylococcus* coagulasa-negativos^{18,24,38}. Estos microorganismos tienen una presentación clínica menos virulenta que otros⁸ y suelen presentarse de forma más precoz^{5,13}. La infección por microorganismos no habituales en la piel sugiere una deficiente asepsia en las manipulaciones del DVE³. En nuestro estudio hay que destacar el elevado número de complicaciones causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, derivado de la situación de endemia local. La prevalencia elevada de CIRDVE por bacilos gramnegativos se atribuye también en otros trabajos a situaciones de endemia^{28,29}.

Actualmente, y apoyado por la evidencia científica para disminuir la tasa de infección^{4,9,19}, se recomienda elaborar un protocolo de inserción y manejo del DVE^{4,39}. Chatzi et al.⁹ consiguieron disminuir el ratio de infección de DVE de 18 a 7,1 tras la aplicación de un protocolo y Kubilay et al.¹⁹ consiguieron tasas menores de 1%.

El presente estudio tiene dos limitaciones principales: se trata de un estudio retrospectivo y que no incluye escalas de gravedad. No obstante, existen pocos trabajos similares en España que planteen este grave problema de las UCIs. Este análisis supone una llamada de atención para abordar de forma protocolizada la inserción y manejo del drenaje ventricular ex-

terno y en consecuencia disminuir las infecciones relacionadas con el mismo.

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

- Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2015. ENVIN-HELICS [consultado 1 Agosto 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
- Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2015. ENVIN-HELICS [consultado 7 Agosto 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- Leverstein-Van Hall MA, Hopmans TEM, Berkelbach-Van der Sprenkel JW, Blok HEM, Bonten MJM. A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections. *J Neurosurg* 2010;112:345-53.
- Fried HI, Nathan BR, Shaun RA, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement. *Neurocrit Care* 2016;24:61-81.
- Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalff R, Ewald C. External Ventricular Drain Infections: Risk Factors and Outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014:708531 doi: 10.1155/2014/708531.
- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell-Hammond FF, Harris OA, Harti R et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:45-54.
- Beer L, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008;255:1617-24.
- Scheithauer S, Bürgel U, Ryang YM, Haase G, Schiefer J, Koch S et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1381-85. doi:10.1136/jnnp.2008.165357
- Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A et al. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Crit Care Med* 2014;42:66-73.
- Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A et al. Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2005;33:137-43.
- Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir* 2008;150:209-14.
- Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002;51:170-81.
- Williamson RA, Phillips-Bute BG, McDonagh DL, Gray MC, Zomordi AR, Olson DM et al. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *J Crit Care* 2014;29:77-82.
- Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg*. 2005;103:468-72.
- Murthy SB, Moradiya Y, Shah J, Hanley DF, Ziai WC. Incidence, Predictors and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:389-96.
- Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index -a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage?. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:477-81.
- Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Kimberly WT, Lord AS. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg* 2016;30:49-56.
- Kim JH, Desai NS, Ricci J, Stieg PE, Rosengart AJ, Härtl R et al. Factors contributing to ventriculostomy infection. *World Neurosurg* 2012;77:135-40.
- Kubilay Z, Amini S, Fauerbach LL, Archibald L, Friedman WA, Layon AJ. Decreasing ventricular infections through the use of a ventriculostomy placement bundle: experience at a single institution. *J Neurosurg* 2013;118:514-20.
- Lwin S, Low SW, Choy DKS, Yeo TT, Chou N. External ventricular drain infections: successful implementation of strategies to reduce infection rate. *Singapore Med J* 2012;53:255-9.
- Worley E, Astle S, Watson JC. Prospective evaluation of ventriculostomy infections. *Cureus* 2015;7:312 DOI:10.7759/cureus.312 .
- Wiegand J, Hickson L, Merz TM. Indicators of external ventricular drainage-related infections - a retrospective observational study. *Acta Neurochir* 2016;158:595-601
- Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. *Crit Care Med* 2015;43:1630-7.
- Mounier R, Lobo D, Cook F, Fratani A, Attias A, Martin M et al. Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta Neurochir* 2015;157:2209-22.
- Phan K, Schultz K, Huang C, Halcrow S, Fuller J, McDowell D et al. External ventricular drain infections at the Canberra Hospital: A retrospective study. *J Clin Neurosci* 2016;32:95-8 doi:10.1016/j.jocn.2016.03.019.
- Atkinson R, Fikrey L, Jones A, Pringle C, Patel HC. Cerebrospinal Fluid

- Infection Associated with Silver-Impregnated External Ventricular Drain Catheters. *World Neurosurg* 2016;89:505-9.
27. Gozal YM, Farley CW, Hanseman DJ, Harwell D, Magner M, Andaluz N et al. Ventriculostomy-associated infection: A New, Standardized Reporting Definition and Institutional Experience. *Neurocrit Care* 2014;21:147-51.
 28. Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, Jeng BC, Freire MP, Guimaraes T et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection* 2011;39:47-51 doi:10.1007/s15010-010-0073-5.
 29. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'brien M, Chotani R, Perl TM. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:2028-33.
 30. Mikhaylov Y, Wilson TJ, Rajajee V, Thompson BG, Maher CO, Sullivan SE et al. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drains in reducing ventriculostomy-associated infections. *J Clin Neurosci* 2014;21:765-8. doi: 10.1016/j.jocn.2013.09.002.
 31. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, Van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg* 2011;115:1040-6.
 32. Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain-related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:39-46
 33. Tse TS, Cheng K, Wong K, Pang K, Wong C. Ventriculostomy and Infection: A 4-year-review in a local hospital. *Surg Neurol Int* 2010;1:47 doi: 10.4103/2152-7806.69033.
 34. Gutiérrez-González R. Catéteres impregnados con antibiótico. Una herramienta útil frente a la infección. *Neurocirugía* 2012;23:15-22.
 35. Root BK, Barrena BG, Mackenzie TA, Bauer DF. Antibiotic Impregnated External Ventricular Drains: Meta and Cost Analysis. *World Neurosurg* 2016;86:306-15 .doi: 10.1016/j.wneu.2015.09.032.
 36. Cui Z, Wang B, Zhong Z, Sun Y, Sun Q, Yang et al. Impact of antibiotic- and silver- impregnated external ventricular drains on the risk of infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2015;43:23-32 doi: 10.1016/j.ajic.2015.03.015.
 37. Atkinson RA, Fikrey L, Vail A, Patel HC. Silver-impregnated external-ventricular-drain-related cerebrospinal fluid infections: a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2016;92:263-72.
 38. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *J Hosp Infect* 2015;89:281-6.
 39. Hepburn-Smith M, Dynkevich I, Spektor M, Lord A, Czeisler B, Lewis A. Establishment of an External Ventricular Drain Best Practice Guideline: The Quest for a Comprehensive, Universal Standard for External Ventricular Drain Care. *J Neurosci Nurs* 2016;48:54-65.

María José Muñoz-Dávila¹
José María Xandri Graupera²
Genoveva Yagüe Guirao¹
Carme Salvador García¹
Manuel Segovia Hernández¹

Sondas de gastrostomía: indicaciones y complicaciones infecciosas en un hospital terciario

¹Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

RESUMEN

Introducción. La sonda de gastrostomía es la modalidad de elección para nutrición enteral de larga duración. Entre sus limitaciones, las infecciones representan la complicación menor de mayor prevalencia. Nuestro objetivo se centra en conocer el número y tipo de sondas de gastrostomía (SG), así como, las características de los pacientes y la prevalencia y tipo de complicaciones infecciosas en nuestro hospital.

Métodos. Estudio retrospectivo observacional desde enero de 2010 a julio de 2015 mediante revisión de la historia clínica electrónica y el software de gestión del laboratorio de microbiología de nuestro hospital. Se ha analizado la identificación y la sensibilidad antibiótica de todos los aislados microbianos de pacientes con SG durante el periodo de estudio.

Resultados. Se realizó gastrostomía endoscópica percutánea en 203 pacientes (70,5%) y gastrostomía quirúrgica en 85 (29,5%). La principal razón identificada para iniciar nutrición enteral a través de SG fue la neoplasia maligna (33,3%), destacando el cáncer de labio, cavidad oral y faringe (11,8%) y el de los diferentes órganos digestivos (8,7%). La prevalencia global de infección del orificio de gastrostomía fue del 16,6%. Los aislados bacterianos más frecuentes fueron: *Staphylococcus aureus* (21,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,1%) y *Escherichia coli* (9,8). La tasa de aislados multirresistentes fue del 3,1%.

Conclusión. Las indicaciones y el tipo de SG, así como, la prevalencia y microorganismos responsables de complicaciones infecciosas son similares a las publicadas en la literatura. Este estudio permite la adaptación de los protocolos de profilaxis, así como de tratamiento antibiótico empírico al conocer la etiología y la sensibilidad antibiótica de los microorganismos responsables de infección.

Gastrostomy tubes: indications and infectious complications in a tertiary hospital

ABSTRACT

Introduction. Gastrostomy tube is the best option for long-term enteral nutrition. Among its limitations, infections represent the most frequent minor complication. Our aim is the knowledge of the number and type of gastrostomy tubes and its main indication in our hospital. In addition, prevalence of infectious complications was studied paying attention to the main etiologic agents and their antibiotic susceptibility.

Methods. Observational retrospective study from January 2010 to July 2015 through the electronic clinical history and the clinical microbiology laboratory software. Identification and antibiotic susceptibility of clinically significant isolates from patients with suspicion of gastrostomy tube infection have been analysed.

Results. Percutaneous endoscopic gastrostomy was performed in 203 patients (70.5%) and surgical gastrostomy in 85 (29.5%). The main reason identified for starting enteral nutrition through gastrostomy tube was malignant neoplasia, above all, lip, oral cavity and pharynx cancer (11.8%) and that from digestive organs (8.7%). Global prevalence of gastrostomy tube infection was 16.6%. The most common bacterial pathogens isolated were *Staphylococcus aureus* (21.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (13.1%), and *Escherichia coli* (9.8%). The percentage of multi resistant isolates was 3.1%.

Conclusions. Gastrostomy tube indications and type, and also, prevalence and microorganisms isolated from culture in infectious complications are similar to those described previously in the literature. The study allows the adaptation of the antibiotic prophylaxis and empirical antibiotic treatment thanks to the knowledge of the etiologic agents and their antibiotic susceptibility.

Correspondencia:
María José Muñoz-Dávila
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120 El Palmar, Murcia.
E-mail: mjmd205@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral (NE) hospitalaria es una herramienta de soporte nutricional cada vez más utilizada¹. La NE se define como el aporte de una fórmula química definida al estómago, duodeno o yeyuno a través de una sonda. Entre las diferentes modalidades de NE (sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, sonda nasoyeyunal, sonda de gastrostomía (SG)), la SG es, en la actualidad, la modalidad de elección para NE de larga duración. Su principal indicación es la imposibilidad de deglutir en presencia de un tracto gastrointestinal funcional. Así, resulta de gran utilidad en enfermedades neurológicas (accidente cerebrovascular, demencia, tumor cerebral, *miastenia gravis*, traumatismo craneoencefálico grave...) que cursan con disfagia neurógena y en pacientes con lesiones a nivel de cavidad oral, faringe, laringe y esófago que presentan disfagia mecánica (neoplasias, fistulas, perforación esofágica), patologías que, cada vez presentan mayor esperanza de vida². Existen diferentes técnicas de realización de una gastrostomía, cada una presenta sus ventajas e inconvenientes, siendo las más utilizadas la gastrostomía quirúrgica (GQ) y la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP)^{3,4}. Entre las limitaciones de la SG, las infecciones representan la complicación menor de mayor prevalencia⁵, es por ello que se recurre a la profilaxis antibiótica y a unos cuidados de mantenimiento hospitalario y domiciliario con el fin de evitarlas.

Nuestro hospital cuenta con una amplia experiencia en la realización de gastrostomías, desde la introducción de esta técnica en la práctica clínica. Sin embargo, no se ha realizado un análisis detallado del número de gastrostomías ni de la técnica realizada así como de las principales características de los pacientes ni de la existencia de complicaciones infecciosas. Por este motivo, hemos realizado una revisión retrospectiva observacional de los pacientes que han requerido NE mediante SG en nuestro centro hospitalario durante los últimos 5 años y medio con especial atención a la enfermedad de base que presentaban, así como, un estudio de prevalencia de complicaciones infecciosas, incluyendo una descripción microbiológica detallada de los agentes etiológicos responsables y su perfil de resistencia a antimicrobianos.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional en el que se evaluó la NE mediante SG colocada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) entre Enero de 2010 y Junio de 2015.

La historia clínica electrónica de los pacientes se registró en el programa Selene. La explotación de los procedimientos registrados en base al sistema CIE-10 en la historia clínica electrónica se realizó en la Unidad de Documentación del HCUVA, mediante el uso de programas de explotación estadística. Esta unidad facilitó los siguientes datos de todos los pacientes incluidos en el estudio: número de historia clínica, edad, sexo, año de ingreso, servicio responsable, diagnóstico principal que determinó la colocación de la sonda de gastrostomía, tipo de

gastrostomía realizada y la existencia de ingresos posteriores asociados a complicación del proceso.

Todas las gastrostomías codificadas durante el periodo de estudio fueron Gastrostomía percutánea endoscópica (GPE) (código CIE-10 43.11) o GQ (de Brunshwig) (descompresión) (Kader) (provisional) (Stamm) (Stamm-Kader) (código CIE-10 43.19).

La infección del orificio de gastrostomía fue definida como la secreción purulenta con cultivo microbiológico positivo en base a la definición del Center for Disease Control (CDC) de infección superficial de la herida quirúrgica. Se desconoce la información clínica asociada a la complicación infecciosa. Así, de todos los pacientes incluidos en el estudio, se realizó la revisión de su historia microbiológica uno a uno mediante explotación del software de gestión del laboratorio de Microbiología Clínica del HCUVA (Gestlab, Cointec). Se registraron todos los pacientes con cultivo bacteriológico positivo en exudado de gastrostomía, teniendo en cuenta el/los microorganismo/s responsables así como su sensibilidad a antibióticos. El análisis se efectuó individualmente para cada paciente mediante revisión de todas las pruebas microbiológicas en su histórico, seleccionando el cultivo bacteriológico de los exudados relacionados con la sonda de gastrostomía al poder visualizar el volante de petición escaneado en el que consta dicha información, (independientemente de que se hubiera registrado en el sistema como exudado de herida, exudado de herida quirúrgica o exudado orificio gastrostomía). No se analizó la existencia de otros cultivos positivos en estos pacientes. Una vez recibida la muestra en el laboratorio de microbiología, se procedió a su cultivo bacteriológico en medios aerobios (agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey) y anaerobios (agar sangre para anaerobios) (Biomèrieux®). Las placas aerobias se incubaron en estufa de aerobiosis (agar MacConkey) con una concentración de CO₂ del 5% (agar sangre, agar chocolate) a 37°C durante un mínimo de 48 horas. Las placas anaerobias se incubaron en atmósfera anaerobia conseguida mediante los sobres Gen-anaer (Oxoid®) a 37°C durante al menos 48 horas.

El crecimiento bacteriológico se valoró a las 24 y 48 horas. Tras una identificación presuntiva del microorganismo mediante observación del crecimiento en los diferentes medios de cultivo, en función de las condiciones de incubación y la realización de técnicas de identificación rápidas (catalasa, coagulasa, oxidasa) se procedió a la identificación definitiva a nivel de especie mediante pruebas bioquímicas automatizadas colorimétricas con el sistema Vitek2 (Biomèrieux®) y a la determinación de la sensibilidad a antibióticos mediante microdilución automatizada por turbidimetría en el sistema Vitek2 (Biomèrieux®) o antibiograma manual mediante disco-difusión Kirby-Bauer.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 15.0.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 288 pacientes, de los cuales 98 fueron mujeres (34%) y 190 hombres (66%), a los que se

Año	Frecuencia	Porcentaje
2010	51	17,7
2011	47	16,3
2012	61	21,2
2013	52	18,1
2014	68	23,6
2015 ^a	9	3,1
Total	288	100,0

^aSe incluye sólo el primer semestre del año.



Figura 1 Servicios responsables de los 288 pacientes en el momento de indicación de la gastrostomía.

les realizó una gastrostomía en nuestro centro hospitalario durante un periodo de 66 meses (5 años y medio, desde el uno de enero de 2010 a treinta de junio de 2015, ambos inclusive). La edad media de los pacientes fue de 47,3 años (DT 29,9; mínimo 0; máximo 91).

El número de gastrostomías realizadas por año en nuestro centro se muestra en la tabla 1, siendo el año 2014 aquel en el que se realizaron en mayor número.

El tipo de gastrostomía realizada fue quirúrgica en un total de 85 pacientes (29,5%), y GEP en los 203 restantes (70,5%). El

número de GEP frente a GQ por año se muestra en la tabla 2. Se puede observar que, durante los años que abarca el estudio, la GEP se ha realizado con mayor frecuencia que la GQ.

Los servicios responsables de los pacientes que, con mayor frecuencia, indicaron la necesidad de gastrostomía para NE son: oncología médica (60 pacientes, 20,8%), medicina interna y pediatría (44 pacientes en ambos casos, 15,3%) (figura 1).

Las principales razones identificadas para iniciar NE a través de una sonda de gastrostomía fueron: neoplasias (33,3%; 96 pacientes), enfermedades del aparato digestivo (17%; 49 pacientes) y enfermedades del aparato respiratorio (9,4%; 27 pacientes) (figura 2).

En una clasificación más concreta de las neoplasias en base a la lista tabular de enfermedades del manual CIE-10, la neoplasia maligna de labio, cavidad oral y faringe fue la que con mayor frecuencia precisó la realización de una gastrostomía (34 pacientes, 11,8%), y a continuación las neoplasias malignas de los órganos digestivos y del peritoneo (25 pacientes, 8,7%)

De los 288 pacientes incluidos en el estudio, 267 presentaron una única gastrostomía. En un total de 21 pacientes (7,3%) se realizó una nueva gastrostomía. De los 5 pacientes en los que la primera gastrostomía fue quirúrgica, en sólo uno de ellos la segunda también lo fue. En 16 pacientes, la primera gastrostomía fue GEP y la segunda también. Un paciente precisó de hasta una tercera gastrostomía. No se ha especificado cual ha sido el motivo de recambio de la gastrostomía ni el tiempo que ha transcurrido hasta la realización de dicho recambio en ningún caso. No se ha evaluado en qué momento se inició la administración de nutrición enteral a través de la sonda ni tampoco la composición de la misma.

En cuanto a las complicaciones infecciosas de la SG, un total de 48 pacientes (16,6%) presentaron un cultivo positivo de exudado de orificio de gastrostomía con un aislado clínicamente significativo. De los 48 pacientes, 22 presentaron un cultivo monomicrobiano, 23 pacientes un cultivo positivo para 2 microorganismos y 3 pacientes cultivo positivo para 3 aislados microbianos. Un total de 18 pacientes (6,2%) presentaron más de un cultivo positivo a lo largo del tiempo de estudio. Así, el número total de aislados evaluados fue de 122 en un total de 93 cultivos bacteriológicos de exudado de gastrostomía.

De los 122 aislados microbiológicos, 94 (77%) correspondieron a bacterias. Un total de 33 aislados (33/94; 35,1%) fueron del tipo enterobacteria, 18 aislados (18/94; 19,1%) fueron bacilos gramnegativos no fermentadores, 30 aislados (30/94; 31,9%) pertenecían al género *Staphylococcus* y 10 aislados (10/94; 10,6%) al género *Streptococcus*. Un total de 3 aislados bacterianos (3/94; 3,2%) fueron anaerobios estrictos. En la tabla 3 se puede observar la distribución por especie.

Así, a nivel de especie, los aislados bacterianos del orifi-

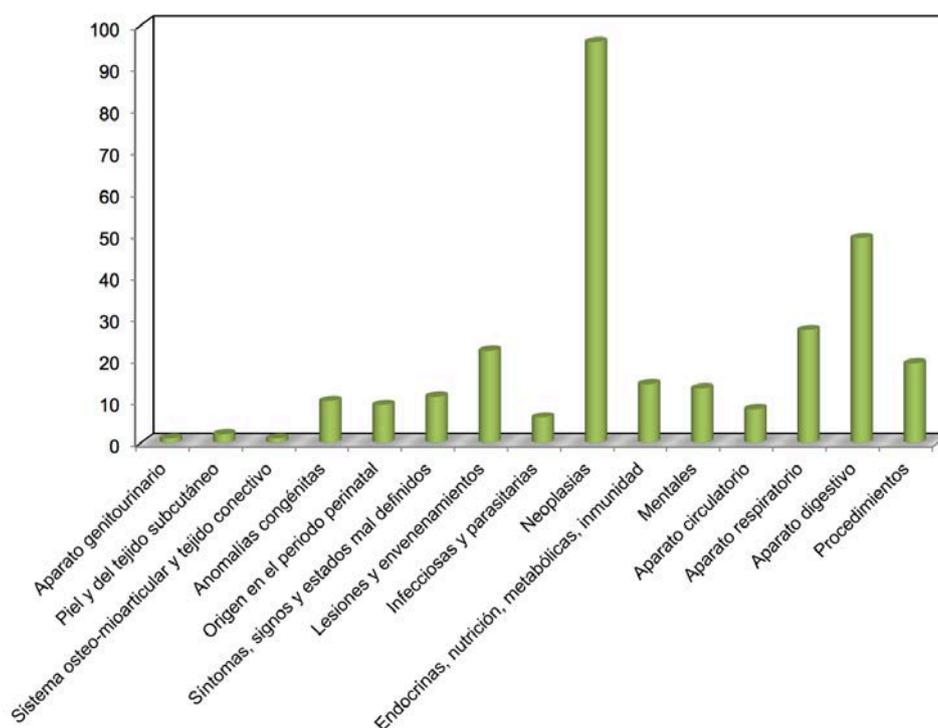


Figura 2 Clasificación de las enfermedades de base de los pacientes a los que se realizó gastrostomía.

Tabla 2 Número de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) versus gastrostomía quirúrgica (GQ) por año en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Año	Proceso		Total
	GEP (%) ^a	GQ (%) ^a	
2010	30 (58,8)	21 (41,2)	51
2011	34 (72,3)	13 (27,7)	47
2012	42 (68,8)	19 (31,2)	61
2013	39 (75)	13 (25)	52
2014	52 (76,4)	16 (33,6)	68
2015 ^b	6 (66,6)	3 (33,3)	9
Total	203	85	288

^aPorcentajes expresados con respecto al número total anual

^bSe incluye sólo el primer semestre del año.

cio de gastrostomía incluyeron a *Staphylococcus aureus* en 21,3% (26/122) de los cultivos, *Pseudomonas aeruginosa* en 13,1% (16/122), estreptococos β -hemolíticos en 3,3% (4/122), *Escherichia coli* en 9,8% (12/122) y *Enterococcus faecalis* en 2,4% (3/122). Del total de 122 aislados microbiológicos, 28 (23%) corresponden a levaduras. Todas fueron sensibles a los 5 antifúngicos testados: anfotericina B, fluconazol, flucitosina,

voriconazol y caspofungina.

En cuanto a la distribución de resistencias en los aislados bacterianos conviene destacar que dos cepas fueron productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) entre los aislados de enterobacterias (2/33; 6%). En un caso, una cepa de *E. coli*, en el otro, una cepa de *E. cloacae*. En cuanto a los bacilos gramnegativos no fermentadores, 2 cepas de un total de 16 (12,5%) aislados de *P. aeruginosa* fueron resistentes a carbapenems. La prevalencia de aislados resistentes a metilicina en cepas de *S. aureus* fue del 19,2% (5/26). El resto de aislados presentaron una sensibilidad antibiótica compatible con el fenotipo salvaje o resistencias aisladas a aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos o β -lactámicos.

De los 48 pacientes que presentaron infección de la gastrostomía microbiológicamente documentada, 33 fueron varones (68,8%) y 15 mujeres (31,3%). El número de infecciones por año se puede ver en la tabla 4, siendo el año 2011 el que presentó mayor porcentaje de infecciones de gastrostomía. La tasa anual de incidencia de infección de gastrostomía en nuestro centro fue muy variable y oscila entre el valor mínimo de 2,1% (en 2010) y el máximo de 31,9% (en 2011) (tabla 4).

Del total de 48 pacientes con cultivo positivo de exudado de orificio de gastrostomía, en 13 se desconoce el intervalo de tiempo entre la colocación de la gastrostomía y la aparición de

Tabla 3 Distribución de aislados en cultivos de exudado de orificio de gastrostomía

Microorganismo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Candida glabrata</i>	6	4,9
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0,8
<i>Candida albicans</i>	17	13,6
<i>Candida</i> spp.	2	1,6
<i>Candida tropicalis</i>	3	2,4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2,5
<i>Escherichia coli</i>	12	9,8
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	6,6
<i>Morganella morganii</i>	1	0,8
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	0,8
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	13,1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0,8
<i>Serratia liquefaciens</i> grupo	1	0,8
<i>Serratia marcescens</i>	3	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	21,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	1,6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	2,5
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0,8
<i>Streptococcus constellatus</i> subsp. <i>pharyngis</i>	1	0,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,8
<i>Streptococcus viridans</i> , α -hemolíticos	1	0,8
Total	122	100,0

la infección. En los 35 pacientes en los que esta información está disponible, las infecciones se detectaron en los primeros 29 días en el 17,1% (6/35). La infección aparece entre los 30 y 59 días tras colocación de la sonda de gastrostomía en el 20% de los pacientes (7/35), entre los 60 y 89 días en 17,1% de los pacientes (6/35), entre los 90 y 119 días en 14,3% de los pacientes (5/35) y después de 120 días tras la realización del procedimiento en 31,4% de los pacientes (11/35).

Tabla 4 Tasa anual de incidencia de infección de gastrostomía en nuestro centro

Año	Pacientes con cultivo positivo	Tasa anual de incidencia
2010	1	2,1%
2011	15	31,9%
2012	8	17%
2013	10	21,3%
2014	7	14,9%
2015 ^a	6	12,7%

^aSe incluye sólo el primer semestre del año.

DISCUSIÓN

Esta revisión retrospectiva observacional nos da un informe detallado de las principales características de los pacientes que han requerido nutrición enteral mediante gastrostomía en nuestro centro hospitalario durante los últimos 5 años y medio, así como, un estudio de prevalencia de complicaciones infecciosas, incluyendo una descripción microbiológica detallada de los agentes etiológicos responsables de infección de la gastrostomía y su perfil de resistencia a antimicrobianos.

Nuestro objetivo es que si bien existe un gran número de estudios sobre este tema a nivel mundial¹⁵⁻¹³, deseamos conocer la situación en nuestro hospital.

El porcentaje de GQ *versus* GEP es similar al descrito en otras publicaciones^{3,4,14} demostrando que a lo largo del periodo de estudio, el número de GEP con respecto a GQ ha ido en incremento. Las especialidades responsables del paciente durante su ingreso hospitalario, así como las enfermedades de base que motivaron el inicio de NE mediante SG en nuestra serie son similares a las publicadas en la literatura^{5,11}. Un total de 21 pacientes (7,3%) han requerido la realización de una nueva gastrostomía, lo que está en concordancia con publicaciones previas².

En nuestra serie, la prevalencia de infección del orificio de gastrostomía es del 16,6%. No obstante, nuestra tasa global de gastrostomías infectadas puede estar infravalorada, ya que puede haber casos de infección de la gastrostomía en los que no se haya recogido muestra para cultivo microbiológico y se haya pautado tratamiento empírico directamente. O bien, que la recogida del cultivo se haya hecho tras la administración de un tratamiento antibiótico, lo que podría conducir a un resultado falso negativo. Es importante que tengamos en cuenta esta posibilidad como uno de los posibles inconvenientes de nuestro estudio.

En otros estudios^{9,10,12-21} la tasa de infección de la gastrostomía varía ampliamente entre un 3,2 y un 37%. En nuestro estudio, la tasa global de infección de la gastrostomía es del 16,3%, una cifra intermedia entre las previamente publicadas, siendo variable según el año de estudio, superando el 30%

en el año 2011. Esta tasa de infección en el año 2011, más alta que en algunos otros estudios, se puede explicar porque nuestro centro es un hospital terciario que admite a pacientes críticos con situaciones de base muy complicadas que pueden hacerles más susceptibles al desarrollo de una infección. Zopt *et al.* (2008)¹³ y Dormann *et al.* (2002)² establecieron como factor de riesgo para la infección de gastrostomía, la existencia de neoplasias con respecto a enfermedades no hiperproliferativas. Las primeras son las predominantes en nuestro estudio. No sorprende que los pacientes con neoplasias son los que con mayor frecuencia presentan complicaciones infecciosas de la gastrostomía debido a su grave situación basal y frecuente estado de inmunodepresión²². Así, en el estudio de Mascaró *et al.* (2009)²³, un 70,8% de los pacientes con infección de la sonda de gastrostomía tienen más de 51 años, presentando una inmunodepresión característica asociada con la edad, además de la relacionada con su enfermedad de base.

Un total de 18 pacientes (6,2%) presentan más de un cultivo positivo. Este dato está en concordancia con la prevalencia de infecciones de repetición asociada al uso de dispositivos externos a largo plazo (sondas urinarias, catéteres vasculares, catéteres de diálisis peritoneal^{24,27}). Ya que la ruptura de la continuidad de la barrera defensiva de la piel, facilita la entrada de microorganismos y predispone a la infección, es por ello, que estos dispositivos externos sólo deben ser utilizados cuando sean estrictamente necesarios.

La distribución de agentes etiológicos microbianos es similar a la descrita previamente por otros autores en este tipo de infecciones⁸. La prevalencia de aislados multirresistentes es del 3,1%. Esta prevalencia de aislados multirresistentes descrita en nuestro estudio, se puede explicar también en el contexto de que la mayoría de los pacientes con inserción de SG han requerido de múltiples episodios de hospitalización previa realización del procedimiento lo que multiplica el riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes. El uso de antibióticos de amplio espectro como profilaxis de la infección también puede explicar la selección de flora microbiana resistente de la microbiota habitual de la piel del paciente.

La mayor parte de las infecciones de gastrostomía se detectaron a los 120 días o posteriormente tras la realización del procedimiento (35,1%). De modo que, en nuestra serie, a mayor tiempo de instauración de nutrición enteral mediante sonda de gastrostomía, mayor riesgo de infección. Esto es congruente con otro tipo de infecciones asociadas a dispositivos externos (por ejemplo, la infección del tracto urinario en pacientes con sonda vesical) y está relacionado con una colonización microbiana de la sonda que aumenta a lo largo del tiempo, pudiendo derivar, finalmente, en una infección. Por esta razón, una de las estrategias más importantes orientada a disminuir la prevalencia global de las infecciones de gastrostomía en nuestro centro es fomentar la higiene de la sonda por el propio paciente o sus cuidadores, evitando que los microorganismos de la microbiota de la piel puedan acceder a la sonda de gastrostomía y provocar la infección. Dado que se ha postulado que un pobre estado nutricional, favorece la inmunosupresión y la aparición de infecciones, también

se ha recomendado que una de las estrategias para disminuir la tasa de prevalencia de infección de gastrostomía es la mejora del estado nutricional del paciente previa gastrostomía mediante la utilización de SNG.

Una de las ventajas de la realización de este estudio es que conociendo la etiología de los microorganismos responsables de infección de gastrostomía en nuestro medio, podemos adaptar los protocolos de profilaxis antibiótica así como los de tratamiento empírico de la infección, seleccionando aquellos antimicrobianos que sean más efectivos frente a los agentes etiológicos más prevalentes. De este modo, los datos sobre la microbiología y el patrón de resistencias de los patógenos causantes de las infecciones del sitio quirúrgico en relación a la colocación de la SG que se han presentado en el estudio, pueden ser útiles para la adecuación de la profilaxis antibiótica preoperatoria y el tratamiento empírico de las infecciones de herida complicadas. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que la microbiología presentada no distingue entre los patógenos causantes de la infección postoperatoria (dentro de los primeros 30 días de la colocación de la SG) y los microorganismos que pueden colonizar la sonda con posterioridad, lo que consideramos una limitación en nuestro estudio.

Si bien, las pautas de profilaxis antibiótica recibidas por los pacientes no han sido objeto de estudio en el presente trabajo, en general, se observa gran variabilidad en función del endoscopista o cirujano que realice la colocación de la sonda.

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, las inherentes a un estudio retrospectivo de datos. Numerosas variables de interés no han podido ser estudiadas ya que no se llevó a cabo un registro adecuado de las mismas en la historia clínica electrónica. Así, desconocemos la pauta de profilaxis antibiótica en los pacientes, el inicio y el tipo de NE, el manejo antibiótico de las infecciones del orificio de gastrostomía, la existencia de otras complicaciones, etc. En cuanto a las complicaciones infecciosas, se ha considerado infección cualquier cultivo positivo del exudado del tubo de gastrostomía. Dado que no hay información de ningún indicador clínico de gravedad, ni tampoco se conoce si hubo necesidad de practicar un desbridamiento quirúrgico, las conclusiones clínicas en la práctica quirúrgica son escasas. No obstante, con los datos que si han sido recopilados en la historia clínica electrónica, hemos podido analizar la patología que ha motivado el inicio de la nutrición enteral, los principales factores demográficos de los pacientes y la prevalencia de complicaciones infecciosas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

- Belda O, Serrano P, Bozada JM, Fraile J, Garrido M, Guerrero R, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Reality in the intra- and extra-community clinical nutritional practice. *Rev Clin Esp* 2005;205(10):472-7.
- Dormann AJ, Huchzermeyer H. Endoscopic techniques for enteral nutrition: standards and innovations. *Dig Dis* 2002;20(2):145-53.
- Stiegmann G, Goff J, Silas D, Pearlman N, Sun J, Norton L. Endoscopic versus operative gastrostomy: final results of a prospective randomized trial. *Gastro Intest Endosc* 1990;36:1-5.
- Wollman B, D'Agostino H, Walus-Wigle JR, Easter DW y Beale A. Radiologic, endoscopic and surgical gastrostomy: An institutional evaluation and meta-analysis of the literature. *Radiology* 1995;197:699-704.
- Rahnamai-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7739-51.
- AkkersdijkWL, van BergerijkJD, van Egmond T, MulderCJ, van Berge-HenegouwenGP, van der Werken C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): Comparison of push and pull methods and evaluation of antibioticprophylaxis. *Endoscopy* 1995;27:313-6.
- Chicharro L, Puiggrós C, Cots I, Pérez-Portabella C, Planas M. Immediate complications of feeding percutaneous gastrostomy: a 10-year experience. *Nutr Hosp* 2009;24(1):73-6.
- Duarte H, Santos C, Capelas ML, Fonseca J. Peristomal infection after percutaneous endoscopic gastrostomy: a 7-year surveillance of 297 patients. *Arq Gastroenterol* 2012;49(4):255-8.
- Keung EZ, Liu X, Nuzhad A, Rabinowits G, Patel V. In-hospital and long-term outcomes after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with malignancy. *J Am Coll Surg* 2012;215(6):777-86.
- Mainie I, Loughrey A, Watson J, Tham TC. Percutaneous endoscopic gastrostomy sites infected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on outcome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(4):297-300.
- Nicholson FB, Korman MG, Richardson MA. Percutaneous endoscopic gastrostomy: A review of indications, complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:21-5.
- Richter-Schrag HJ, Richter S, Ruthmann O, Olschewski M, Hopt UT, Fischer A. Riskfactors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: a case series of 1041 patients. *Can J Gastroenterol* 2011;25(4):201-6.
- Zopf Y, Konturek P, Nuernberger A, Maiss J, Zenk J, Iro H, Hahn EG, Schwab D. Local infection after placement of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: a prospective study evaluating risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22(12):987-91.
- Goldberg E, Barton S, Xanthopoulos MS, Stettler N, Liacouras CA. A descriptive study of complications of gastrostomy tubes in children. *J Pediatr Nurs* 2010;25(2):72-80.
- Eze N, Jefford JM, Wolf D, Williamson P, Neild P. PEG and RIG tube feeding in head and neck patients: a retrospective review of complications and outcome. *J Eval Clin Pract* 2007;13:817-9.
- Lawrance JA, Mais KL, Slevin NJ. Radiologically inserted gastrostomies: their use in patients with cancer of the upper aerodigestive tract. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:87-97.
- Neeff M, Crowder VL, McIvor NP, Chaplin JM, Morton RP. Comparison of the use of endoscopic and radiologic gastrostomy in a single head and neck cancer unit. *ANZ J Surg* 2003;73:590-3.
- Oh HJ, Shim KN, Choi HJ, Lee JS, Song HJ, Ryu KH, Kim TH, Jung SA, Yoo K. Contribution of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization to percutaneous endoscopic gastrostomy site infection and risk factors of wound infection. *Korean J Gastroenterol* 2007;49(4):225-30.
- Pien EC, Hume KE, Pien FD. Gastrostomy tube infections in a community hospital. *Am J Infect Control* 1996;24(5):353-8.
- Rustom IK, Jebreel A, Tayyab M, England RJ, Stafford ND. Percutaneous endoscopic, radiological and surgical gastrostomy tubes: a comparison in head and neck cancer patients. *J Laryngol Otol* 2006;120:463-6.
- García-Lozano T, Egido A, Contel E, Picón MI, Martínez MÁ, Aznar E. Is it necessary to know which workers are carriers of MRSA in contact with cancerpatients?. *Rev Esp Quimioter* 2012, 25(4):252-5.
- Mascaro J, Barceló M, Francia E, Torres O, Ruiz D. Infections in the elderly patient. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009, 44(5):280-288.
- Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 26;4.
- Donelli G, Vuotto C. Biofilm-based infections in long-term care facilities. *Future Microbiol* 2014;9(2):175-88.
- Prieto J, Murphy CL, Moore KN, Fader M. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Sep 10;9.
- Tambyah PA, Oon J. Catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):365-70.

Paola Navarro-Gómez^{1,7}
Antonio Sorlózano-Puerto²
María del Mar Olmo-Navas³
Pablo Nieto-Guindo⁴
Ramón Dueñas-Alcalá³
José Gutiérrez-Fernández^{2,5}
Roberto Romero-González⁶
Manuel Ángel Rodríguez-
Maresca¹

Valoración de la adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria mediante la determinación de niveles del fármaco utilizando una técnica de cromatografía líquida

¹Unidad de Gestión Clínica de Biotecnología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs.Granada, España

³Unidad de Gestión Clínica Alcazaba. Distrito Sanitario de Almería, España

⁴Unidad de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

⁵Laboratorio de Microbiología, Hospital Virgen de las Nieves, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibs.Granada, España

⁶Departamento de Química y Física, Universidad de Almería, España

⁷Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, España

RESUMEN

Introducción. La falta de adherencia a los tratamientos antibióticos es una cuestión de especial interés, que tiene importantes implicaciones clínicas, pues se asocia a fallo terapéutico y al aumento de las resistencias bacterianas, ocasionando un alto coste sanitario. El objetivo de nuestro trabajo fue valorar, en pacientes ambulatorios, el grado de adherencia a los tratamientos antibióticos prescritos, a través de la detección de éstos en sangre, orina o esputo.

Material y métodos. Se determinaron las concentraciones de los antibióticos prescritos en 39 pacientes (34 con sospecha clínica de infección del tracto urinario y 5 de infección de vías respiratorias bajas) atendidos en consultas de Atención Primaria del Distrito Sanitario de Almería (España), mediante una técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem.

Resultados. El 48,7% de los pacientes no cumplió de manera correcta con el tratamiento indicado, debido a la omisión completa o parcial en la toma de los antibióticos prescritos. Esta falta de adherencia fue independiente de la edad y sexo de los pacientes, del número de dosis diarias del antibiótico y de que estuvieran, o no, recibiendo otra medicación.

Conclusiones. Consideramos que técnicas analíticas precisas, como la cromatografía líquida, pueden ser útiles para detectar los tratamientos inadecuados o incompletos, así como el grado de adherencia de los pacientes ambulatorios, y, de esta forma, poder establecer medidas adecuadas que incidan en el control del cumplimiento terapéutico.

Palabras clave: Adherencia terapéutica; infección; antibiótico; UHPLC-MS/MS

Correspondencia:
Antonio Sorlózano-Puerto
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina
Avda. de la Investigación, 11
18016, Granada, España
E-mail: asp@ugr.es

Assessment of adherence to antibiotic treatment in Primary Care by determining levels of the drug using a liquid chromatography technique

ABSTRACT

Introduction. The lack of adherence to antibiotic treatments is a matter of special interest, which has important clinical implications, as it is associated with therapeutic failure and increased bacterial resistance causing a high sanitary cost. The objective of our study was to assess the degree of adherence to prescribed antibiotic treatment in outpatients through the detection of these in blood, urine or sputum.

Material and methods. Concentrations of antibiotics prescribed in 39 patients (34 with clinical suspicion of urinary tract infection and 5 with clinical suspicion of low respiratory tract infection) treated in Primary Care consultations of the Sanitary District of Almería (Spain) were determined by ultra-high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.

Results. A 48.7% of the patients did not comply correctly with the indicated treatment due to the complete or partial omission in taking the prescribed antibiotics. This lack of adherence was independent of the age and sex of the patients, the number of daily doses of the antibiotic, and whether or not they were receiving another medication.

Conclusions. Precise analytical techniques such as liquid chromatography can be useful to detect inadequate or incomplete treatments as well as the degree of adherence of outpatients. Thus, adequate measures could be established that affect the control of therapeutic compliance.

Key words: Therapeutic adherence; infection; antibiotic; UHPLC-MS/MS

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la adherencia terapéutica como la medida en que la conducta de una persona, en términos de tomar medicamentos, seguir una dieta y/o realizar cambios en su estilo de vida, corresponde con las recomendaciones de la prescripción clínica¹. Los factores que pueden influir en ésta son numerosos, siendo algunos de los más frecuentes la mejoría clínica, los efectos secundarios de la medicación, la desconfianza en los fármacos prescritos, la dosificación frecuente, la duración del tratamiento y/o la polimedición².

Aunque el grado de adherencia ha sido objeto de estudio, sobre todo en el curso de patologías crónicas como los trastornos psiquiátricos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades cardiovasculares o la diabetes, incluso entre patología infecciosa crónica como la infección VIH/SIDA, su consideración ha sido menor entre la patología infecciosa aguda, y son escasos los estudios en los que se valora el grado de adherencia a los tratamientos antibióticos^{3,4}.

Especialmente en Atención Primaria (AP), es imprescindible que los recursos sanitarios se inviertan en base a las necesidades de la población, adecuando su correcta utilización y cumpliendo a la finalidad para la que fueron destinados⁵. Por ese motivo, la adherencia al tratamiento antibiótico es un asunto de especial interés en este ámbito, ya que tiene implicaciones clínicas y económicas.

Desde una perspectiva individual, el uso inadecuado de los tratamientos antibióticos, incluyendo las terapias incompletas, la omisión de dosis o la automedicación, pueden conducir al fallo terapéutico, a las recaídas y a las complicaciones posteriores⁶. Desde una perspectiva poblacional, contribuye al surgimiento de resistencias bacterianas, mermando considerablemente las opciones de tratamientos efectivos⁷. También es motivo de dispendio económico, ya que se prescribe una medicación que finalmente no se consume, acumulándose en los domicilios, y asociándose a un incremento de las consultas médicas, de los ingresos hospitalarios y de las pruebas diagnósticas. Todo ello supone un aumento importante de los costes sanitarios⁸.

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar el grado de adherencia terapéutica de pacientes atendidos en consultas de AP con sospecha clínica de infección del tracto urinario (ITU) o de vías respiratorias bajas (IVRB), mediante la determinación de las concentraciones de antibióticos en muestras biológicas, y establecer su relación con posibles factores de incumplimiento como el sexo, la edad, la ingesta de otros medicamentos o el número de tomas diarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 39 sujetos, atendidos en varios Centros de Salud de la provincia de Almería (Alcazaba, Nicolás Salmerón, Casa del Mar, Alhama de Almería, Alboloduy, Canjáyar, Benahadux y Abla). Los criterios de inclusión fueron: pacien-

tes con sospecha clínica de ITU o IVRB, que consultaron por primera vez en relación a este proceso, que no habían recibido tratamiento antibiótico previo y a los que, ante la sospecha de infección bacteriana, el médico prescribió un tratamiento antibiótico empírico.

Después de la primera consulta, todos los pacientes fueron citados entre 24 y 72 horas tras el inicio del tratamiento empírico, una vez finalizado el periodo de latencia del antibiótico prescrito. A cada paciente se le extrajo una muestra de orina y/o esputo (según el tipo de sospecha diagnóstica) y, en los casos en que fue posible, de sangre. La participación de los sujetos fue voluntaria. A todos ellos se les informó verbalmente de las características del estudio y se les proporcionó un documento para el consentimiento informado. Sin embargo, para no condicionar la actitud del paciente ante la medicación prescrita si sabían que se estaba realizando un estudio sobre cumplimiento terapéutico, en ningún momento se les dio a conocer que este era el objetivo real y se le indicó que el análisis de las muestras de orina, esputo y/o sangre era necesario para

Tabla 1 Límites de cuantificación de los diferentes antibióticos, en cada tipo de muestra, mediante la metodología UHPLC-MS/MS

Antibiótico	Orina (mg/L)	Sangre (mg/L)	Esputo (mg/Kg)
Ácido clavulánico	0,02	0,15	0,25
Ácido pipemídico	0,07	0,25	0,15
Amoxicilina	0,40	2,00	1,00
Azitromicina	0,05	0,06	0,04
Cefaclor	0,15	0,50	0,25
Cefixima	0,30	0,50	0,50
Cefuroxima	0,01	0,05	0,05
Ciprofloxacino	0,02	0,06	0,01
Claritromicina	0,20	0,35	0,09
Clindamicina	0,004	0,02	0,002
Cloxacilina	0,05	0,33	0,04
Doxiciclina	0,50	0,25	0,02
Eritromicina	0,50	0,50	0,50
Fosfomicina	0,05	0,22	0,06
Josamicina	0,50	0,50	0,03
Levofloxacino	0,02	0,12	0,13
Moxifloxacino	0,24	0,20	0,02
Nitrofurantoína	0,004	0,01	0,12
Norfloxacino	0,01	0,06	0,03
Ofloxacino	0,50	0,05	0,01
Sulfametoxazol	0,10	0,10	0,01
Trimetoprim	0,01	0,02	0,42

poder determinar si los fármacos que tomaba llegaban adecuadamente al lugar donde debían ejercer su acción.

Todas las muestras fueron enviadas al Departamento de Física y Química de la Universidad de Almería, para cuantificar, en cada una de ellas, de forma simultánea, la concentración de 22 antibióticos, utilizando una metodología de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) previamente descrita⁹. En la tabla 1 se indican los límites inferiores de detección de la técnica, para cada antibiótico, en cada una de las muestras.

Para valorar la adherencia de los pacientes al tratamiento se consideró que la detección de un antibiótico en alguna de las muestras significaba que el paciente estaba tomando ese fármaco. Se definieron cuatro posibles situaciones de discrepancia entre el antibiótico prescrito y el detectado: i) "omisión", cuando en ninguna de las muestras analizadas se detectó presencia del antibiótico; ii) "omisión parcial", cuando, en caso de prescripción de varios antibióticos para tratar el mismo proceso infeccioso, se detectó alguno(s) de los antibióticos pautados, pero no todos; iii) "duplicidad", cuando se detectó el antibiótico prescrito, además de otro antibiótico no pautado; y, iv) "permuta", cuando se detectó cualquier otro antibiótico diferente al prescrito.

Todos los datos clínicos de los pacientes se registraron en DIRAYA (Historia Única Digital de Salud del Ciudadano, del Sistema Sanitario Público de Andalucía). Además, se construyó una base de datos en la que se recogieron las principales variables de interés para el estudio: sexo, edad, sospecha clínica (ITU o IVRB), antibiótico(s) prescrito(s), dosis, pauta de administración, concentración de antibióticos detectados en cada muestra, otros tratamientos que realizase el paciente debido a patologías diferentes a las que motivó su consulta (patologías crónicas u otras enfermedades no infecciosas), y tipo de discrepancia detectada, en su caso. El análisis estadístico se realizó mediante el software STATA 12.1 (StataCorp, Estados Unidos). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para comparar las medias de las variables cuantitativas y el test exacto de Fisher para la comparación de las frecuencias relativas de las variables cualitativas. Se consideró un nivel de significación $p < 0,05$.

Consideraciones éticas del estudio. El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité Local de Ensayos Clínicos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería). Se realizó un estudio intervencionista, añadiendo a los procedimientos rutinarios, un protocolo de investigación que incluyó la toma de muestra y el análisis de la concentración de antibióticos. No se modificó el protocolo de rutina para el diagnóstico y tratamiento del proceso infeccioso que motivó la consulta médica de los pacientes. El material biológico obtenido se utilizó exclusivamente para la determinación de los niveles de antibióticos y no se realizó muestreo adicional. El análisis de los datos se realizó utilizando una base de datos anónima.

RESULTADOS

De los 39 pacientes seleccionados, 30 fueron mujeres (76,9%) y 9 fueron hombres (23,1%), con una edad media de $63 \pm 17,6$ años (rango: 23-97 años). Dieciocho pacientes realizaban tratamiento previo por patologías diferentes a la que motivó la consulta (rango de edad: 58-89), aunque en ningún caso habían tomado antibióticos. Las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como el análisis de los antibióticos prescritos y las concentraciones detectadas en las diferentes muestras se observan en la tabla 2.

En 34 pacientes el diagnóstico clínico presuntivo que indicó el tratamiento empírico fue la ITU. Los antibióticos prescritos en estos casos fueron amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefixima, ciprofloxacino, norfloxacino, fosfomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y azitromicina. En 27 ocasiones el tratamiento fue en monoterapia (incluyendo las combinaciones amoxicilina-ácido clavulánico y trimetoprim-sulfametoxazol), en 2 pacientes se combinaron antibióticos betalactámicos (amoxicilina-clavulánico y cefuroxima), en otros 2 se prescribieron betalactámicos y fluoroquinolonas y en 3 más se combinó fosfomicina con un macrólido (azitromicina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino) o un betalactámico (cefuroxima). En los 5 pacientes restantes el diagnóstico fue de IVRB y se prescribieron cefuroxima (2 pacientes en monoterapia), levofloxacino (2 pacientes en monoterapia) y amoxicilina-ácido clavulánico, cefixima y levofloxacino en un mismo paciente.

A los sujetos a los que se prescribió amoxicilina, ácido clavulánico, cefixima, cefuroxima, ciprofloxacino, fosfomicina o norfloxacino se les citó 24 horas después de la primera consulta, en los casos en que se prescribió levofloxacino se les citó entre las 24 y 48 horas, en caso de trimetoprim-sulfametoxazol se les citó entre las 48 y las 72 horas y a los que se les prescribió azitromicina se les citó pasadas 72 horas.

Se analizaron 71 muestras (37 de orina, 29 de sangre y 5 esputos). Las concentraciones detectadas para un mismo antibiótico fueron muy variables, a pesar de que se utilizaron dosis y pautas de administración estándar. Como se observa en la tabla 2, la mayor variabilidad se produjo entre los antibióticos detectados en muestras de orina, con rangos de 394,70-8,82 mg/L para amoxicilina; 400,70-0,30 mg/L para cefuroxima; 83,50-9,10 mg/L para cefixima; 532,00-0,06 mg/L para ciprofloxacino y 309,60-3,10 mg/L para fosfomicina, como más destacables.

En 19 pacientes (48,7%) se detectaron discrepancias. Hubo 8 omisiones, es decir, no se detectaron niveles de ningún antibiótico, por lo tanto, se consideró que el paciente no realizó el tratamiento pautado, ni ningún otro. En cinco pacientes las omisiones fueron parciales, sólo se detectó alguno de los antibióticos prescritos, asumiéndose, por tanto, que el paciente sólo tomó aquel antibiótico que se detectó. Hubo 4 duplicidades terapéuticas, en las que, además de los antibióticos prescritos, se detectaron niveles de otro antibiótico no pautado (pacientes 1, 11, 13 y 23). Por último, en 2 pacientes la discrepancia detectada fue la permuta, es decir, la detección de antibióticos diferentes a los prescritos.

Tabla 2 Variables demográficas, clínicas y analíticas de los 39 pacientes incluidos en el estudio

Paciente	Sexo	Edad (años)	Otros tratamientos	Sospecha clínica	Antibiótico prescrito	Dosis (mg)	Pauta (nº tomas / día)	Concentración del antibiótico prescrito			Otros antibióticos detectados			Discrepancia
								En orina (mg/L)	En sangre (mg/L)	En esputo (mg/Kg)	Antibiótico	Muestra	Concentración (mg/L)	
1	M	28	No	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	8,82 2,19	2,60 0,60	-	Orina Sangre	153,30 0,68	Duplicidad	
2	M	38	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	<0,02	<0,06	-	-	-	Omisión	
3	H	57	No	ITU	Norfloxacino	400	2	466,50	0,07	-	-	-	No	
4	H	60	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	532,00	1,00	-	-	-	No	
5	H	60	Si	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,4	<2,00	-	-	-	Omisión parcial	
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	-	-			
					Cefuroxima	500	2	177,90	<0,05	-	-			
6	M	85	Si	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	<0,22	-	-	-	Omisión	
7	M	61	Si	ITU	Cefixima	400	1	83,50	12,00	-	-	-	No	
8	M	76	Si	ITU	Cefuroxima	500	2	400,70	21,30	-	-	-	No	
9	M	59	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	<0,02	<0,06	-	-	-	Omisión	
					Cefixima	400	1	<0,30	<0,50	-	-			
10	M	81	Si	ITU	Cefuroxima	125	2	0,30	<0,05	-	-	-	No	
11	M	64	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,49	0,4	-	Orina	54,04	Duplicidad	
					Ciprofloxacino	500	2	54,50	5,50	-	Sangre	13,89		
12	H	61	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,13	<0,06	-	Orina Sangre	110,66 2,19	Duplicidad	
13	H	75	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,13	<0,06	-	Cefuroxima Cefuroxima	110,66 2,19	Duplicidad	
14	M	89	Si	ITU	Fosfomicina	3000	1	-	<0,22	-	-	-	Omisión	
15	M	36	No	ITU	Cefuroxima	500	2	95,80	0,70	-	-	-	No	
16	M	47	No	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	5,24	-	-	-	Omisión parcial	
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	-	-			
17	M	25	No	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	-	-	Orina	14,30	Permuta	
18	M	69	No	ITU	Azitromicina	500	1	<0,05	-	-	-	-	Permuta	
					Fosfomicina	3000	1	<0,05	-	-	-			
19	H	38	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,06	-	-	-	-	No	
					Fosfomicina	3000	1	3,10	-	-	-			
20	M	58	No	ITU	Amoxicilina	500	3	394,70	-	-	-	-	No	
					Ácido clavulánico	125	3	98,70	-	-	-			

H: hombre; M: mujer; ITU: infección del tracto urinario; IVRB: infección de vías respiratorias bajas

Tabla 2		Variables demográficas, clínicas y analíticas de los 39 pacientes incluidos en el estudio (cont.)												
Paciente	Sexo	Edad (años)	Otros tratamientos	Sospecha clínica	Antibiótico prescrito	Dosis (mg)	Pauta (nº tomas / día)	Concentración del antibiótico prescrito			Otros antibióticos detectados			Discrepancia
								En orina (mg/L)	En sangre (mg/L)	En esputo (mg/Kg)	Antibiótico	Muestra	Concentración (mg/L)	
21	M	77	No	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	231,30 57,80	60,80 <0,15	-	-	-	-	No
22	M	69	Sí	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	298,10 74,10	<2,00 <0,15	-	-	-	-	No
23	M	69	Sí	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	372,70 93,50	-	-	Cefuroxima	Orina	0,40	Duplicidad
24	M	64	Sí	ITU	Fosfomicina	3000	1	309,60	145,60	-	-	-	-	No
25	M	72	Sí	IVRB	Cefixima	200	1	<0,30	<0,5	<0,50	-	-	-	Omisión parcial
					Amoxicilina	500	3	<0,40	<2,00	<1,00	-	-		
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	<0,25	-	-		
26	M	69	No	IVRB	Levofloxacino	500	1	43,50	4,70	3,60	-	-	-	No
27	M	58	Sí	IVRB	Cefuroxima	500	2	183,50	4,10	<0,05	-	-	-	No
28	H	79	No	IVRB	Cefuroxima	500	2	218,60	3,29	2,19	-	-	-	No
29	H	79	No	IVRB	Levofloxacino	500	1	-	2,66	0,55	-	-	-	No
30	H	86	Sí	ITU	Levofloxacino	500	1	35,60	1,05	<0,13	-	-	-	Omisión parcial
					Norfloxacino	400	2	<0,01	-	-	-	-		
31	M	41	No	ITU	Cefixima	400	1	9,10	-	-	-	-	-	No
					Cefuroxima	500	2	107,30	<0,05	-	-	-		
32	M	97	No	ITU	Trimetopim	160	2	41,30	-	-	-	-	-	No
					Sulfametoxazol	800	2	80,30	-	-	-	-		
33	M	72	No	ITU	Cefuroxima	500	2	<0,01	<0,05	-	-	-	-	Omisión
34	M	23	No	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	-	-	-	-	-	Omisión parcial
					Cefuroxima	500	2	8,90	-	-	-	-		
35	M	80	Sí	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	-	-	-	-	-	Omisión
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	-	-	-	-		
					Cefuroxima	500	2	<0,01	-	-	-	-		
36	M	81	Sí	ITU	Cefuroxima	500	2	105,50	3,90	-	-	-	-	No
37	M	45	No	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	<0,22	-	-	-	-	Omisión
38	M	50	No	ITU	Cefixima	400	1	<0,30	<0,50	-	-	-	-	Omisión
39	M	69	Sí	ITU	Ciprofloxacino	500	2	282,30	-	-	-	-	-	No

H: hombre; M: mujer; ITU: infección del tracto urinario; IVRB: infección de vías respiratorias bajas

Discrepancia	Sexo		Otros tratamientos		Pauta de administración (nº tomas / día)		
	Hombre	Mujer	Sí	No	1	2	3
	(n = 9)	(n = 30)	(n = 18)	(n = 21)	(n=9)	(n=20)	(n=10)
Sí (n=19)	3	16	8	11	5	7	7
No (n=20)	6	14	10	10	4	13	3

Como se observa en la tabla 3, en el 53,3% de las mujeres y en el 33,3% de los hombres se observó algún tipo de discrepancia, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,451$). De igual modo, el análisis de la relación entre las discrepancias detectadas y la edad de los pacientes concluyó que no existían diferencias significativas ($p = 0,545$). También hubo discrepancias entre el 44,4% de los pacientes que tomaban previamente alguna medicación y el 52,4% de los que no tomaban otros fármacos. El análisis de detección de discrepancias indicó que no existían diferencias significativas entre el criterio de estar o no polimedocado ($p = 0,715$). Por último, el análisis de asociación entre la identificación de algún tipo de discrepancia al tratamiento antibiótico y el número de dosis diarias mostró que no existían diferencias significativas entre estas dos variables ($p = 0,479$).

DISCUSIÓN

Los métodos para valorar la adherencia terapéutica se han clasificado en dos grandes grupos: indirectos y directos. Los métodos indirectos, como el recuento de medicación, el recuento por sorpresa, los registros de dispensación o los cuestionarios, son métodos baratos, sencillos y fáciles de aplicar en la práctica clínica; sin embargo, no son muy precisos, y, en determinadas circunstancias, pueden arrojar resultados de poca validez¹⁰. Entre los métodos indirectos, se considera que los monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS) ofrecen datos más exactos y permiten conocer el comportamiento del paciente en relación a la toma del medicamento, ya que se acepta que cada vez que el recipiente se abre es para retirar y tomar un comprimido, aportando información puntual de cómo el paciente toma realmente la medicación³. Los métodos directos se basan en la determinación del fármaco, sus metabolitos u otros marcadores bioquímicos, en fluidos corporales, habitualmente orina y/o sangre. Son poco utilizados en la práctica habitual, por su dificultad técnica y elevado coste, aunque, en el contexto de las enfermedades infecciosas, se han usado en el seguimiento de los pacientes con tratamiento antirretroviral¹¹.

Actualmente, la determinación de los niveles de fármacos mediante cromatografía líquida ha demostrado su utilidad

para la monitorización plasmática de las terapias antimicrobianas, especialmente en pacientes hospitalizados¹², si bien es poco habitual hacerlo en fluidos biológicos diferentes a la sangre y apenas existe experiencia en pacientes de AP, a pesar de ser éste el entorno sanitario donde se prescriben el 80% de los tratamientos antibióticos¹³.

En el presente estudio se empleó la metodología UHPLC-MS/MS para objetivar, a través de datos analíticos, la relación entre la prescripción y el consumo de antibióticos en pacientes ambulatorios, determinando, para ello, las concentraciones de los fármacos en muestras de orina, esputo y/o sangre. Consideramos que se trata de un enfoque original, ya que los datos de adherencia terapéutica obtenidos de los estudios realizados en pacientes hospitalizados y en ensayos clínicos, no son extrapolables, de forma fiable, a lo que sucede en AP, y los métodos indirectos, como la entrevista y los cuestionarios estructurados, son más susceptibles de sesgos¹³.

Un porcentaje elevado de los pacientes ambulatorios (48,7%) no cumplió de manera correcta con el tratamiento prescrito. La mayor parte de las discrepancias fueron debidas al incumplimiento, por omisión completa (42,1%) o parcial (26,3%), en la toma del fármaco; además de 6 pacientes en los que se detectaron antibióticos no prescritos (duplicidades o permutas). Este porcentaje de incumplimiento es parecido al obtenido en otros estudios. Así, en el meta-análisis de Kardas et al.⁶, realizado a partir de estudios observacionales en un entorno comunitario, se estableció que el 37,8% de los pacientes no cumplían correctamente el tratamiento antibiótico prescrito, con porcentajes de adherencia inferiores al 10% en algunos de los trabajos analizados. Además, esta falta de adherencia terapéutica, total o parcial, fue independiente del sexo y la edad, de forma similar a lo encontrado en otros estudios sobre cumplimiento terapéutico^{6,13}.

Es conocido que la automedicación, especialmente en procesos no graves, es un hecho frecuente¹⁴, lo que podría explicar el alto número de duplicidades y permutas encontrados (15,4% de los pacientes). Los enfermos suelen recurrir a medicamentos que almacenan en casa como sobrantes de tratamientos previos (botiquines caseros), por lo que, cuando aparecen síntomas que consideran iguales o muy similares a los de

un episodio anterior, toman la medicación que en esa ocasión se le prescribió¹⁵. Por eso, en ocasiones, cuando una prescripción médica es diferente a la que se hizo en un episodio previo que se resolvió satisfactoriamente, los pacientes pueden tender a tomar aquellos mismos antibióticos que fueron prescritos en esa ocasión anterior y que pueden tener almacenados en casa.

Entre otros motivos, esta automedicación es consecuencia de que, en algunas ocasiones, la presentación farmacéutica no se ajusta a la pauta de tratamiento prescrita, por lo que es habitual que los pacientes acumulen medicación sobrante en sus domicilios¹⁶. Además, aunque actualmente consideramos que es excepcional, todavía es posible la dispensación farmacéutica de antibióticos sin prescripción médica.

En cualquier caso, para no incomodar a los pacientes y poder realizar la toma de muestra en la segunda visita, no se les preguntó si habían realizado alguna modificación en la terapia prescrita por el médico, sólo se realizó la toma de muestra correspondiente para poder analizar los niveles de fármacos. Desconocemos, por tanto, el motivo real por el que los pacientes tomaron antibióticos no prescritos por su médico.

Si bien nuestro estudio no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en función del número de tomas diarias del antibiótico, las discrepancias encontradas entre los pacientes a los que se les prescribió tres tomas diarias (7 pacientes de 10) fue superior a la detectada en pacientes con una (5 pacientes de 9) o dos tomas (7 pacientes de 20). Otros estudios sobre adherencia terapéutica, a través de la utilización de MEMS, realizados en nuestro país, también han detectado un alto grado de incumplimiento terapéutico, especialmente en regímenes largos, con varias dosis diarias³. Por tanto, al igual que lo publicado por otros autores, el cumplimiento terapéutico se relacionó, de forma inversa, con el número de dosis diarias^{3,17,18}.

Es obligado señalar, en nuestro trabajo, que de los 39 pacientes seleccionados para el estudio, en 8 se realizaron tratamientos combinados, prescribiendo 2 antibióticos en 7 pacientes con sospecha de ITU y 3 antibióticos en un paciente con IVRB (tabla 2). Salvo en dos de los pacientes, estas combinaciones se realizaron utilizando antibióticos pertenecientes a diferentes familias. La elección de un antibiótico para el tratamiento empírico de un proceso infeccioso depende de varios factores, como los antecedentes personales, incluyendo la historia de alergias u otras reacciones adversas, la tendencia del fármaco a producir efectos colaterales en la microbiota, la disponibilidad del fármaco, el coste del tratamiento y, sobre todo, el patrón de resistencias de los patógenos más habituales. El fenómeno del incremento de las resistencias antibióticas, no sólo en el medio hospitalario, sino especialmente en el comunitario, ha generado cambios en las recomendaciones terapéuticas. Los antibióticos para los que se describen mayores tasas de resistencia son algunos betalactámicos (como cefalosporinas de segunda y tercera generación debido al auge de enterobacterias productoras de BLEEs así como a la frecuencia del aislamiento de *Enterococcus* spp.), las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol¹⁹. Los patrones locales de sensibilidad de las bacterias a los antibióticos

deberían marcar las pautas de tratamiento empírico, en lugar de guías internacionales que se siguen de forma inespecífica; sin embargo, no siempre los médicos de atención primaria tienen acceso a estos datos de ámbito local, por lo que se dejan llevar por su propia experiencia.

Por estos motivos, ante la prescripción de un tratamiento antibiótico empírico, al médico siempre le surge la duda de si la bacteria responsable del proceso clínico presentará algún tipo de resistencia que provoque el fracaso terapéutico, por lo que, en ocasiones, puede tender a la prescripción conjunta de diferentes antibióticos. En cualquier caso, debido a que el análisis de las prescripciones médicas y su adherencia a las guías de práctica clínica no fueron objetivo de nuestro estudio, no se valoró, desde este punto de vista, los motivos precisos para este tipo de tratamientos combinados.

Entre las limitaciones de nuestro estudio está la variabilidad de las concentraciones antibióticas detectadas en los tres fluidos. Es posible que la ausencia de un protocolo de extracción de muestras que especificase el momento del día en el que realizar la toma, en relación a la dosificación de cada tratamiento, pueda haber contribuido a la misma. Esto podría explicar la detección de niveles discordantes para algunos antibióticos betalactámicos (ácido clavulánico, amoxicilina y cefuroxima) y fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) en diferentes muestras, como se observa en la tabla 2. Los antibióticos betalactámicos alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas rápidamente tras su administración, siendo la vida media plasmática de 1 a 1,4 horas, para la mayor parte de ellos²⁰. Las fluoroquinolonas tienen una buena absorción cuando se administran por vía oral, con una vida media plasmática de 4 horas para ciprofloxacino y 7 horas para levofloxacino, una eliminación principalmente renal, y alcanzan concentraciones más altas en el pulmón que en plasma²¹. El hecho de que en algunos pacientes se detectasen niveles de betalactámicos y fluoroquinolonas en orina, pero no en sangre, podría deberse a que la extracción de estas muestras se realizó pasado el tiempo de vida media plasmática de los antibióticos, y cuando se habían concentrado en la orina. En aquellos pacientes en los que se detectaron niveles de betalactámicos en sangre, pero no en orina, es posible que la extracción se realizase cuando aún el antibiótico no se había concentrado en orina.

Por otro lado, la determinación de concentraciones de antimicrobianos en pacientes con infección respiratoria puede realizarse en esputo, líquido pleural, lavado broncoalveolar o líquido de revestimiento de las células epiteliales. Se considera que el esputo es la muestra menos útil, ya que en el proceso de expectoración se diluye con la saliva, y los niveles de fármacos detectados serán, por tanto, inferiores a la realidad. Este es el motivo por el que se prefiere medir las concentraciones en compartimentos específicos del pulmón, como líquido de revestimiento del epitelio pulmonar, fluido intersticial o macrófagos alveolares²². Sin embargo, esto es factible en población hospitalaria, pero no entre población de AP, ya que se requieren procedimientos invasivos para la toma de este tipo de muestras. Es posible que la detección de niveles de levofloxacino en sangre y orina, pero no en esputo, en pacientes

con IVRB tratados con este antibiótico pueda ser explicada por la dilución de la muestra de esputo con saliva. Por último, está descrita la posibilidad de que cefuroxima no se detecte en tejido pulmonar después de la administración de una única dosis²³, lo que podría explicar los niveles indetectables de este antibiótico en el esputo de un paciente con IVRB, en el que, sin embargo, cefuroxima sí se detectó en otras muestras.

Es posible que la variabilidad de las concentraciones de antibióticos detectados se pudiese controlar planteando un protocolo que incluyese un procedimiento de extracción de muestras ajustado a las características farmacocinéticas/farmacodinámicas de cada antibiótico, una metodología precisa para la detección de las concentraciones de los fármacos en esas muestras, como la técnica UHPLC-MS/MS, y el empleo de cuestionarios estructurados. De esta forma, podríamos conocer si el paciente realizó el tratamiento antibiótico siguiendo estrictamente la prescripción médica, evitando los sesgos asociados al olvido de dosis, sobredosificación, uso de antibióticos almacenados en el domicilio, etc. y detectar los niveles de antibióticos de forma precisa en el foco de actuación.

En conclusión, la falta de adherencia a los tratamientos y los errores farmacológicos, que actualmente pueden detectarse mediante el empleo de técnicas analíticas precisas, constituyen un gran problema en el ámbito de la Atención Primaria. Es necesario realizar estudios en pacientes ambulatorios que nos permitan conocer mejor las pautas de terapia antibiótica, detectar los tratamientos inadecuados o incompletos y conocer el uso que la población hace de los antibióticos, para poder establecer las medidas necesarias de control.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado a través del Proyecto de Investigación "Análisis de los niveles de antibióticos y su aplicación en las guías electrónicas de resistencias como estrategia para optimizar su uso clínico" (P108/90354), subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, a través del Fondo de Investigación Sanitaria

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2003. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4883e/>
- Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(7):1305-11.
- Llor C, Sierra N, Hernández S, Moragas A, Hernández M, Bayona C, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):396-9.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD000011
- Rigueira García A. Treatment compliance: what do we know about Spain? *Aten Primaria* 2001;27(8):559-68.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):106-13.
- Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):616-27.
- Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2001;19(12):1185-97.
- Cazorla-Reyes R, Romero-González R, Frenich AG, Rodríguez Maresca MA, Martínez Vidal JL. Simultaneous analysis of antibiotics in biological samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2014;89:203-12.
- Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2009.
- Duong M, Golzi A, Peytavin G, Piroth L, Froidure M, Grappin M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials* 2004;5(4):216-23.
- Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodo G, Castagnola E, Cangemi G. Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chemother* 2015;27(6):343-7.
- Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62(599):e429-e37.
- Richman PB, Garra G, Eskin B, Nashed AH, Cody R. Oral antibiotic use without consulting a physician: a survey of ED patients. *Am J Emerg Med* 2001;19(1):57-60.
- Vacas Rodilla E, Castellà Dagà I, Sánchez Giralt M, Pujol Algué A, Pallarés Comalada MC, Balagué Corbera M. Self-medication and the elderly. The reality of the home medicine cabinet. *Aten Primaria* 2009;41(5):269-74.
- Segú Tolsà JL, Rubio Dalmau A, Pérez López S, Fernández Roure JL, Serrat Torres J, Modamio Charles P, et al. Assessment of the impact of the use single-dose medications in 2 primary care centres. *Aten Primaria* 2013;45(9):451-60.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infec-

- tions: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):531-6.
19. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42(10):1033-8.
 20. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(2):116-29.
 21. Alós JI. Quinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(5):290-7.
 22. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(10):637-64.
 23. Conte JE Jr, Golden J, Duncan S, McKenna E, Lin E, Zurlinden E. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(7):1617-22.

Joaquín Gómez Gómez¹
Jorge-Luis Gómez Torres²
Alicia Hernández Torres¹
José Antonio García
Córdoba³
Manuel Canteras Jordana⁴

Influencia de la protocolización del tratamiento inicial con corticoides en la estancia y costo de las neumonías adquiridas en la comunidad. Estudio prospectivo 2015

¹Servicio de MI-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Murcia.

²Departamento de Administración y Gestión Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia.

³Departamento de Estadística. Universidad Politécnica de Cartagena (Murcia)

⁴Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Valorar el impacto que la inclusión inicial de corticoides en el protocolo de tratamiento de un paciente con neumonía de la comunidad (NAC) puede tener en la estancia y costo de los procesos en enfermos ingresados con este diagnóstico en un hospital clínico universitario.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de los pacientes ingresados con el diagnóstico de NAC en los Servicios de Medicina Interna e Infecciosas durante los meses de enero a marzo de 2015; los pacientes se clasificaron en Grupo I, en caso de haber recibido esteroides desde el diagnóstico del proceso neumónico y hasta la finalización del tratamiento antibiótico y en Grupo II, si no habían recibido esteroides; la administración o no de esteroides fue realizada según la práctica clínica de cada médico responsable del paciente. Se valoró el costo según el GRD de NAC.

Resultados. La edad < de 65 años es más frecuente en el grupo I que en el II, siendo el único factor diferencial entre ambas cohortes con significación estadística ($p < 0,05$). En el análisis bivariado, las estancias medias del grupo I (5,37 vs 8,88 días) fueron significativamente menores ($p < 0,0005$) y también lo fueron los costes (2.361 euros vs 3.907 euros) ($p < 0,0005$). En el estudio multivariado se asociaron de forma independiente los costes altos (>3.520 euros) a los pacientes con EPOC (OR=2,602; IC95% 1,074-6,305) y al grupo II (pacientes que no habían recibido esteroides) (OR=6,2; $p=0,007$).

Conclusiones. El no utilizar corticoides en el tratamiento de los pacientes con neumonías comunitarias se asoció, junto con el ser EPOC a un mayor coste del ingreso, valorado por el GRD/estancia diaria.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad; esteroides; estancia media; coste económico.

Influence of initial protocolized treatment with steroids in length of stay and costs of community acquired pneumonia

ABSTRACT

Objective. The aim of the study was to analyze the impact of steroid treatment in patients with community acquired pneumonia (CAP), both in length of stay and economical cost of admission at a clinical university hospital.

Patients and methods. Prospective study of admitted patients with the diagnosis of CAP, both in Internal Medicine and Infectious diseases department. The study was conducted from January to march 2015; patients receiving steroids from diagnosis to end of antibiotic treatment were classified as group I; otherwise, they were considered in group II. Administration of steroids was done according to the criteria of the responsible. Cost was established according to CAP Diagnostic Related Group (DRG).

Results. Prevalence of patients younger than 65 year-old was higher in group I ($p < 0,05$). In bivariate analyses, mean admission time was lower in group I (5.37 vs 8.88 days) ($p < 0,0005$) and also economical cost (2,361 euros vs 3,907 euros) ($p < 0,0005$). In multivariate analysis, factors independently associated to higher cost (>3,520 euros) were COPD (OR=2.602; 95% CI 1.074-6.305) and group II (patients with no steroids) (OR=6.2; $p=0,007$).

Conclusions. No administration of steroids in patients with CAP was associated, together with COPD, with higher economical cost (evaluated by DRG/length of stay).

Key words: community-acquired pneumonia; steroids; mean length of admission; economical cost.

Correspondencia:

Joaquín Gómez Gómez

Servicio de MI-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Departamento de Medicina Interna. Universidad de Murcia.

E-mail: joagomez@um.es

INTRODUCCIÓN

Las neumonías constituyen los procesos infecciosos que más ingresos hospitalarios precisan, representando un gran número de estancias con un aumento significativo del costo sanitario¹. Por otra parte, es conocido el hecho de que un mayor índice de comorbilidad y una edad más avanzada se asocian con un peor pronóstico, influyendo ambos factores en un incremento en la duración del ingreso hospitalario así como en una mayor frecuencia de morbi-mortalidad (fallos, recidivas, complicaciones, reingresos...) con secuelas que condicionan una peor calidad de vida²⁻⁴.

En los casos de infecciones graves (neumonías y bacteriemias), hemos observado en nuestra experiencia que la protocolización del uso de antibióticos y la participación activa del especialista clínico en infecciosas, se asocian de forma independiente con una mejor evolución⁵⁻⁷.

Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con neumonías graves sigue siendo elevada; en los últimos años emerge de nuevo la idea de que el uso de corticoides pueda mejorar la evolución de estos pacientes, aunque los datos actuales siguen siendo controvertidos⁸.

Por todo ello, hemos realizado un estudio prospectivo para valorar el impacto que la inclusión inicial de corticoides en el protocolo de tratamiento de un paciente con neumonía de la comunidad (NAC) puede tener en la estancia y costo de los procesos de los enfermos ingresados con este diagnóstico en un hospital clínico universitario.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos estudiado de forma prospectiva y observacional, los pacientes diagnosticados de NAC e ingresados en los Servicios de Medicina Interna y MI-Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre los meses de enero-marzo del 2015. Se excluyeron todos los pacientes inmunodeprimidos en situación crítica.

Todos los pacientes fueron valorados de acuerdo con un protocolo preestablecido, en el que se recogieron distintas variables clínico-epidemiológicas.

Se definió la NAC cuando el paciente presentaba, antes del ingreso y sin tener relación previa con el hospital, signos clínicos y semiológicos de infección del tracto respiratorio inferior y mostraba en una radiografía de tórax o TC de tórax un infiltrado pulmonar, en ausencia de otros diagnósticos alternativos¹.

Estudio del paciente. La gravedad de los pacientes se estableció siguiendo la escala FINE-PORT⁹, así como según el pronóstico de la enfermedad de base de acuerdo con los criterios de McCabe y Jackson¹⁰, índice de comorbilidad de Charlson¹¹ y gravedad clínica inicial en las primeras 24 horas, mediante el índice de PITT¹² y los criterios de Winston¹³.

Estudio de la infección. Se realizaron las siguientes pruebas: determinación de antígeno de *Legionella* y de neu-

mococo en orina, hemocultivos (extracción de dos parejas) y cultivo de esputo en los casos en que el paciente presentase expectoración.

Tratamiento y evolución. Un subgrupo de enfermos, a decisión del clínico que lo valoraba (grupo I) recibió en las primeras 6metilprednisolona a dosis de 1mg/kg/día a intervalos de 6-8 horas por vía intravenosa y hasta la estabilidad clínica, con posterior disminución de forma gradual de la dosis, pasando a una administración por vía oral hasta el final del tratamiento antibiótico. Otro subgrupo de pacientes no recibió esteroides (grupo 2).

El tratamiento antibiótico se ajustó en ambos grupos al protocolo hospitalario consensuado realizado por la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos del centro.

En todos los pacientes se realizaron controles clínicos, analíticos y radiológicos durante su estancia y en su seguimiento a los 30 días de su alta hospitalaria.

Estudio del costo económico. Se basó en la valoración del costo de los GRD de NAC para cada paciente en su estancia hospitalaria en una planta de Servicios Médicos. Se realizaron hemocultivos, cultivo de esputo en los pacientes con expectoración, antígenos urinarios de neumococo y *Legionella*, según la metodología standart del Servicio de Microbiología. No se procedió a maniobras de diagnóstico invasivo.

Estudio estadístico. Se realizó un análisis estadístico bivariante que comparó los dos grupos de poblaciones estudiadas. La comparación de estancias y de los costes se realizó mediante un contraste de igualdad de medias con el test de la t-Student. La comparación de grupos de variables cualitativas se hizo mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la X² de Pearson, complementado con un análisis de residuos y determinaciones de riesgo relativo. Los costes se codificaron en bajos (inferiores a 3.520 euros) y altos (superiores a 3.520 euros), para hacer un análisis de regresión logística.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 60 pacientes que recibieron esteroides como parte del tratamiento de la neumonía y 58 que no.

Las características clínico-epidemiológicas de ambos grupos se resumen en las tablas 1, 2 y 3. Se puede observar, que la edad < de 65 años es mucho más frecuente en el grupo I que en el II, siendo el único factor diferencial entre ambas cohortes con significación estadística (p=0,008). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de uno y otro grupo, aunque fue discretamente superior en el grupo II.

En el análisis bivariado, las estancias medias del grupo I (5,37días) fueron significativamente menores que las del grupo II (8,88) (p<0,0005) y también lo fueron los costes del grupo I (2.361 euros versus 3.906,9 euros) (p<0,0005).

En el estudio multivariado para analizar los factores que influían en los costes, estableciendo como punto de corte 3520 euros (para una categorización de los mismos), solo se asocia-

Tipo	Grupo I N=60 n (%)	Grupo II N=58 n (%)	p
Edad			
>65 años	14 (23,3)	43 (74,1)	<0,008
<65 años	46 (76,7)	15 (25,9)	
Sexo			
Hombre	38 (63,3)	37 (63,7)	ns
Mujer	22 (36,7)	21 (36,2)	
Tabaquismo	38 (63,3)	37 (63,7)	ns
EPOC	22 (36,7)	26 (44,8)	ns
Diabetes mellitus	25 (41,6)	27 (46,5)	ns
Enfermedad SNC	13 (21,6)	11 (18,9)	ns
Enfermedades cardiocirculatorias	43 (71,6)	41(70,6)	ns
Insuficiencia cardíaca	14 (23,3)	15 (25,8)	ns
Tumores sólidos	8 (13,3)	10 (17,2)	ns
Insuficiencia renal crónica	5 (8,3)	7 (12,7)	ns
Artritis reumatoide	5 (8,3)	4 (6,8)	ns
Úlcus péptico	3 (5)	2 (3,4)	ns
Alcoholismo	6 (10)	6 (10,3)	ns
Uso previo antibióticos	20 (33,3)	16 (27,5)	ns

ron de forma independiente los costes altos (>3520 euros) a los pacientes con EPOC (OR=2,602; IC95% 1,074-6,305) y al grupo II (pacientes que no habían recibido esteroides) (OR=8,707 (IC95% 3,493-21,703). El subanálisis de los pacientes mayores de 65 años mantuvo dicha asociación estadísticamente significativa del grupo I a costes bajos (OR=6,2; p=0,007....)

DISCUSIÓN

El tratamiento inicial con corticoides combinados con antibióticos según el protocolo hospitalario se asoció en nuestro estudio, de forma estadísticamente significativa con una disminución de la estancia y del costo (p<0,0005) evaluado a partir del GRD de NAC/estancia hospitalaria en un servicio médico, significación que se mantiene al analizar el subgrupo de pacientes mayores de 65 años.

Estos resultados son semejantes a los observados por otros autores¹⁴. Globalmente se indica que en pacientes con NAC el uso inicial de un ciclo corto de 5-7 días de 50 mg de prednisona o 6 mg de metilprednisolona por vía oral disminuye el número de fallos terapéuticos¹⁵, acelera la estabilización clínica¹⁶, evita complicaciones¹⁷ y acorta la estancia media en un día¹⁸, traduciéndose este último factor, en un estudio que incluía 14 años de valoración, en una disminución del número de readmisiones en el mes posterior al alta¹⁹. En nuestra cohorte, limita-

Índices	Grupo I N=60 n (%)	Grupo II N=58 n (%)	p
Fine			
I-II	16 (26,6)	13 (22,4)	ns
III	24 (40)	18 (31)	
IV	20 (33,3)	26 (44,8)	
V	0	1 (1,7)	
McCabe			
II	35 (58,3)	38 (65,5)	ns
III	25 (41,7)	20 (34,4)	
Charlson			
<3	31(51,6)	24 (41,3)	ns
>3	29 (48,3)	34 (58,6)	
Winston			
I-II	2 (3,3)	4 (6,8)	ns
III-IV	58 (96,7)	54 (93,1)	
Pitt			
<3	60 (100)	56 (96,5)	ns
>3	0	2 (3,4)	

Complicaciones	Grupo I N=60 N (%)	Grupo II N=58 N (%)	p
Insuficiencia respiratoria aguda	16 (26,6)	20 (34,4)	ns
Insuficiencia renal aguda	13 (21,6)	17 (29,3)	ns
Tratamiento			
Ceftriaxona + azitromicina	45 (75)	36 (62)	ns
Levofloxacino	15 (25)	18 (31)	
Otros	0	4 (7)	
Evolución			
Exitus	1 (1,6)	4 (6,8)	ns
Curación	59 (98,4)	54 (93,2)	
Estancia media (días)	5,37	8,88	<0,0005
Coste económico (euros)	2361,33	3908,91	<0,0005

da por el corto periodo de estudio y el tamaño de la muestra, encontramos una disminución de la estancia media de hasta 3 días y por tanto también un descenso del costo evaluado según el GRD de neumonía comunitaria. Aunque es conocido que el gasto económico de un ingreso en función tan solo del GRD está sujeto a errores, a variabilidad según las áreas, tipos de hospitales, estaciones y tipo de pacientes²⁰, en nuestro caso solo hemos tenido en cuenta el coste/día de pacientes ingresados con el diagnóstico de NAC en planta de Servicios médicos.

En nuestro trabajo no hemos evaluado el impacto que los programas de tratamiento secuencial (iv/im/oral) tendría en el acortamiento de las estancias, facilitando un alta domiciliaria más precoz, al permitir completar el tratamiento con agentes adecuados según protocolos, tal y como se ha reflejado en la literatura²¹. Es posible que la optimización y secuenciación del tratamiento antibiótico de forma precoz en el grupo I influya también en una menor estancia media y por tanto un menor coste del ingreso, por lo que es posible que estemos ante un sesgo en la valoración del papel de los esteroides en la variable estancia media y coste económico derivado de la misma.

Otro dato a tener en cuenta es que no se incluyeron en el estudio los efectos secundarios y su influencia sobre la morbilidad derivada de los mismos en uno y otro grupo pero sobre todo asociada al uso de esteroides (hiperglucemias, síndromes confusionales...), aunque si se dispone en la literatura de un metaanálisis que analiza la seguridad del uso de corticoides en pacientes con neumonías y valora un buen perfil de tolerancia y sin influencia en la evolución de los pacientes²².

En resumen, podemos señalar, de acuerdo con nuestros resultados estadísticos, que el uso inicial de corticoides en combinación con antibióticos según protocolos de tratamiento empírico de los pacientes con NAC, se asocia de forma independiente con un acortamiento de las estancias y una disminución del coste sanitario estimado a partir del GRD.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Elisa García Vázquez por su espíritu crítico en la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- García Vázquez E, Soto S, Gómez J, Herrero JA. Simple criteria to assess mortality in patients with Community-Acquired Pneumonia. *Med Clin* 2008; 131: 201-4.
- Sligi WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 142-7.
- Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P et al. Decrease in Long-term Survival for hospitalized patients with Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2010; 138: 279-83
- Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, García-Rey C. et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 322-9.
- Gómez J, García Vázquez E, Puertas JA, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C et al. Valoración ClínicoEconómica de un Servicio de Medicina Interna-Infeciosas en un hospital general universitario (2005-06). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 70-4.
- Gómez J, García-Vázquez E, Bonillo C, Hernández Torres A, Canteras M. Use of antibiotics at a University Clinic Hospital: effect of protocolized antibiotic treatment in the evolution of hospital patients with infections. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28: 302-9.
- Hernández Contreras ME, Hernández Torres A, Gómez J, Ruiz J, Canteras M, García Vázquez E. Influencia en la evolución de los pacientes con bacteriemia/candidemia, de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. Estudio de una cohorte prospectiva. *Infectio* 2016. 03.003
- Meijvis S, Hardeman H, Remmelts HHF, Hejligenberg R, Rijkers G, Van Velsen-Blad H et al. Dexamethasone and length of hospital stay: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2023-30.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336: 243-50.
- MacCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteraemia. I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-55.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40: 373-83.
- Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronóstico en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Int*. 2006; 23: 66-72.
- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69: 255-61.
- Marti C, Grosgrin O, Harbarth S, Combes C, Abbas M, Rutschmann O, et al. Adjunctive corticotherapy for community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 Article number e0144032.
- Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677-86.
- Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ulmer E, Suter-Widmer I et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community acquired pneumonia: A multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1511-8.
- Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ulmer E, Suter-Widmer I et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community acquired pneumonia: A randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care* 2015; 19 (Suppl 1): S43.
- Siemienuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 519-28.
- Kaboli PJ, Go JT, Hockenberry J, Glasgow JM, Skyler R, Johnson BS et al. Associations between reduced hospital length of stay and 30-day readmission rate and mortality: 14-year experience in 129 veterans affairs hospitals. *Ann Intern Med* 2012; 157: 837-45.
- Rozenbaum MH, Mangen MJJ, Huijts SM, Van der Werf T, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*, 2015; 33:3193-9.

21. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, Smieja M, Thabane L. Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital Ward with diagnosis of community acquired pneumonia: A quasi-experimental study. *Am J Infect Control* 2016; 44: e63-e69
22. Chen LP, Chen JH, Chen Y, Wu C, Yang XH. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trial. *World J Emerg Med* 2015; 6: 171-8.

Benito Almirante¹
José Garnacho-Montero²
Emilio Maseda³
Francisco Javier Candel⁴
Santiago Grau⁵
Jesús Guinea⁶
Ignacio Moreno⁷
Patricia Muñoz⁶
Sergio Ruiz-Santana⁸

Abordaje de la candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico: papel de las equinocandinas

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

²Unidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

³Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

⁴Servicio de Microbiología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid; Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

⁵Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón, Madrid; CIBER Enfermedades Respiratorias- CIBERES (CB06/06/0058), Madrid; Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

⁷Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

⁸Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria; Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones invasoras producidas por *Candida* spp. en pacientes críticos pueden empeorar considerablemente su pronóstico, por lo que es de gran importancia establecer una detección precoz y una estrategia terapéutica adecuada. El objetivo de este estudio ha sido definir el papel diferencial de las equinocandinas para tratar determinados perfiles de pacientes críticos.

Metodología. Un comité científico formado por 9 expertos en enfermedades infecciosas, cuidados críticos, microbiología y farmacia hospitalaria revisó la evidencia existente sobre el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva en pacientes críticos. Tras ello, se elaboró un cuestionario con 35 aseveraciones para ser consensadas por 26 especialistas de las disciplinas mencionadas mediante un método Delphi modificado.

Resultados. Después de dos rondas de evaluación, se alcanzó un consenso de acuerdo en el 66% de las aseveraciones. Entre los acuerdos alcanzados son: no es necesario ajustar la dosis de equinocandinas durante una terapia de reemplazo renal; las equinocandinas son el tratamiento empírico y/o dirigido de elección para la candidemia y la candidiasis invasiva asociada a biopelículas; estos fármacos pueden utilizarse en la profilaxis antifúngica del trasplante hepático de alto riesgo. En ausencia de datos clínicos adicionales, se ha de señalar que micafungina es la equinocandina con mayor evidencia científica.

Conclusiones. Los expertos consultados mostraron un alto grado de acuerdo sobre algunos de los aspectos más controvertidos relativos al manejo de la candidemia y la candidiasis invasiva en pacientes críticos, lo permitiría aportar recomendaciones prácticas para su tratamiento.

Palabras clave: Pacientes críticos; candidemia; candidiasis invasiva; terapéutica antifúngica; equinocandinas

Correspondencia:
Benito Almirante
Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Avda. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Email: balmirante@vhebron.net
Email: benitoalmirante@gmail.com

Candidemia and invasive candidiasis approach in critically ill patients: role of the echinocandins

ABSTRACT

Introduction. Invasive infections caused by *Candida* spp. in critically ill patients may significantly worsen their prognosis, so it is of great importance to establish an early detection and a suitable therapeutic strategy. The objective of this study was to define the differential role of echinocandins in treating certain critical patient profiles.

Methodology. A scientific committee of 9 experts in infectious diseases, critical care, microbiology, and hospital pharmacy reviewed the existing evidence on the treatment of candidemia and invasive candidiasis in critically ill patients. After that, a questionnaire with 35 items was elaborated to be agreed by 26 specialists in the aforementioned disciplines using a modified Delphi method.

Results. After two rounds of evaluation, a consensus was reached in terms of agreement in 66% of the items. Some of the consensus achieved included: it is not necessary to adjust the dose of echinocandins during renal replacement therapy; the echinocandins are the empirical and/or directed treatment of choice for candidemia and invasive candidiasis associated with biofilms; these drugs may be used in the antifungal prophylaxis of high-risk liver transplantation. In the absence of additional clinical data, it should be noted that micafungin is the echinocandin with the most available scientific evidence.

Conclusions. The experts consulted showed a high degree of agreement on some of the most controversial aspects regarding the management of candidemia and invasive candidiasis in critical patients, which could inform of practical recommendations for their treatment.

Key words: Critical patients; Candidemia; Invasive candidiasis; Antifungal therapy; Echinocandins.

INTRODUCCIÓN

Las candidemias y las candidiasis invasivas (C/CI) producidas por diferentes especies de *Candida* spp. en pacientes críticos son infrecuentes, aunque empeoran de manera importante el pronóstico de los mismos. A pesar del desarrollo de nuevos antifúngicos, pueden llegar a alcanzar una mortalidad entorno al 47%^{1,2}. Por ello, la detección rápida de estas infecciones, mediante la aplicación de diversas estrategias, constituye un elemento clave para instaurar un tratamiento precoz y adecuado.

Las unidades de cuidados críticos atienden a pacientes con enfermedades médicas o quirúrgicas de una especial complejidad y de una elevada gravedad. Algunos de los ejemplos más representativos son los receptores de trasplantes, aquellos con enfermedades hematológicas avanzadas o los enfermos con quemaduras graves. Sin embargo, en el momento actual, gracias a las mejoras asistenciales y a los avances técnicos, estos pacientes tienen unas tasas de supervivencia considerablemente altas. Aun así, su pronóstico puede estar condicionado en muchas ocasiones por el desarrollo de C/CI.

Aunque actualmente se dispone de diversos antifúngicos para hacer frente a este tipo de patologías, las equinocandinas constituyen el tratamiento inicial recomendado en los pacientes con elevada sospecha o confirmación de estas infecciones³⁻⁵. Caspofungina, anidulafungina y micafungina son las equinocandinas aprobadas para su uso en la práctica clínica que han mostrado su eficacia en el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico⁶⁻⁸.

El objetivo de este consenso de expertos es evaluar los

factores de riesgo, el diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico de las C/CI en el paciente crítico e intentar definir de manera específica el papel diferencial de las equinocandinas en determinados perfiles de pacientes o de situaciones clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio fue diseñado utilizando un método Delphi modificado, una técnica de consenso profesional mediante encuestas escritas y de larga tradición de uso en la investigación biomédica^{9,10}. En esencia, esta técnica permite explorar y unificar las opiniones de un grupo de expertos sobre un tema sin las dificultades e inconvenientes inherentes a los métodos de consenso con discusión presencial, como los desplazamientos o los sesgos de influencia o interacción no confidencial.

El estudio fue llevado a cabo en 4 fases: a) creación de un comité científico mediante reuniones presenciales y elaboración de un cuestionario; b) selección de un panel de expertos a partir de profesionales sanitarios cuya tarea fue la de completar el cuestionario; c) dos rondas de encuestas en línea para conocer la opinión de los panelistas; y d) recopilación, análisis y discusión de los resultados para elaborar unas conclusiones mediante una reunión presencial del comité científico con la totalidad de los panelistas participantes. En la figura 1 se describe el procedimiento seguido.

Participantes. En el estudio participaron tres tipos de profesionales con responsabilidades diferentes: un comité científico, un equipo técnico y un panel de expertos. El comi-

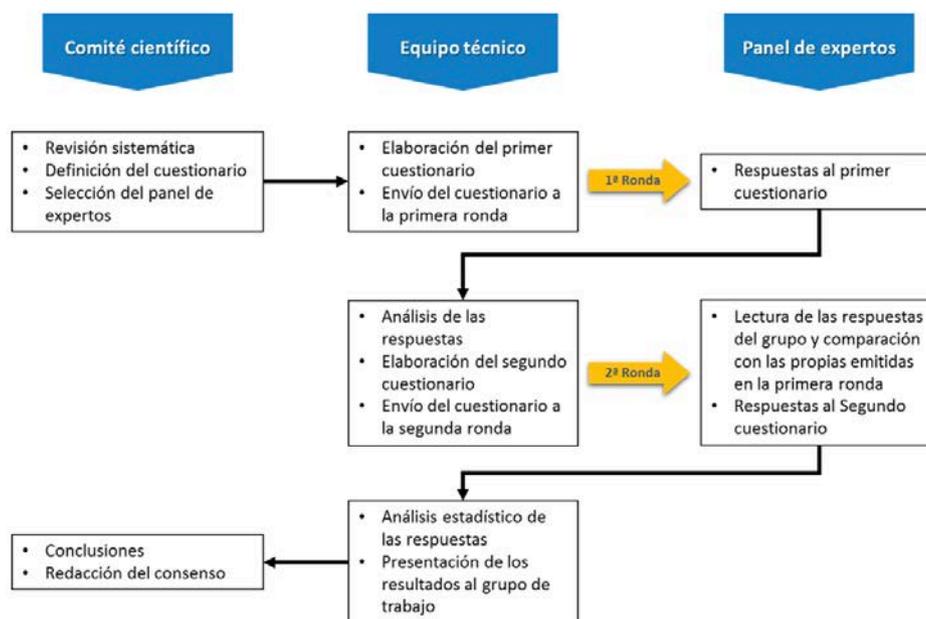


Figura 1 | Proceso seguido en la elaboración del consenso

té científico constó de 6 expertos en C/CI y 3 coordinadores, cuya función fue revisar la bibliografía y alcanzar el consenso mediante la elaboración de un cuestionario. El equipo técnico, que dirigió y supervisó todo el proceso, fue el responsable de la implementación instrumental del método (publicación y distribución del primer cuestionario, análisis de las respuestas de la primera ronda, informe intermedio, distribución del segundo cuestionario, análisis del segundo cuestionario e interpretación estadística del consenso). Finalmente, el panel de expertos lo formó un total de 26 profesionales sanitarios de la medicina elegidos por los tres coordinadores del proyecto, mediante la estrategia de muestreo "en bola de nieve", a partir de aquellos con reconocida experiencia clínica, prestigio profesional y aportaciones científicas en el campo de las enfermedades infecciosas, cuidados críticos, microbiología y farmacia hospitalaria. Se procuró disponer de una adecuada distribución territorial entre todas las Comunidades Autónomas de España.

Cuestionario. Después de una búsqueda sistemática de la literatura y del análisis de la bibliografía, el comité científico elaboró un total de 35 aseveraciones agrupadas en los siguientes temas: 1) factores de riesgo y diagnóstico precoz de las C/CI en el paciente crítico que recibe equinocandinas; 2) tratamiento de las C/CI en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea; 3) tratamiento de las C/CI de origen intraabdominal; 4) candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas; 5) tratamiento de las C/CI en pacientes con disfunción hepática; y 6) características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes en situaciones especiales (pacientes con sobrepeso y quemados).

Para la valoración de las cuestiones se propuso una única escala ordinal tipo Likert de 9 puntos, según el modelo desarrollado por la UCLA-RAND Corporation para la valoración comparativa y priorización entre distintas opciones sanitarias (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo)¹⁰. Esta escala fue estructurada en tres grupos según el nivel de acuerdo-desacuerdo de la aseveración: de 1 a 3, interpretado como rechazo o desacuerdo; de 4 a 6, interpretado como sin acuerdo o sin desacuerdo; y de 7 a 9, interpretado como expresión de acuerdo o apoyo.

Fases del proceso. El estudio Delphi se llevó a cabo en dos rondas que tuvieron lugar entre diciembre de 2016 y enero de 2017. En la primera ronda, el panel de expertos respondió al cuestionario elaborado por el comité científico mediante un sistema electrónico. El equipo técnico evaluó las respuestas y las presentó en gráficos de barras para facilitar los comentarios y las aclaraciones de cada participante.

En la segunda ronda, los panelistas recibieron los resultados de la primera encuesta para que pudieran contrastar sus opiniones personales con las del resto de participantes y, si fuera necesario, reconsiderar su opinión inicial en aquellas aseveraciones en

las que no se alcanzó un consenso. Los resultados de esta segunda ronda se analizaron y se presentaron de forma descriptiva.

El estudio finalizó a finales de enero de 2017 con una reunión presencial en la que participaron tanto el comité científico como los panelistas con la finalidad de debatir e interpretar los resultados.

Análisis e interpretación de los resultados. Para analizar la opinión grupal y el tipo de consenso alcanzado sobre cada cuestión planteada, se empleó la mediana y el intervalo intercuartílico de las puntuaciones obtenidas para cada aseveración. Se consideró que hubo consenso en cualquiera de ellas si más de dos tercios de los encuestados votaron por la opción mayoritaria; si menos de un tercio de los encuestados votó fuera de la región de tres puntos (1-3, 4-6, 7-9); y si la dispersión de las votaciones fue inferior a un índice intercuartílico de 4. De esta forma, se consideró que hubo acuerdo si la mediana fue ≥ 7 ; desacuerdo si la mediana fue ≤ 3 ; y dudoso en aquellas aseveraciones con una mediana entre 4 y 6. Por el contrario, se consideró que no hubo consenso cuando un tercio o más de los panelistas votaron en la región 1-3 y otro tercio o más en la región 7-9. También se consideraron como no consensuadas aquellas aseveraciones con una alta dispersión de opiniones (existencia de un intervalo intercuartílico ≥ 4). Aquellas aseveraciones en las que no se alcanzó un consenso (a favor o en contra) en la primera ronda, o con una gran dispersión de las opiniones (un intervalo intercuartílico ≥ 4), fueron reformuladas para volver a incluirse en el cuestionario de la segunda ronda.

RESULTADOS

Los 26 expertos consultados completaron las dos rondas del consenso Delphi. En la primera ronda se alcanzó un consenso en términos de "acuerdo" en 19 de las 35 aseveraciones propuestas (54%). Aquellas sin consenso fueron reformuladas para ser presentadas en la segunda ronda, aunque cuatro de ellas fueron eliminadas del cuestionario por falta de evidencia. En la segunda ronda se alcanzó un consenso en 4 aseveraciones reformuladas. Por lo tanto, tras las dos rondas de evaluación, fue posible un consenso en términos de "acuerdo" en 23 de las 35 aseveraciones propuestas (66%) (tablas 1-6).

Bloque 1. Factores de riesgo y diagnóstico precoz de la candidemia/candidiasis invasiva en el paciente crítico

Debido a su bajo valor predictivo positivo, no hubo consenso sobre la utilización de scores clínico-microbiológicos para identificar pacientes con alto riesgo de C/CI. La mayoría de los miembros del panel considera que, si es posible, sería interesante utilizar una combinación de biomarcadores, en lugar de uno solo, para ayudar en el diagnóstico precoz de esta patología. Sin embargo, no hubo consenso en que la decisión de iniciar tratamiento antifúngico empírico pueda basarse en

un biomarcador, tal como el β -D-glucano. Sobre la monitorización de la respuesta al tratamiento con antifúngicos empíricos, no hubo consenso sobre cuánto tiempo ha de mantenerse el tratamiento antifúngico iniciado de forma empírica en caso de no obtener confirmación microbiológica posterior. Sin embargo, se consideró que podría ser de utilidad el uso de un biomarcador con alto valor predictivo negativo en esta indicación, como el β -D-glucano, o una combinación de ellos, para ayudar en la interrupción del tratamiento empírico con antifúngicos sistémicos.

Bloque 2. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o en caso de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea

Todas las aseveraciones de este bloque fueron consensuadas por los panelistas, con un grado de acuerdo de entre el 69% y el 100%. En ellas se pone de manifiesto que es necesario un ajuste de dosis de ciertos antifúngicos cuando el paciente precisa de una técnica continua de depuración extrarrenal por alteración de su farmacocinética, especialmente en el caso de fluconazol. Sin embargo, también se indica que este tipo de técnicas no afectan en gran medida a los parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas, por lo que son el tratamiento de elección en estos pacientes. En la segunda ronda del consenso los panelistas se mostraron de acuerdo en que micafungina es la equinocandina con más evidencia clínica para el tratamiento de la candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana de oxigenación extracorpórea o dispositivos de eliminación de CO₂.

Bloque 3. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva intraabdominal

Más de un 96% de los panelistas se mostró de acuerdo en que las equinocandinas pueden emplearse como tratamiento empírico o anticipado de la C/CI en pacientes postquirúrgicos de alto riesgo con colonización multifocal por *Candida* spp., nutrición parenteral, neoplasia del tracto digestivo superior, tratamiento esteroideo, estancia hospitalaria de más de 10 días o tratamiento antimicrobiano de amplio espectro superior a 5 días. Todos los panelistas consideraron a las equinocandinas como el tratamiento de elección para la candidiasis abdominal producida por *Candida krusei*. Sin embargo, en ninguna de las dos rondas hubo consenso en considerar a micafungina como el antifúngico con mayor evidencia para el tratamiento de la candidiasis abdominal producida por *C. glabrata* o en las infecciones asociadas a biopelículas (mallas, derivaciones, stents de las vías biliares).

Bloque 4. Candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas

Prácticamente todos los panelistas se mostraron de acuerdo en que las biopelículas formadas por *Candida* spp. son difíciles de erradicar por su elevada resistencia a los antifúngicos. Por ello, se recomienda la retirada de los catéteres venosos centrales tan pronto como sea posible a pacientes con candidemia y sin neutropenia asociada. En pacientes con neutropenia la retirada de los catéteres se ha de individualizar. Los panelistas también se mostraron de acuerdo en que el tiempo diferencial de positividad de los hemocultivos no es útil para esclarecer si el catéter es o no el origen de la candidemia.

Tabla 1		Resultados del bloque 1. Factores de riesgo y diagnóstico precoz de la candidemia/candidiasis invasiva en el paciente crítico		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Los scores clínico-microbiológicos son suficientes para identificar a pacientes con un riesgo elevado de desarrollar candidiasis invasiva	4 (2-7)	19,2%	No consenso	
Tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, y con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva, se puede utilizar un biomarcador con alto valor predictivo positivo para iniciar el tratamiento antifúngico	5,5 (3-7)	26,9%	No consenso	
Se debe utilizar una combinación de biomarcadores (β -D-glucano y otro más) mejor que un solo biomarcador para el diagnóstico clínico de candidiasis invasiva	8 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
En los pacientes tratados con antifúngicos sistémicos, y con alto riesgo de candidiasis invasiva, se puede utilizar un biomarcador con un elevado valor predictivo negativo (como el β -D-glucano), o una combinación de biomarcadores, para suspender dicho tratamiento	7 (5-8)	69,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
En pacientes inmunocompetentes, el β -D-glucano tiene peor capacidad predictiva de candidiasis invasiva	6 (4-7)	46,2%	No consenso *	
Los biomarcadores, como el β -D-glucano, no parecen ser adecuados para monitorizar la respuesta al tratamiento con antifúngicos sistémicos frente a candidiasis invasiva	5,5 (3-7)	23,1%	No consenso *	

IIC: Intervalo intercuartílico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

Tabla 2		Resultados del bloque 2. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o en caso de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
La presencia de dispositivos de depuración externa (hemodiálisis/terapia de reemplazo renal continuo) en el paciente crítico, afecta a la farmacocinética de los fármacos (incluidos los antifúngicos), pudiendo alterar su eficacia	9 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Durante la terapia de reemplazo renal continuo, un elevado porcentaje de fluconazol es eliminado por la técnica, por lo que se requiere un ajuste de dosis de este antifúngico	9 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas son el tratamiento de elección en el tratamiento antifúngico del paciente crítico con candidiasis sometido a terapias de reemplazo renal continuo	8 (8-9)	92,3%	Acuerdo en 1ª ronda	
La instauración de una membrana de oxigenación extracorpórea da lugar a una serie de cambios farmacocinéticos importantes, como el aumento del volumen de distribución, debido a la hemodilución y al secuestro de fármacos a nivel del oxigenador y del resto del sistema. A pesar de ello, no existen muchos estudios farmacocinéticos que hayan determinado si la concentración de los antifúngicos varía a su paso por la membrana de oxigenación extracorpórea	8 (7-8)	92,3%	Acuerdo en 1ª ronda	
La membrana de oxigenación extracorpórea altera la farmacocinética de los azoles haciendo que sea poco predecible. Sin embargo, esta técnica no afecta, en gran medida, a los parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas	7 (7-8)	84,6%	Acuerdo en 1ª ronda	
Micafungina es la equinocandina con más evidencia clínica para el tratamiento de las candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) o dispositivos de eliminación de CO ₂	7 (6-8)	69,2%	Acuerdo en 2ª ronda	

IIC: Intervalo intercuartílico

Tabla 3		Resultados del bloque 3. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva intraabdominal		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Las equinocandinas se pueden emplear como tratamiento empírico/anticipado de candidiasis invasiva en pacientes postquirúrgicos de alto riesgo (multicolonización, nutrición parenteral, neoplasia intestinal alta, tratamiento esteroideo, estancia hospitalaria de más de 10 días, tratamiento antimicrobiano superior a 5 días) que presenten sepsis o shock séptico	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas se pueden emplear como tratamiento sistemático empírico/anticipado de candidiasis invasiva en los pacientes postquirúrgicos con dehiscencia de la sutura (independientemente del <i>Candida Score</i>) que presenten sepsis o shock séptico	8 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Para el tratamiento empírico de pacientes críticos de alto riesgo, con disfunción orgánica (SOFA \geq 6) y sepsis, sin evidencia de infección fúngica invasiva y hasta su despistaje mediante técnicas microbiológicas, se pueden emplear equinocandinas	7,5 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
La micafungina es el antifúngico con mayor evidencia científica demostrada para el tratamiento de la candidiasis abdominal producida por <i>Candida glabrata</i>	6 (5-7)	38,5%	No consenso	
El antifúngico de elección para el tratamiento de candidiasis abdominal producida por <i>Candida krusei</i> es una equinocandina	8,5 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
El antifúngico de elección cuando en la candidiasis abdominal hay biopelículas (mallas, derivaciones, <i>stents</i> biliares) es micafungina	7 (6-8)	65,4%	No consenso *	

IIC: Intervalo intercuartílico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

Tabla 4		Resultados del bloque 4. Candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Las biopelículas formadas por <i>Candida</i> spp. se caracterizan por ser difíciles de erradicar y por presentar una elevada resistencia a los antifúngicos. Ello implica que en los pacientes sin neutropenia asociada con una candidemia, con independencia de su foco de origen, se ha de proceder a la retirada inmediata de los catéteres venosos centrales de uso temporal	8,5 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
La retirada de catéteres en aquellos pacientes con neutropenia, o con catéteres vasculares permanentes, se ha de individualizar, tanto en su indicación como en su momento más adecuado	8,5 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
A diferencia de lo que ocurre con las bacterias, los diferentes tiempos de crecimiento en hemocultivos no son una herramienta útil para esclarecer si el catéter es o no el origen de la candidemia	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas y la anfotericina B liposomal son los antifúngicos con mayor actividad frente a las biopelículas de <i>Candida</i> spp.	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
La micafungina es la equinocandina que ha demostrado mayor actividad <i>in vitro</i> y en modelos experimentales frente a biopelículas de <i>Candida</i> spp.	7 (6-7)	61,5%	No consenso	
En pacientes hemodinámicamente estables, portadores de catéter venoso central permanente de difícil retirada, y con una candidemia originada en el mismo catéter, puede valorarse el uso de un tratamiento conservador mediante el sellado del catéter con micafungina combinado con el mismo antifúngico por vía parenteral	6 (4-8)	34,6%	No consenso	

IIC: Intervalo intercuartílico

Tabla 5		Resultados del bloque 5. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Los pacientes con fallo hepático fulminante candidatos a trasplante de hígado requieren de profilaxis antifúngica	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda	
Los pacientes de alto riesgo sometidos a un trasplante hepático deberían recibir profilaxis con una equinocandina	8 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
Micafungina ha demostrado ser un tratamiento profiláctico seguro en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante hepático	8 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda	
Las equinocandinas son más seguras que los azoles en los pacientes con hepatopatía avanzada	8 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Los pacientes con hepatopatía crónica pueden recibir tratamiento antifúngico con micafungina con seguridad	7,5 (7-9)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	

IIC: Intervalo intercuartílico

Para el tratamiento de las infecciones asociadas a biopelículas de *Candida* spp., los panelistas se mostraron de acuerdo en que los antifúngicos con mayor actividad son las equinocandinas y la anfotericina B liposomal. Sin embargo, no llegaron a un consenso para establecer que micafungina es la equinocandina con mayor actividad *in vitro* y en modelos experimentales. Tampoco mostraron consenso en el tratamiento conservador de los pacientes con catéteres difíciles de retirar y

hemodinámicamente estables, basado en el sellado del mismo con micafungina.

Bloque 5. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática

Más de un 73% de los panelistas se mostró de acuerdo con todas las aseveraciones propuestas. Se recomienda el tra-

Tabla 6		Resultados del bloque 6. Características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con situaciones especiales (sobrepeso y quemados)		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Se dispone de información sobre las dosis de micafungina para alcanzar los índices de PK-PD óptimos en el tratamiento de candidemias y candidiasis invasivas en el paciente crítico	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda	
Micafungina es la equinocandina de la que se dispone de mayor información de seguridad para el aumento de dosis en el tratamiento de infecciones profundas causadas por <i>Candida</i> spp.	7 (6-7)	67,7%	No consenso	
Para el tratamiento de pacientes con candidemia y sobrepeso se pueden emplear dosis estándar de micafungina y anidulafungina	6,5 (3-8)	50,0%	No consenso	
No se dispone de datos sobre la prescripción de dosis superiores de equinocandinas a las incluidas en los ensayos clínicos con pacientes con sobrepeso	6,5 (4-8)	50,0%	No consenso *	
En pacientes quemados, se podrían emplear con seguridad dosis superiores de micafungina en función de la superficie quemada	7 (5-8)	61,5%	No consenso	
La información disponible sobre el comportamiento farmacocinético de micafungina en pacientes quemados es mucho más amplia que la disponible para caspofungina y anidulafungina	7 (6-8)	69,2%	Acuerdo en 1ª ronda	

IIC: Intervalo intercuartilico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

tamiento profiláctico con una equinocandina en los pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático. También hubo acuerdo en considerar que micafungina ha demostrado ser una opción eficaz y segura en estos pacientes. Por último, se consensó que las equinocandinas son más seguras que los azoles en pacientes con hepatopatía avanzada, teniendo en consideración que micafungina es un tratamiento seguro en estos enfermos.

Bloque 6. Características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con situaciones especiales (sobrepeso y quemados)

Este es el bloque en el que se alcanzó un menor consenso. Tras las dos rondas, los panelistas se mostraron de acuerdo en que micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre las dosis necesarias para alcanzar unos índices farmacocinéticos/farmacodinámicos óptimos para el tratamiento de C/CI en el paciente crítico, y sobre su comportamiento farmacocinético en pacientes quemados. Sin embargo, no hubo ningún consenso sobre la necesidad o no de incrementar la dosis de micafungina para el tratamiento de las infecciones profundas por *Candida* spp., ni sobre el empleo de dosis estándar o más elevadas a las aprobadas en la ficha técnica de micafungina y anidulafungina en pacientes con sobrepeso o quemados.

DISCUSIÓN

En este artículo se abordan algunas cuestiones relativas al manejo clínico de las C/CI en pacientes críticos, así como el papel que juegan las equinocandinas en él, especialmente en actividades en las que no existen claras recomendaciones en

las principales guías de práctica clínica. Para ello se ha utilizado un método Delphi modificado, llegándose a consensuar casi un 70% de las cuestiones planteadas.

En el bloque 1 se abordaron los factores de riesgo y el diagnóstico precoz de las C/CI en pacientes críticos. Varios estudios han demostrado la eficacia del uso combinado de varios biomarcadores para el diagnóstico precoz de estas infecciones^{11,12}. Sin embargo, aunque el β -D-glucano ha mostrado tener una sensibilidad aproximada del 50-80%, y una especificidad aproximada del 82-99%, debido a su baja disponibilidad en muchos laboratorios de microbiología clínica, a su complejidad y a su precio, su uso en la práctica rutinaria es bajo¹³⁻¹⁶. La utilidad de este biomarcador radica en su alto valor predictivo negativo, pues su valor predictivo positivo es bajo^{11,13,14}. Aun con todo, la experiencia práctica del uso de biomarcadores es limitada, lo que puede haber condicionado la respuesta de los panelistas en las aseveraciones. Aunque los scores clínico-microbiológicos pueden ayudar en el tratamiento de estas patologías, debido fundamentalmente a su bajo valor predictivo, no resultan suficientes. La utilidad de los scores radica fundamentalmente en identificar pacientes con una baja probabilidad o un bajo riesgo de desarrollar una C/CI¹⁷. Sin embargo, el uso conjunto de biomarcadores y scores incrementaría la rentabilidad diagnóstica al ayudar a diferenciar a los pacientes colonizados de aquellos con infección clínica, elevando el valor predictivo de la estrategia¹⁸.

En el bloque 2 se abordó el tratamiento de las C/CI en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal. Las moléculas más fáciles de eliminar como consecuencia de estas técnicas son aquellas de baja masa molecular, escasa unión a proteínas, pequeño volumen de distribución y

poca eliminación por otras vías de excreción¹⁹. En este sentido, es lógico pensar que los panelistas se mostraran de acuerdo en que las técnicas de reemplazo renal no afectan a la farmacocinética de ninguna de las equinocandinas, al contrario de lo que sucede con fluconazol. Este antifúngico azólico tiene una escasa capacidad de unión a proteínas (12%), lo que hace que sea fácilmente dializable y, por tanto, fácilmente eliminable por estas técnicas, por lo que se requiere incrementar su dosis para mantener su actividad antifúngica^{20,21}. Por el contrario, las equinocandinas tienen una elevada capacidad de unión a proteínas (> 95%) y una baja adsorción a los dispositivos de filtración (micafungina muestra valores de adsorción de aproximadamente 4% y anidulafungina de un 20%), por lo que no necesitan de un ajuste de su dosis²²⁻²⁹. A pesar de todo, y a excepción de micafungina, la evidencia científica con las equinocandinas es escasa, sobre todo en el tratamiento de las candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana extracorpórea o dispositivos de eliminación de CO₂²⁸. En la actualidad se están llevando a cabo estudios que incluyen a pacientes tratados con micafungina y que precisan de oxigenación por membrana extracorpórea (ClinicalTrials.gov Id: NCT01666769). Los resultados preliminares, presentados en forma póster, concluyen que no es necesario modificar la dosis de micafungina en estos pacientes³⁰.

Respecto al tratamiento de las C/CI intraabdominales tratadas en el bloque 3, aunque los panelistas se mostraron de acuerdo en el uso de equinocandinas en esta situación, no hubo consenso en escoger concretamente a una de ellas como tratamiento de elección. Si bien es cierto que se dispone de mayor evidencia científica para micafungina que para caspofungina o anidulafungina, tanto en eficacia a nivel abdominal³¹⁻³³ como en candidiasis causadas por *C. glabrata*³⁴⁻³⁷, es necesario realizar más estudios para comprobar si existen diferencias entre ellas. Aunque las guías clínicas recomiendan el uso de cualquier equinocandina para la peritonitis causada por *Candida* spp.^{3,4,38}, micafungina y anidulafungina son las que disponen de más datos de eficacia^{33,37,39}. En el estudio EMPIRICUS se evaluó el tratamiento empírico con micafungina en pacientes críticos con alto riesgo de CI en comparación con el placebo⁴⁰. Aunque los resultados indicaron que el tratamiento empírico no mejoró significativamente la supervivencia libre de infección por hongos a los 28 días con respecto al placebo (68% versus 60%), es importante destacar que sólo un 30% de los pacientes tratados con micafungina desarrollaron infecciones fúngicas invasivas, en comparación con el 12% de los tratados con el placebo ($p = 0,008$)⁴⁰. Es interesante señalar cómo tras la primera dosis de micafungina, esta logra una penetración en el fluido peritoneal del 30-40%, consiguiendo una concentración eficaz para hacer frente a las principales especies de *Candida*³¹. Hasta el momento, este es el único dato disponible sobre la concentración de una equinocandina en el líquido peritoneal.

En el bloque 4 se formularon varias aseveraciones sobre las biopelículas relacionadas con el catéter. Teniendo en cuenta la dificultad de erradicación de las biopelículas causadas por *Candida* spp., las guías clínicas indican que los catéteres veno-

sos centrales de uso temporal se han de retirar tan pronto como sea posible en los pacientes sin neutropenia asociada con una candidemia, con independencia de su foco de origen^{3,4}. Sin embargo, en aquellos pacientes con neutropenia, o con catéteres vasculares permanentes, la retirada se ha de individualizar, tanto en su indicación como en su momento más adecuado^{3,4}. A pesar de su difícil tratamiento, tanto las equinocandinas como las formulaciones lipídicas de la anfotericina B, han mostrado ser efectivas en el tratamiento, tanto de células planctónicas como sésiles (biopelículas)⁴¹⁻⁴³. Aunque no se llegó a un consenso, un 61,5% de panelistas se mostró de acuerdo en que micafungina es la equinocandina con mayor actividad *in vitro* frente a las biopelículas de *Candida* spp. y que por ello se recomienda su uso como tratamiento inicial de infecciones asociadas a biopelículas. Está bien demostrado que micafungina es la equinocandina más eficaz frente a aislamientos de *C. albicans* en forma planctónica y en forma de biopelículas, especialmente frente a aquellas biopelículas con mayor actividad metabólica e independientemente de si el criterio utilizado para medir la actividad era la concentración mínima inhibitoria necesaria para reducir el número de colonias un 50% (CMI₅₀) o CMI₈₀ de células sésiles^{44,45}. Esta falta de consenso sobre micafungina podría deberse a varios hechos. Por un lado, se ha observado un efecto paradójico en la actividad de anidulafungina y de caspofungina, por lo que algunos panelistas podrían haber asumido que este fenómeno es extrapolable a micafungina. Este efecto consiste en que a concentraciones bajas todas las equinocandinas muestran una alta actividad frente a aislamientos de *C. albicans* en forma planctónica, mientras que tanto caspofungina como anidulafungina disminuyen su actividad a concentraciones más altas⁴³. Por otro lado, muchos panelistas argumentaron que la recomendación sobre el empleo de micafungina no debería establecerse a nivel clínico, pues aún no se dispone de datos de ese tipo que lo demuestren y la actividad observada *in vitro* no debería ser considerada como un aspecto diferencial automáticamente extrapolable a la práctica clínica.

Tampoco se mostró un acuerdo claro con el empleo del tratamiento conservador mediante sellado de catéter en aquellos casos en los que es difícil su retirada. En las guías clínicas se indica que el sellado del catéter se puede llevar a cabo en algunas situaciones (p.ej. en infecciones relacionadas con especies coagulasa negativo de *Staphylococcus*) empleando agentes antimicrobianos, pero no está bien definido el papel que pueden desempeñar los antifúngicos en el manejo de la candidemia relacionada con el catéter⁴⁶. Sin embargo, en varios estudios *in vivo* se ha comprobado que la combinación del sellado del catéter y el tratamiento sistémico con micafungina resulta efectivo^{47,48}.

Los panelistas se mostraron de acuerdo con las aseveraciones propuestas en el bloque 5 sobre el manejo de las C/CI en pacientes con disfunción hepática y en aquellos pacientes críticos receptores de un trasplante hepático. Micafungina, caspofungina y anidulafungina disponen de estudios que ratifican su eficacia en el manejo de pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático, si bien es cierto que los estudios con

micafungina son aleatorizados y los realizados con las otras dos equinocandinas son retrospectivos⁴⁹⁻⁵³. Estos antifúngicos han demostrado ser bien tolerados en estos pacientes, pueden ser empleados a pesar de estar alterada la función hepática (e incluso renal), no hay evidencia de que produzcan nefrotoxicidad y, salvo la combinación de caspofungina con ciclosporina A o tacrolimus, apenas muestran interacciones con otros fármacos^{51,54-57}. De hecho, en comparación con otros antifúngicos de uso parenteral, micafungina no ha mostrado un incremento significativo en el daño hepático y sí una ligera disminución de desarrollar disfunción renal⁵⁸.

Las equinocandinas son fármacos cuya eficacia está relacionada con el cociente AUC_{0-24}/CMI ⁵⁹. Además, el AUC es inversamente proporcional al aclaramiento del fármaco, por lo que un incremento en el aclaramiento disminuye el cociente AUC_{0-24}/CMI , lo que afecta de forma negativa a la eficacia del antifúngico⁶⁰. El aclaramiento de los antifúngicos se puede incrementar como consecuencia de un aumento de la tasa metabólica que, a su vez, depende de la masa del cuerpo, o como consecuencia de sufrir quemaduras graves^{60,61}. Esta fue la base para las aseveraciones propuestas en el bloque 6 sobre las características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con sobrepeso o quemados. Aunque hay estudios que han analizado la farmacocinética de anidulafungina y caspofungina en pacientes críticos⁶²⁻⁶⁴, micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre los valores óptimos de AUC_{0-24}/CMI para el tratamiento de las C/CI en estos pacientes⁵⁹, así como sobre su comportamiento farmacocinético en pacientes quemados^{61,65-67}. En un estudio se comprobó que el peso corporal, unos niveles de albúmina superiores a 25 g/L y una puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) mayor o inferior a 10, eran los factores asociados con la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de micafungina en pacientes críticos, lo que determina la necesidad de un ajuste de dosis en determinados pacientes⁶⁸. Del mismo modo, en otro estudio se describió que fluconazol, anidulafungina y caspofungina también presentaban una considerable variabilidad farmacocinética interindividual, lo que implica una optimización de sus dosis para cada caso particular⁶⁹.

Aunque no hubo consenso sobre el empleo de dosis diferentes a las aprobadas en la ficha técnica en pacientes con sobrepeso o quemados, existe evidencia de que la actividad antifúngica de las equinocandinas depende de su concentración. La dosificación de estos antifúngicos puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida. En un estudio se evidenció que el aclaramiento de micafungina se incrementaba un 50% en pacientes con más de 66,3 kg, pero no se aclaró qué impacto puede tener este hecho en el AUC del fármaco según la geometría fractal de los pacientes con más peso⁷⁰. En otro estudio se sugirió que el aclaramiento de anidulafungina también se incrementaba con el peso corporal⁷¹. Además, para el tratamiento de pacientes con más de 80 kg es necesario incrementar la dosis de caspofungina, manteniendo la dosis de carga⁷². Aunque caspofungina es la única equinocandina en la que se recomienda el incremento de la dosis en pacientes con

más de 80 kg según la ficha técnica, tanto esta equinocandina como micafungina disponen de datos de seguridad sobre el aumento de dosis por encima de las aprobadas^{73,74}. Excepto para micafungina, se ha visto que el uso de dosis elevadas de caspofungina o anidulafungina puede inducir cardiotoxicidad en modelos animales⁷⁵.

Aunque hay datos que plantean el aumento de las dosis de equinocandinas en pacientes obesos o con quemados debido el aumento del volumen de distribución, no está bien establecida la dosificación, ni todos los autores están de acuerdo. Sobre este aspecto debería valorarse la importancia de la hipalbuminemia midiendo la concentración del fármaco libre, la cual se correlaciona con su eficacia, pues las equinocandinas tienen una alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas⁷⁶. En el caso particular de micafungina, gracias a que parece ser capaz de penetrar en las escaras, su concentración plasmática en pacientes con quemaduras graves era similar, o ligeramente inferior, a la de voluntarios sanos, por lo que en un principio no parece ser necesario incrementar su dosis⁶⁵. Aun así, aunque una dosis de micafungina de 100 mg/día consigue alcanzar una adecuada exposición en plasma en pacientes con quemaduras graves, se ha comprobado que cuanto mayor es la superficie quemada menor es la concentración plasmática del antifúngico, lo que sugiere la necesidad de evaluar la concentración de micafungina para evitar una exposición subóptima⁶¹. Por el contrario, aunque la exposición de caspofungina en pacientes quemados es inferior a la observada en individuos sanos, sus parámetros farmacocinéticos son semejantes⁷⁷.

Las principales limitaciones de este estudio son las habituales de aquellos basados en la metodología Delphi modificada, como por ejemplo la dificultad para matizar o aclarar las valoraciones personales de los expertos y el hecho de no ser un método exento de posibles influencias de sus promotores. Para solucionar estas limitaciones se eligió un comité científico avalado por la autoría de publicaciones sobre el tema; el panel de expertos se seleccionó mediante la estrategia de muestreo de "bola de nieve" y el análisis de los resultados se llevó a cabo por una agencia externa que el comité científico supervisó.

En resumen, gracias al nivel de consenso alcanzado entre los expertos consultados, se pueden establecer una serie de recomendaciones prácticas para el manejo clínico de las C/CI en pacientes críticos, destacando la importancia de las equinocandinas, las cuales constituyen el tratamiento recomendado para muchas de las situaciones descritas, como los pacientes que precisen de técnicas continuas de depuración extrarrenal, tratamiento de candidiasis intraabdominal y de infecciones asociadas a biopelículas y profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático. Además, micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre las dosis necesarias para alcanzar unos índices farmacocinéticos/farmacodinámicos óptimos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. Fernando Sánchez

Barbero y a Springer Healthcare su ayuda en la preparación de este manuscrito.

FINANCIACIÓN

Astellas Pharma promocionó y financió el trabajo sin participar en su diseño, análisis de datos, ni en la redacción del artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

B.A. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD, Pfizer, Angellini, AstraZeneca, Gilead y Novartis.

J.G-M. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD y Gilead.

E.M. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD, Pfizer, Angellini y Novartis.

J.G. ha recibido honorarios por participación en simposios organizados por Astellas, Gilead, MSD, Scynexis y United Medical; también ha recibido fondos para la realización de proyectos financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria, Gilead, Scynexis y Cidara.

ANEXO (PANEL DE EXPERTOS)

Gerardo Aguilar, Luis Álvarez-Rocha, Rosario Amaya, Marcio Borges-Sá, Carmen Fariñas, Ricard Ferrer, Jesús Fortún, Abelardo García de Lorenzo, Juan D. Jiménez, Francisco López Medrano, Leonardo Lorente, Ana Loza, Esperanza Merino, Mercedes Nieto, Javier Pemán, José L. del Pozo, Juan Carlos Pozo, Paula Ramírez, Antonio Ramos, Jesús Rico, Miguel Salavert, Enric Samsó, José Alberto Silva, Luis Tamayo, Juan C. Valía, Rafael Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

- Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42(6):1423-32.
- Ortiz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Elías Díaz R, Calderón J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva* 2016;40(3):139-44.
- 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(4):e1-50.
- 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.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(5):345-61.
- Product information: Anidulafungin (Ecalta®, Pfizer, Ltd.) [citado marzo 2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichas-Tecnicas.do?metodo=buscar>.
- Product information: Caspofungina (Cancidas®, Merck Sharp and Dohme, Ltd.) [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf.
- Product information: Micafungin (Mycamine®, Astellas Pharma Europe, B.V.) [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf.
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311(7001):376-80.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 2016;20(1):149.
- Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Vena A, Guinea J, Bouza E. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3107-15.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Úbeda A, Loza A, et al. Value of beta-D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* 2012;38(8):1315-25.
- Posteraro B, de Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care* 2011;15(5):R249.
- Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(1):103-17.
- Angebault C, Lanterrier F, Dalle F, Schimpf C, Roupie AL, Dupuis A, et al. Prospective evaluation of serum beta-glucan testing in patients with probable or proven fungal diseases. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(3):ofw128.
- León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40(6):808-19.
- Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on

- invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2017:[En prensa].
19. González de Molina FJ, Martínez-Alberici ML, Ferrer R. Treatment with echinocandins during continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014;18(2):218.
 20. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(5):695-700.
 21. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29(10):1844-8.
 22. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):4053-7.
 23. Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, et al. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1620-3.
 24. Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant* 2004;18(6):676-80.
 25. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernández-Gancedo C, López-Tofino A, Roberts JA, et al. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1624-32.
 26. Fortún J, Tenorio MT, Grau S, Martín-Dávila P, Saez S, Gomis A, et al., editors. Micafungin serum levels in critically ill patients on continuous venovenous haemodialysis using high cut-off membranes (CVHD-HCM) (Poster P-1581). 26th ECCMID; 2016 April 9-12; Amsterdam, Netherlands.
 27. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007;127(5):897-901.
 28. Maseda E, Grau S, Hernández-Gancedo C, Suárez-de-la-Rica A, Aguilar L, Gilsanz F. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin in a surgical critically ill patient during extracorporeal carbon dioxide removal and continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2015;30(5):1129-30.
 29. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):880-4.
 30. López M, Grau S, Moreno I, Rubio M, Luque S, Roberts JA, editors. Pharmacokinetics of micafungin in patients receiving ECMO. 26th ECCMID; 2016 April 9-12; Amsterdam, Netherlands.
 31. Grau S, Luque S, Campillo N, Samsó E, Rodríguez U, García-Bernedo CA, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(10):2854-61.
 32. Álvarez-Lerma F, Grau S, López C, Jiménez JD, Trasmonte MV, Nieto M, et al. [Patients treated with micafungin during their stay in intensive care unit]. *Med Intensiva* 2015;39(8):467-76.
 33. Maseda E, García-Bernedo CA, Frías I, Navarro JA, Rico J, Iranzo R, et al. A practice-based observational study on the use of micafungin in Surgical Critical Care Units. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(3):132-8.
 34. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):883-93.
 35. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150-6.
 36. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):375-80.
 37. Ullmann AJ, de Waele J, Betts R, Rotstein C, Nucci M, Kovanda L, et al., editors. Efficacy of micafungin in patients with deep, invasive *Candida* infections (Poster 981). 17th ECCMID 25th ICC; 2007 March 31 - April 3; Munich, Germany.
 38. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39(12):2092-106.
 39. Maseda E, Rodríguez-Manzaneque M, Domínguez D, González-Serrano M, Mouriz L, Álvarez-Escudero J, et al. Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(1):32-9.
 40. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(15):1555-64.
 41. Ghannoum M, Roilides E, Katragkou A, Petraitis V, Walsh TJ. The role of echinocandins in *Candida* biofilm-related vascular catheter infections: In vitro and in vivo model systems. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 6):S618-21.
 42. Jacobson MJ, Steckelberg KE, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of micafungin against planktonic and sessile *Candida albicans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(6):2638-9.
 43. Miceli MH, Bernardo SM, Lee SA. In vitro analysis of the occurrence of a paradoxical effect with different echinocandins and *Candida albicans* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):500-2.
 44. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms to caspofungin and anidulafungin is not affected by metabolic activity or biomass production. *Med Mycol* 2016;54(2):155-61.
 45. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, González del Vecchio M, Bouza E, Guinea J. Micafungin is more active against *Candida albicans*

- biofilms with high metabolic activity. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(11):2984-7.
46. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(Suppl 1):S1-25.
47. Petraitis V, Petraitiene R, Zaw MH, Hussain K, Skaikh N, Ricart Arbona RJ, et al., editors. Combination of systemic and lock therapies with micafungin eradicate catheter-based biofilms and infections caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* in neutropenic rabbit model. ICAAC; 2015 September 17-21; San Diego, CA.
48. Long L, Cirino A, Miller A, Kim HG, Ghannoum M, editors. Efficacy of micafungin lock and systemic therapy in the treatment of *Candida albicans* biofilm infection in a rabbit catheter model (Poster M-1098). ICAAC; 2010 September 12-15; Boston, MA.
49. Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, de Waele JJ, et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2015;60(7):997-1006.
50. van der Geest PJ, Hunfeld NG, Ladage SE, Groeneveld AB. Micafungin versus anidulafungin in critically ill patients with invasive candidiasis: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016;16:490.
51. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transpl* 2012;18(6):680-5.
52. Fortún J, Martín-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation* 2009;87(3):424-35.
53. Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P, Montejo M, Len O, Torre-Cisneros J, et al. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis. *Liver Transpl* 2016;22(4):427-35.
54. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2409-19.
55. Narumi S, Hakamada K, Toyoki Y, Niioka T, Umehara Y, Yoshihara S, et al., editors. Influence of antifungal agents on trough level of tacrolimus. The Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation; 2005 May 20-25; Seattle, WA.
56. Cornely OA, Pappas PG, Young JA, Maddison P, Ullmann AJ. Accumulated safety data of micafungin in therapy and prophylaxis in fungal diseases. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(2):171-83.
57. Valerio M, Muñoz P, Bouza E. Liver toxicity of micafungin. Is this drug safe?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(Suppl 2):29-32.
58. Schneeweiss S, Carver PL, Datta K, Galar A, Johnson MD, Johnson MG, et al. Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2938-44.
59. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(5):2113-21.
60. Hall RG, Swancutt MA, Gumbo T. Fractal geometry and the pharmacometrics of micafungin in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5107-12.
61. Asensio MJ, Sánchez M, Galván B, Herrero E, Cachafeiro L, Agrifoglio A, et al. Micafungin at a standard dosage of 100 mg/day achieves adequate plasma exposure in critically ill patients with severe burn injuries. *Intensive Care Med* 2015;41(2):371-2.
62. van Wanrooy MJ, Proost JH, Rodgers MG, Zijlstra JG, Uges DR, Kosterink JG, et al. Limited-sampling strategies for anidulafungin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(2):1177-81.
63. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, Paiva JA, Kantecki M, Damle B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1672-6.
64. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Colbers A, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(12):3294-9.
65. Sasaki J, Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, Nomura R, Takuma K, et al. Micafungin concentrations in the plasma and burn eschar of severely burned patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):1113-5.
66. Sasaki J, Yamanouchi S, Sato Y, Abe S, Shinozawa Y, Kishino S, et al. Penetration of micafungin into the burn eschar in patients with severe burns. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014;39(2):93-7.
67. García de Lorenzo A, Luque S, Grau S, Agrifoglio A, Cachafeiro L, Herrero E, et al. Comparative Population Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Micafungin in Critically Ill Patients with Severe Burn Injuries and Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(10):5914-21.
68. Jullien V, Azoulay E, Schwebel C, Le Saux T, Charles PE, Cornet M, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):181-9.
69. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Crit Care* 2015;19:33.
70. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(3):329-31.
71. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004;44(6):590-8.
72. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):100-6.
73. Gumbo T. Single or 2-dose micafungin regimen for treatment of invasive candidiasis: Therapia Sterilisans Magna! *Clin Infect Dis*

2015;61(Suppl 6):S635-42.

74. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1676-84.
75. Cleary JD, Stover KR. Antifungal-associated drug-induced cardiac disease. *Clin Infect Dis* 2015;61 Suppl 6:S662-8.
76. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2497-506.
77. Jullien V, Blanchet B, Benyamina M, Tod M, Vinsonneau C. Pharmacokinetics of caspofungin in two patients with burn injuries. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(8):4550-1.

Agustín Sibón-Olano¹
Encarnación Sánchez-
Rodríguez¹
Mónica Payá²
Estefanía Barrera-Pérez¹
Manuel Salguero-
Villadiego³
Amparo Fernández-
Rodríguez²

Importancia de la autopsia forense en el diagnóstico del shock séptico: a propósito de un caso

¹Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal de Cádiz.

²Servicio de Biología. Laboratorio de Microbiología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid. Las Rozas de Madrid, Madrid.

³Servicio de Histopatología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla.

RESUMEN

El shock séptico en ocasiones se inicia con síntomas inespecíficos que dificultan el diagnóstico clínico y por tanto el tratamiento adecuado. Cuando la evolución es fulminante y el resultado es fatal, el único diagnóstico etiológico posible es el *post mortem*. Las muertes súbitas e inesperadas en los niños y adultos jóvenes son objeto con frecuencia de las autopsias forenses. Algunas muertes súbitas tienen origen infeccioso, lo que obliga a realizar análisis complementarios, incluidos los microbiológicos, para establecer la causa de la muerte. Se presenta el caso de un varón de 19 meses de edad que, tras sufrir un cuadro banal de una herida en el pie, evolucionó hasta shock séptico y fallecimiento como consecuencia de una sepsis por *Streptococcus pyogenes*, como se demostró en los estudios *post mortem*.

PALABRAS CLAVES: Shock séptico. Sepsis. *Streptococcus pyogenes*. Microbiología *post mortem*.

Importance of the forensic autopsy in the diagnosis of septic shock: a case report

ABSTRACT

Septic shock sometimes starts with unspecific symptoms that hamper the clinical diagnosis and, therefore an appropriate treatment. When the septic shock follows a fulminating course with a fatal outcome, the etiological diagnosis has to be conducted *post-mortem*. Sudden unexpected deaths in children and young adults are frequently the object of med-

ico-legal autopsies. Some sudden unexpected deaths have an infectious origin, which requires further analyses, including microbiology, to establish the cause of death. Here, the case of a fatal septic shock in a 19-month old male infant is presented. After a mild foot injury, an infection by *Streptococcus pyogenes* progressed to septic shock with a fatal outcome as *post-mortem* studies demonstrated.

KEYWORDS: Septic shock. Sepsis. *Post-mortem* microbiology. *Streptococcus pyogenes*.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Antecedentes del caso. Se presenta un caso de un varón magrebí de 20 meses de edad fallecido en su domicilio y remitido para autopsia médico-legal con sospecha inicial de cuadro infeccioso, alérgico o asfíctico inespecíficos. Había presentado un cuadro febril con tos hacia 2 días, con visita previa a urgencias ambulatorias donde se le había apreciado además un cuadro de exantema morbiliforme generalizado con mayor distribución a tronco, eritema facial e hiperemia faríngea. Éste se había diagnosticado como de probable origen viral, pautándose antitérmicos (ibuprofeno y paracetamol). Como antecedentes en el último año constaban otro cuadro similar 6 meses antes, relacionado con vacunación de TBC y episodios de repetición de amigdalitis y de catarro con mucosidad, tos y fiebre.

Hallazgos de autopsia.

a) Los principales datos macroscópicos de autopsia. En el examen externo destacaban: exantema cutáneo en tronco y extremidades superiores e inferiores (figura 1). En pie izquierdo: ampollas cutáneas sanguíneas en borde externo, 5º y 1º dedos y zona plantar (figuras 2 y 3) y pequeña herida en el borde ungual interno del primer dedo, probablemente causada por recorte de uñas (teñidas todas ellas, al igual que las de las manos, con henna). Prepucio inflamado con retracción y exposición de glándula sin signos de infección local, compatible con

Correspondencia:
Amparo Fernández-Rodríguez.
Servicio de Biología. Laboratorio de Microbiología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid. C/ José Echegaray nº4, 28232 Las Rozas de Madrid, Madrid.
Email: amparo.fernandezrodriguez@justicia.es



Figura 1 Exantema cutáneo en tronco y extremidades superiores e inferiores.



Figura 3 Ampollas cutáneas de contenido sanguíneo en 1º dedo del pie izquierdo.



Figura 2 Ampollas cutáneas de contenido sanguíneo en zona plantar del pie izquierdo.

circuncisión un mes antes. Examen interno: Cuadro petequial en pulmones. Suprarrenales no hemorrágicas. Congestión generalizada.

b) Estudios complementarios de autopsia:

- Estudio microbiológico: Se recogieron las siguientes muestras en condiciones asépticas: sangre cardiaca (con citrato sódico) y periférica de arteria femoral (con EDTA), orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre de la ampolla del pie izquierdo e hisopos: nasofaríngeo, faríngeo, laríngeo, bronquiales (bronquiolos terminales) derecho e izquierdo, y de pie, en medios de transporte para bacteriología (Amies) y virus.

- Estudio histopatológico en encéfalo, timo, corazón, pulmón, hígado, bazo, riñones, suprarrenales y estómago en formaldehído al 4%.

- Estudios toxicológico y anafiláctico en sangre.

Análisis microbiológicos y resultados. Como técnicas de screening se realizaron: (i) detección de antígenos de *Streptococcus pyogenes* en hisopo de exudado faríngeo y plasma, con resultado positivo en ambas muestras, y (ii) detección de antígenos capsulares bacterianos mediante aglutinación en látex para *Neisseria meningitidis* serogrupos A, B, C, Y y W135, *E. coli* K1, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* serotipo b y *Streptococcus agalactiae* en LCR con resultado negativo.

Todas las muestras se cultivaron en aerobiosis a 37°C y, adicionalmente, las dos de sangre y el hisopo de pie se incubaron en anaerobiosis. En todas ellas se aisló *S. pyogenes* (serotipo M3 con genes *spe* A, B, F, G, J y *ssa*, codificantes de superantígenos) excepto en orina, donde crecieron escasos contaminantes. En LCR, sangre de ampolla de pie e hisopo de pie se obtuvo un cultivo puro de *S. pyogenes*. En el hemocultivo de la sangre cardiaca éste se aisló junto con escasos contaminantes, y en todas las muestras respiratorias acompañado de flora habitual de vías altas respiratorias y contaminantes. La sensibilidad antimicrobiana de la cepa aislada fue: clindamicina 0,094 mg/L (sensible), eritromicina 0,094 mg/L (sensible), penicilina <0,016 mg/L (sensible) y tetraciclina:0,38 mg/L (sensible).

Estudio histopatológico. Mediante tinción de hematoxilina-eosina se detectaron los siguientes hallazgos compatibles con sepsis: hígado de sepsis con infiltrados inflamatorios de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares neutrófilos (PMN) a nivel portal y lobulillar; en pulmones y riñones infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos y PMN conformando un cuadro de coagulación intravascular diseminada y émbolos sépticos con acúmulos de fibrina, los cuales también se detectaron en cerebro, cerebelo, riñones, timo y submucosa del estómago.

Los estudios toxicológico y anafiláctico fueron negativos.

DISCUSIÓN

Las muertes súbitas-inesperadas (MS) de origen infeccioso, aunque infrecuentes, representan una proporción significativa del total de éstas en niños y adultos jóvenes¹ ocurriendo la mayoría de ellas fuera del hospital, por lo que en este ámbito el shock séptico debe considerarse en el diagnóstico de las MS. El shock tóxico es un cuadro con mortalidad elevada que se manifiesta por shock séptico, eritema macular y fallo multiorgánico. En pediatría, el diagnóstico diferencial de una infección bacteriana fulminante debe incluir a *S. pyogenes*. Recientemente, se ha observado un aumento de las infecciones invasivas por *S. pyogenes*². En el presente caso, el aislamiento de *S. pyogenes* en las sangres cardíaca y de la ampolla del pie, LCR, hisopo de pie y muestras respiratorias es compatible con los hallazgos histopatológicos de shock séptico, así como con el cuadro exantemático observado. Además, la presencia de antígenos de esta bacteria en plasma - además de en el exudado faríngeo - también avala la existencia de ese cuadro bacteriémico. El aislamiento de *S. pyogenes* en la ampolla y en la sangre del pie confirmó la herida del pie como la vía de entrada de la bacteria, cuya posterior diseminación a nivel sistémico fue la responsable del shock tóxico causante del fallecimiento. Dicha herida fue probablemente causada durante la ceremonia de preparación a la circuncisión, en la que se recortaron las uñas y se tiñeron con henna.

La cepa de *S. pyogenes* aislada pertenecía al serotipo M3, el tercero más prevalente entre las cepas de esta especie causantes de infecciones graves e invasivas en Europa. Este serotipo es, junto con el M1, el que se relaciona más frecuentemente con el síndrome del shock tóxico estreptocócico³, presentando ambos una mayor mortalidad que los restantes serotipos.

En el presente caso el diagnóstico fue *post mortem*, no sospechándose el cuadro de sepsis en vida del niño. *S. pyogenes* se ha aislado en muestras *post mortem* en autopsias médico-legales como causante de MS fulminantes infecciosas, incluyendo un caso fatal asociado a un brote en una guardería⁴ o infecciones asociadas a cuadros previos de varicela⁵. Por este motivo es prioritario enfatizar el papel de los profesionales forenses en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, rol éste poco reconocido hasta la fecha. El trabajo en equipo de médicos forenses, microbiólogos especializados en este tipo de casos y patólogos forenses permite abordar con éxito el diagnóstico de éstos.

Ante la sospecha de una infección fulminante fatal, el microbiólogo puede asesorar al forense o al patólogo hospitalario que va a realizar la autopsia sobre el muestreo a tomar siguiendo recomendaciones específicas^{6,7}. La autopsia propiamente dicha debe realizarse preferentemente en un período inferior a 24 horas desde el fallecimiento, manteniendo mientras tanto al cadáver en refrigeración. En el examen externo, tras desinfección de la piel con solución yodada y realizar los hisopados faríngeo y nasofaríngeo, se tomará sangre periférica - y LCR si fuera necesario -. Las restantes muestras para microbiología se tomarán en asepsia previamente a la movilización de los órganos. La remisión al laboratorio de microbiología se hará lo antes posible. Por

último, el estudio histopatológico de los órganos afectados por el proceso séptico es también fundamental, pues puede poner de manifiesto la gravedad y extensión del shock.

En microbiología *post mortem* frecuentemente se aíslan microorganismos contaminantes o colonizadores de mucosas en muestras tomadas en sitios a priori estériles y que pueden proceder de: (i) translocación o diseminación *post mortem*, bien pasiva o favorecida por las medidas de reanimación, (ii) o contaminación durante la toma de muestra⁸. Para una interpretación adecuada se requiere la valoración global de los resultados en todas las muestras por parte de microbiólogos con experiencia en muestras *post mortem*. Ejemplo de ello es el presente caso en el que, aunque *S. pyogenes* se ha aislado en cultivo puro en varias muestras en el contexto de un shock tóxico, además se han detectado adicionalmente contaminantes en sangre cardíaca y muestras respiratorias pese a haber mantenido la asepsia durante la autopsia.

En una infección fulminante con evolución fatal, una vez establecido el diagnóstico en base a los resultados microbiológicos, ante una alerta sanitaria por enfermedad invasiva declarable, es prioritaria la notificación a las autoridades sanitarias para prevenir casos secundarios derivados o posibles brotes infecciosos. Aunque en España la infección invasiva por *S. pyogenes* no es una enfermedad de declaración nacional obligatoria, sí lo es en otros países, cuyos protocolos recomiendan la quimioprofilaxis a los contactos cercanos expuestos al caso. Así pues, en Canadá se recomienda de manera expresa la quimioprofilaxis en casos confirmados con desenlace fatal⁹, habiéndose aplicado ya este criterio en otras ocasiones en nuestro país¹⁰. Por este motivo, en el presente caso se comunicó al servicio de epidemiología el diagnóstico *post mortem* de un shock tóxico causado por *S. pyogenes*, aunque finalmente éste decidió no realizar la quimioprofilaxis en el entorno familiar al no existir otros hermanos. A pesar de ello, de acuerdo a la experiencia adquirida en otras infecciones con desenlace fatal y casos secundarios¹⁰, consideramos imprescindible la comunicación directa y rápida de este diagnóstico a las autoridades sanitarias para que, al menos y mientras se carezca de recomendaciones específicas con carácter nacional, se plantee la profilaxis de los contactos como conveniente en determinados escenarios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Alicia Delgado Baños y Mónica Pérez Mola su inestimable colaboración técnica.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morentin B, Aguilera B, Arrieta J, Audicana C, Fernández-Rodríguez A. Clinicopathological features of sudden unexpected infectious death: population-based study in children and young adults. *Forensic Sci Int* 2012;220(1-3): 80-4.
2. Saldías F, Yáñez J, Saldías V, Díaz O. Neumonía grave por *Streptococcus pyogenes*: Reporte de un caso. *Rev Méd Chile* 2008;136:1564-9
3. Harari BD. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2009;47:1155-65.
4. Agüero J, Ortega-Mendi M, Cano ME, González de Aledo A, Calvo J, Vilorio L et al. Outbreak of invasive group A streptococcal disease among children attending a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:602-4.
5. Hidalgo-Carballal A, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected death in a child with varicela caused by necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27:93-6.
6. BOE-A-2010-8030. Orden JUS/1291/2010, de 13 de mayo, por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Subsección 4.a Estudios microbiológicos en casos de muerte de etiología no aclarada. 19 Mayo 2010. Número 122, sec. I, p. 43476-80.
7. Fernández-Rodríguez A, Cohen MC, Lucena J, Van de Voorde W, Angelini A, Ziyade N et al. How to optimise the yield of forensic and clinical post-mortem microbiology with an adequate sampling: a proposal for standardisation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1045-57.
8. Morris JA, Harrison LM, Partridge SM. Postmortem bacteriology: a re-evaluation. *J Clin Pathol* 2006;59:1-9.
9. Public Health Agency of Canada. Guidelines for the prevention and control of invasive Group A streptococcal disease. *CCDR* 2006;32S2: 1-26
10. Ortega-Mendi M, Martínez-Martínez L, González de Aledo-Linos A, Agüero-Balbin J, Vilorio-Raymundo L, Cano-García ME et al. Brote de síndrome de shock tóxico estreptocócico en una guardería de Cantabria en 2006. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82: 81-9.

Brief report

Carles Llor¹
Ana Moragas²
Silvia Hernández²
Silvia Crispí²
Josep M. Cots³

Misconceptions of Spanish general practitioners' attitudes toward the management of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria: an internet-based questionnaire study

¹Family physician. Primary Healthcare Centre Via Roma, Barcelona.

²Family physician. Primary Healthcare Centre Jaume I, Tarragona.

³Family physician. Primary Healthcare Centre La Marina, Barcelona. University of Barcelona.

ABSTRACT

Introduction. The diagnosis and management of urinary tract infections (UTI) vary widely across countries and practices. The objective of this study was to gain insight into general practitioners' (GP) perceptions on the current management of UTIs and asymptomatic bacteriuria in Spain.

Methods. Cross-sectional, internet-based questionnaire study answered from July to September 2013. GPs affiliated with the largest Spanish scientific society in primary care (*Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria*) were invited to participate in the study. They were asked about the tests ordered in both uncomplicated and complicated UTIs and about the management in three clinical scenarios, depicting a 50-year woman with: 1. An uncomplicated UTI, 2. A complicated UTI, and 3. An asymptomatic bacteriuria.

Results. The questionnaire was completed by 1,239 GPs (6.7%). Urine cultures were reportedly requested by 26.3% of the GPs in uncomplicated UTIs and by 71.8% of the cases corresponding to the complicated UTIs whereas it was declared that dipsticks were the preferred tests in only uncomplicated UTIs (38.2%). A total of 22% and 13.2% of the GPs stated that they would withhold antibiotic therapy in patients with low-count and high-count asymptomatic bacteriuria, respectively.

Conclusions. GPs have important misconceptions as to the indications for ordering urine cultures and in interpreting the definitions of common UTIs and treating UTIs and asymptomatic bacteriuria. The unnecessary use of antibiotics in patients with asymptomatic bacteriuria is considerable in Spain.

Keywords: Antibiotics, Asymptomatic bacteriuria, Urinary tract infections; Spain, Primary care.

Correspondence:
Carles Llor
Primary Healthcare Centre Via Roma. c. Manso, 19, 3rd floor. 08015 Barcelona
Tel. 93 5542878
Fax. 93 5542881
Email: carles.llor@gmail.com

Ideas equivocadas de los médicos de atención primaria españoles en cuanto al manejo de las infecciones urinarias y bacteriuria asintomática: un estudio basado en un cuestionario online

RESUMEN

Introducción. Tanto el diagnóstico como el manejo de las infecciones del tracto urinario (ITU) varían entre países y consultas. El objetivo de estudio fue conocer las percepciones de los médicos de atención primaria en cuanto al manejo de las ITU y bacteriuria asintomática en España.

Métodos. Estudio transversal, basado en un cuestionario realizado online entre julio y septiembre de 2013. Se invitó a participar a los médicos de la sociedad científica más importante de atención primaria de España (*Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria*), a quienes se preguntó por las pruebas que solicitan en las ITU no complicada y complicada, así como el manejo en tres escenarios clínicos, que se basaban en una mujer de 50 años con 1. Una ITU no complicada, 2. Una ITU complicada y 3. Una bacteriuria asintomática.

Resultados. Contestaron el cuestionario 1.239 médicos (6,7%). Los médicos declararon pedir urocultivos en un 26,3% de las ITU no complicadas y en un 71,8% de los casos de ITU complicadas mientras que admitieron usar preferentemente tiras reactivas de orina en la ITU no complicada (38,2%). Un 22% y un 13,2% de los médicos admitieron no prescribir antibióticos en casos de bacteriuria asintomática de bajo recuento y de alto recuento, respectivamente.

Conclusiones. Los médicos de atención primaria tienen ideas equivocadas en cuanto a indicaciones de solicitar urocultivos, interpretar las distintas definiciones de las ITU más frecuentes y de tratar ITU y la bacteriuria asintomática. La utilización innecesaria de antibióticos en pacientes con bacteriuria asintomática es considerable en España.

Palabras clave: Antibióticos; Bacteriuria asintomática; Infección urinaria; España; Atención primaria.

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are the most common type of bacterial infection in Western countries. General practitioners (GPs) are frequently faced with making this common diagnosis. Nearly 40% of women report having had at least one UTI in their lifetime, with more than 10% reporting at least one episode and about 3% reporting recurrent UTI (three or more episodes) in the past year^{1,2}. Almost all women consult a health professional when they have symptoms attributable to a UTI, and about three quarters of these have some form of urine test and are prescribed an antibiotic for their symptoms². However, when routine urine culture is performed up to 60% of women with symptoms attributable to UTI are found not to have a microbiologically confirmed UTI³⁻⁵.

The tests ordered and the management of UTIs and asymptomatic bacteriuria vary among countries⁶, but this variation that is not warranted on clinical grounds could waste resources, put patients at unnecessary risk of adverse events, and unnecessarily drive antimicrobial resistance, a growing international problem that does not respect national borders. Antimicrobial stewardship interventions and clinical practice guidelines would therefore be enhanced by a better understanding of the variation in care and its association with microbiological findings. We therefore aimed to describe which tests GPs usually order in two clinical scenarios and analyse the management of uncomplicated and complicated UTIs and asymptomatic bacteriuria by means an Internet-based questionnaire survey.

METHODS

A cross-sectional survey among a sample of Spanish GPs was conducted in 2013, using an internet-based survey (Appendix). The questionnaire was designed by a Spanish panel of GPs. A total of eight questions were developed regarding the tests ordered for confirming an UTI and the management of three different cases with bacteriuria. GPs were also asked to state how they would manage a 50-year woman with a symptomatic uncomplicated UTI, a symptomatic complicated UTI and an asymptomatic bacteriuria. The inquiry was available online in the *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria* (SemFYC; www.semfyc.es; with about 18,600 members) website from July to September. The internet-based questionnaire software required respondents to answer a question before being able to continue to the next question. They were able to answer the questionnaire only once. Descriptive analyses were carried out.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 1,239 GPs completed the questionnaire (6.7%). It was declared that dipsticks were the preferred test in the uncomplicated UTIs (38.2%), but they would be ordered by 283 GPs in a complicated UTI (22.8%). Urine cultures were requested by 326 GPs in an uncomplicated UTI (26.3%) and by

890 GPs in the second scenario depicting a complicated UTI (71.8%). The remaining respondents (440 [35.5%] and 66 GPs [5.3%], respectively) believed that treatment should be prescribed without ordering any test.

The answers of the questions related to the therapy that would be prescribed in the 3 scenarios are shown in table 1. Monodose of fosfomycin was the first choice for patients with asymptomatic bacteriuria whereas short- and long-courses of antibiotics were the preferred choices in the case of an uncomplicated UTI and a complicated UTI, respectively. Only 22% of the GPs answering the questionnaire stated that they would withhold antibiotic therapy with low-count asymptomatic bacteriuria while 13.2% declared that they would not treat a high-count asymptomatic bacteriuria.

These data reveal important misconceptions that GPs have about the appropriate request of urine cultures and the management of UTIs and asymptomatic bacteriuria, despite being members of the largest scientific society of general practice in Spain. More than one fourth of GPs stated that they would order urine cultures in the first scenario, depicting a patient with an uncomplicated UTI, while only slightly more than two thirds would do the same in a patient with a complicated UTI with more than 3 UTI episodes in the previous year. The low percentage of GPs withholding antibiotic therapy for asymptomatic bacteriuria is also worrisome since at least 78% stated that they would prescribe antibiotics even in low-count bacteriuria for asymptomatic women.

This survey-based study has several limitations. This was a study of opinions and perceptions which do not necessarily reflect the real management and prescription habits. Physicians tend to underestimate the percentages of cases in which an antibiotic is given⁷. As in other studies of opinions the results obtained do not accurately reflect what is in fact prescribed in primary care offices, but rather correspond to hypothetical scenarios in which GPs were simply asked to give their opinion about each specific situation. Conducting online surveys with GPs has several benefits, thereby making the web-based approach an attractive alternative to postal or telephone methods as they are easy to implement and allow large-scale surveys without postage costs⁸. However, the major drawback is external validity, and specifically how to obtain a representative sample and adequate response rate⁹. As acknowledged in other studies, respondents to electronic surveys are usually unrepresentative of the whole community of health professionals even within a certain specialty such as primary care. One cannot assume that registered members of a specific web site will necessarily reflect the whole group of these health professionals. In addition, demographic data were not requested in this questionnaire, and therefore information about age and gender of the respondents is lacking. However, the questionnaire allowed the GPs to answer only once. In addition, a pilot study in a primary healthcare centre was conducted before the main study in order to check that GPs understood the meaning of the questions clearly and that could be completed in less than ten minutes. Despite these weaknesses, this manuscript provides some insights about how GPs manage the

		5,000 CFU/ml <i>Escherichia coli</i>	>100,000 CFU/ml <i>Escherichia coli</i>
Uncomplicated urinary tract infection	Monodose	519 (42.0)	287 (23.2)
	Short-course antibiotic	628 (50.9)	886 (71.7)
	Long-course antibiotic	25 (2.0)	63 (5.1)
	No treatment	62 (5.0)	0 (-)
	Delayed prescribing of antibiotics	1 (0.1)	0 (-)
	Total	1,235	1,236
Complicated urinary tract infection	Monodose	5 (0.4)	3 (0.2)
	Short-course antibiotic	364 (29.5)	259 (21.0)
	Long-course antibiotic	865 (70.1)	974 (78.8)
	No treatment	0 (-)	0 (-)
	Delayed prescribing of antibiotics	0 (-)	0 (-)
	Total	1,234	1,236
Asymptomatic bacteriuria	Monodose	699 (56.5)	560 (45.2)
	Short-course antibiotic	217 (17.5)	439 (35.5)
	Long-course antibiotic	50 (4.0)	76 (6.1)
	No treatment	272 (22.0)	163 (13.2)
	Delayed prescribing of antibiotics	0 (-)	0 (-)
	Total	1,238	1,238

CFU=colony forming unit; ml: millilitre.

treatment of UTI and asymptomatic bacteriuria with the use of clinical scenarios.

Similar to physician behaviour seen in prior studies, GPs were not judicious in ordering urine dipstick analyses or urine cultures¹⁰⁻¹². Many dipstick tests were ordered for patients who, based on history and examination, already had a 90% probability of UTI¹³. The current recommendations are very clear. In the absence of risk factors of complicated UTI and in cases with clear clinical manifestations of cystitis (two or more symptoms) and in the absence of vaginal symptoms, empiric treatment may be started without the need for another laboratory test¹³. Nonetheless, despite the high probability of infection shown by positive results on urine dipstick testing, GPs frequently ordered urine cultures. In cases of uncomplicated lower UTI, these tests should not be requested because of their cost, time and effort and the results of urine cultures do not imply a change in the treatment implemented. However, in our study only one third of the responding GPs followed these guidelines. The participating GPs may have doubted about the safety of not treating infections with antibiotics. Given the high rates of resistance of the urinary pathogens in Spain, results of urine culture with analysis of the susceptibility could have assured the practitioners as to the appropriateness of the antibiotic. Another reason why primary care physicians requested unnecessary urine cultures was probably to avoid the

possibility of new relapses, although this attitude is not logical in cases of uncomplicated infection. GPs should remember the criteria for requesting a urine culture – relapse, symptoms of cystitis with a negative dipstick test, a history with suspicion of potentially complicated subclinical pyelonephritis, such as lithiasis, functional or structural urinary tract alterations, UTI during childhood, diabetes or pyelonephritis within the last year or frequent recurrence (>3/year) – as shown in the second scenario. However, urine culture was only requested by less than only 71.8% of the cases for complicated UTI in our survey.

Another result of note in this study was the huge number of GPs who stated that they would prescribe an antibiotic for asymptomatic bacteriuria, even in cases with low-count bacteriuria. As defined by the European Association of Urology, asymptomatic bacteriuria is a subject without urinary tract symptoms with a mid-stream urine sample showing bacterial growth $\geq 10^5$ colony forming units (CFU) per ml of urine in two consecutive samples in women, and in a single sample in men¹⁴. However, nearly 90% of the GPs in our survey would have prescribed an antibiotic for asymptomatic bacteriuria in the 50-year woman with only one positive urine culture result and nearly 80% would have done so in a case of low-count bacteriuria which fails to meet the definition of asymptomatic bacteriuria. Similar to what occurred in the diagnosis, the GPs who answered the questionnaire were probably doubtful as to

the use of short-course regimens, mainly single doses, for fear of relapse, and this was clearly stated in this study, since short-course regimens were preferred in cases of uncomplicated UTIs and long courses were selected in cases of complicated UTIs¹⁵.

In conclusion, in this study primary care physicians demonstrate poor adherence to the current recommendations for the diagnosis and management of UTIs and asymptomatic bacteriuria. Adherence to clinical practice guidelines would undoubtedly aid GPs in carrying out a more rational use of antibiotics in these infections. McIsaac et al reported that adherence to guidelines would represent a reduction in unnecessary antibiotic prescription and avoid 59% of the urine cultures requested¹⁶. Butler et al described how a reduction in antibiotic prescription carries a parallel decrease in resistance, in this case, with ampicillin¹⁷. When it comes to asymptomatic bacteriuria there is now solid evidence that antimicrobial therapy should only be indicated in pregnant patients and those undergoing genitourinary procedures in which mucosal bleeding is expected. Outside these patient populations, treatment confers no benefit. We consider that a method of bypassing these difficult-to-change GP behaviours is by intervening at the stage of laboratory reporting. Ideally, an intervention to decrease the ordering of urine cultures without indication would prevent the detection and subsequent treatment of asymptomatic bacteriuria, as has been recently shown in a hospital-based study¹⁸. Once urine culture results are reported, GPs find it difficult to ignore and reflexively result in the prescription of antimicrobial therapy, even for patients with a low suspicion of UTI. Schulz et al reported the top ten myths regarding the diagnosis and treatment of UTIs¹⁹. According to our study, these myths are still strongly ingrained among Spanish GPs. The increasing rates of resistance, cross-resistance and multiresistance shown by urinary pathogens are a severe problem, which should be palliated with the rational choice of antibiotics when they are strictly needed.

ACKNOWLEDGEMENTS

To all the GPs who voluntarily participated in this study.

FUNDING

None.

COMPETING INTERESTS

Dr Llor reports receiving research grants from the European Commission (Sixth and Seventh Programme Frameworks), Catalan Society of Family Medicine, Aleré and Instituto de Salud Carlos III. The other authors declare no interests.

REFERENCES

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
2. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract* 2015;65:e702-7.
3. O'Brien K, Hillier S, Simpson S, Hood K, Butler C. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1200-3.
4. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.
5. McIsaac WJ, Low DE, Biringer A, Pimlott N, Evans M, Glazier R. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. *Arch Intern Med* 2002;162:600-5.
6. Philips H, Huijbers L, Holm Hansen E, Bondo Christensen M, Leutgeb R, Klemenc-Ketis Z, et al. Guidelines adherence to lower urinary tract infection treatment in out-of-hours primary care in European countries. *Qual Prim Care* 2014;22:221-31.
7. Ripoll MA, Orero A, Prieto J. Etiología y tratamiento de elección de las infecciones respiratorias en atención primaria. Opinión de los médicos Grupo URANO. *Aten Primaria* 1999;23:296-300.
8. Wyatt JC. When to use web-based surveys. *J Am Med Inform Assoc* 2000;7:426-9.
9. Braithwaite D, Emery J, De Lusignan S, Sutton S. Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative? *Fam Pract* 2003;20:545-51.
10. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner AM, et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection. *Mayo Clin Proc* 2007;82:181-5.
11. McEwen LN, Farjo R, Foxman B. Antibiotic prescribing for cystitis: how well does it match published guidelines? *Ann Epidemiol* 2003;13:479-83.
12. Llor C, Rabanaque G, López A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract* 2011;28:294-9.
13. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2015. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
14. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56.
15. Rabanaque G, López A, Cots JM, Llor C. ¿Siguen los médicos de Atención Primaria las recomendaciones terapéuticas de las cistitis en la mujer? Estudio INURA. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:79-83.
16. McIsaac WJ, Moineddim R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med* 2007;167:2201-6.
17. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, et al. Containing antibiotic resistance, decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract* 2007;57:785-92.

18. Leis JA, Rebick GW, Daneman N, Gold WL, Poutanen SM, Lo P, et al. Reducing antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria among noncatheterized inpatients: a proof-of-concept study. *Clin Infect Dis* 2014;58:980-3.
19. Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. Top ten myths regarding the diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Emerg Med* 2016;51:25-30.

Appendix

Questionnaire used in this survey (translated into English)

Question 1. A 50-year old woman sees you with symptoms of dysuria, urgency and frequency and the examination reveals cystitis. She had another urinary tract infection one year earlier. What test would you order to confirm this diagnosis?

- a) Dipstick
- b) Urine culture
- c) None and treat immediately

Question 2. Imagine you ordered a urine culture and the result is positive showing a count of 5,000 CFU/ml *Escherichia coli*, which is susceptible to all the antibiotics tested. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose (fosfomicin)
- b) Short-course antibiotics (2-5 days) – including 2-day fosfomicin, 3-day quinolones, 5-day β -lactam therapy, 5-day nitrofurantoin courses –
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- e) Delayed antibiotic prescription

Question 3. Imagine the same scenario but the result shows >100,000 CFU/ml. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose
- b) Short-course antibiotics (2-5 days)
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- e) Delayed antibiotic prescription

Question 4. A 50-year old woman sees you with symptoms of dysuria, urgency and frequency and the examination reveals cystitis. This is the fourth urinary tract infection in less than one year. What test would you order to confirm this diagnosis?

- a) Dipstick
- b) Urine culture
- c) None and treat immediately

Question 5. Imagine you ordered a urine culture and the result is positive showing a count of 5,000 CFU/ml *Escherichia coli*, which is susceptible to all the antibiotics tested. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose
- b) Short-course antibiotics (2-5 days)
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- e) Delayed antibiotic prescription

Appendix

Question 6. Imagine the same scenario as in the previous case, but the result shows >100,000 CFU/ml. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose
- b) Short-course antibiotics (2-5 days)
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- a) Delayed antibiotic prescription

Question 7. A 50-year old woman sees you with the results of a urine culture. She is now asymptomatic but the urine culture is positive showing a count of 5,000 CFU/ml *Escherichia coli*, which is susceptible to all the antibiotics tested. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose
- b) Short-course antibiotics (2-5 days)
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- e) Delayed antibiotic prescription

Question 8. The same scenario as in the previous case but the count is now >100,000 CFU/ml. What treatment would you prescribe?

- a) Monodose
- b) Short-course antibiotics (2-5 days)
- c) Long-course antibiotics (at least 7 days)
- d) No treatment
- e) Delayed antibiotic prescription

Letter to the Editor

Lidia García-Agudo¹
Manuel Rodríguez-Iglesias²
Rafael Carranza-González³
Fátima Galán²
María Ángeles Asencio³
María Huertas Vaquero³
Óscar Herráez³

Urinary tract infection in the oldest old: a work overload for the microbiology laboratory

¹Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Helse Møre og Romsdal, Molde sykehus, Parkvegen 84, 6412 Molde, Noruega.

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Avda. Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain.

³Laboratorio de Microbiología, Hospital General La Mancha-Centro, Avda. de la Constitución 3, 13600 Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Spain.

Sir,

Urinary tract infections (UTI) are 20 times more frequent in the oldest old, those aged 80 and over, than in younger individuals, but there is little information as to which pathogens are implicated and to which workload is generated by urine sampling in Microbiology laboratories¹. For that purpose, we conducted a study during 2012 and 2013 in three Spanish hospitals with different services: Hospital Universitario Puerta del Mar (university), Hospital General La Mancha-Centro (regional) and Hospital General de Tomelloso (local), with 740, 370 and 70 beds, respectively. We performed urine cultures from all the samples received for microbiological investigation and estimated the global workload of the nosocomial UTI by the number of urines processed for culture with respect to the global hospital admissions and the admissions of patients over 80 years old in the period. For the culture we used blood agar, CLED/EMB agar and Sabouraud/chromID *Candida* agar (bioMérieux, France). Interpretation of cultures was done according to the criteria issued in the European Urinalysis Guidelines². In general, both low and high counts ($\geq 10^3$ colony forming units (CFU)/mL urine) were considered significant for yeasts, primary and secondary pathogens, and higher counts ($\geq 10^5$ CFU/mL) for presumptive skin commensals or colonizers (doubtful pathogenic bacteria). When two morphotypes were present, only the most pathogen was informed. The isolation of three morphotypes was interpreted as contamination. For the identification of microorganisms the automated systems Wider (Soria Melguizo, Spain), Vitek2 (bioMérieux, France), MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Germany) and API tests kits (bioMérieux, France) were used.

A total of 81,939 urine cultures were performed, out of

which 9,999 (12.2%) corresponded to people aged 80 and over. Outpatients amounted 80.7% and inpatients, 19.3%. A positive urine culture was found in 4,164 (41.6%) patients, 93.4% due to bacteria and 6.6% to yeasts. Fifty-six different microorganisms were informed. The most common pathogens are listed in table 1. Out of 54,596 patients admitted in the period and to the hospitals included in the study, 8,567 (15.7%) aged 80 and over. The global workload of urine cultures from the hospitalized elderly with respect to the global hospitalization was 35 cultures per each 1,000 admissions/year, and with respect to the elderly population, 225 cultures per each 1,000 admissions/year.

Despite urine culture is one of the commonest tests in the Microbiology Laboratory, not far did not exist international consensus on the criteria to use for its interpretation¹. A document to guarantee the quality from a microbiological point of view was recently published under the auspices of the European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) and the workgroup for urinalysis of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). In this protocol diagnosis criteria are proposed both for symptomatic and asymptomatic patients in accordance with an original system of classification for microorganisms depending on their pathogenicity². Unlike bacteria, there is no reference standard for the diagnosis of candiduria and the lack of consensus has driven to the use of varying definitions, which may skew the analysis of the incidence and outcome of candiduria³. The cut-off to diagnose candiduria ranges from 10^3 to 10^5 CFU/mL urine. The European Urinalysis Guidelines consider yeasts a doubtful pathogen which should be given significance with high counts ($\geq 10^5$ CFU/mL urine), but we have followed the current trend which is to assign higher pathogenicity to yeasts and thus lower the cut-off to 10^3 UFC/mL^{1,2,4,5}.

Escherichia coli has been described as the most commonly identified uropathogen causing 70-80% of UTI in patients of all ages^{6,7}. In the oldest old it also constitutes the most usual pathogen, both in women and men, but as our

Correspondence:
Lidia García-Agudo
Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Helse Møre og Romsdal
Molde sykehus, Parkvegen 84, 6412 Molde, Norway
Phone: +4771122135
E-mail: lidiagarcaagudo@gmail.com

Table 1 Most common microorganisms isolated from the urine cultures of 4,164 elderly patients.

MICROORGANISMS (N=56)	TOTAL (N=4164)		COMMUNITY (N=3349)		HOSPITAL (N=815)	
<i>Escherichia coli</i>	1944	46.7%	1693	50.5%	251	30.8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	434	10.4%	366	10.9%	68	8.3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	317	7.6%	247	7.4%	70	8.6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	235	5.6%	184	5.5%	51	6.2%
<i>Proteus mirabilis</i>	193	6.3%	166	4.9%	27	3.3%
<i>Candida albicans</i>	153	4.6%	45	1.3%	108	13.2%
<i>Non-albicans Candida</i>	121	2.9%	31	0.9%	90	11.0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	89	2.1%	81	2.4%	8	1.0%
<i>Morganella morganii</i>	78	1.9%	69	2.1%	9	1.1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	75	1.8%	62	1.8%	13	1.6%
<i>Providencia stuartii</i>	74	1.8%	63	1.9%	11	1.3%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	70	1.7%	65	1.9%	5	0.6%

data point up, its frequency is much lower (50.5% in the community and 30.8% in the hospital). Other uropathogens identified in this population are related to prior antimicrobial courses, health care exposures, underlying diseases, frail immunity and use of indwelling catheters, among other factors⁸. In our study there were marked differences in the distribution of pathogens according to the clinical setting. In the community *E. coli* was trailed far behind by *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. In hospitalized patients the distance between *E. coli* and other pathogens was shorter, being the predominance of yeasts remarkable (24.2%), as also reported somewhere else^{2,9}.

The oldest old represent a growing group in the developed countries. In Spain it supposes 5.2% of the current population. However, the baby-boom generation, born between 1958 and 1977, is expected to retire in 2024 and consequently, the aged over 80 will constitute 6 million inhabitants around 2050^{10,11}. Hospitalization is more common in this population in whom admissions have increased 200% in the last ten years¹². The global admission rate in our study was 15.7%, although in the regional and local hospitals was over one-fourth of the total admissions. The workload of urine cultures in relation to the admittance of elderly was high and especially in the local hospital (391 cultures per each 1 000 admissions/year), meaning that urine culture is performed in one out of three patients admitted.

In conclusion, the etiology of the UTI in elderly from the community is similar to that of other groups of age and thus predictable, but in the hospital setting it is widely varying and our results call for greater focus on the isolation of yeasts. Attempts to limit and rationalize the performance of urine cultures in the elderly appear to be necessary.

FUNDING

Authors declare no financial support for this study.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:523-31.
- European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2000;231:1-86.
- Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:253-73.
- Smittskyddsinstitutet. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid klinisk bakteriologiska laboratorier. Infektionsdiagnostik. Urinvägsinfektioner/ bakteriuri. 2nd ed. Stockholm: Smittskyddsinstitutet, 2000.
- Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW *et al.* Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis.* 2000;30:19-24.
- Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:614-24.
- Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resist-

- encia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:481-6.
8. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:423-36.
 9. Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1069-76.
 10. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2012 [Internet]. Madrid: INE; 2013 [access 13th april 2015]. Available in: <http://www.ine.es/prensa/np816.pdf>
 11. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2013 [Internet]. Madrid: INE; 2014 [access 13th april 2015]. Available in: <http://www.ine.es/prensa/np878.pdf>
 12. Armstrong K. Diagnosing and treating urinary tract infections in older people. *Br J Community Nurs*. 2015;20:226, 228-30.

Carta al Director

M^a José Zamora-López
Matilde Trigo Daporta
Marta García-Campello
Alejandro Millán Mon
José Antonio Mosquera
Martínez

Streptobacillus moniliformis: diferencias *in vivo* e *in vitro*

Servicio de Microbiología. Hospital de Pontevedra.

Sr. Editor: Varón de 66 años que ingresa por fiebre persistente, mal estado general y artritis de rodilla que empeora progresivamente, de dos meses de evolución. No presenta otros síntomas, siendo la exploración general normal a excepción de la artritis. Como antecedentes clínicos podemos destacar psoriasis desde hace 35 años, con importante afectación cutánea. Los datos de laboratorio revelaron un recuento de leucocitos de $16,6 \times 10^9$ células/l (82,7% neutrófilos, 10,5% linfocitos, 6,6% monocitos, 0,1% eosinófilos). Los parámetros inflamatorios revelaron una concentración de proteína C reactiva de 17.84 mg/dl y una velocidad de sedimentación globular de 68 mm/h. Se practica una artrocentesis de rodilla, la cual muestra un líquido inflamatorio sin presencia de cristales (70.000 hemáticas/mm³, 54.200 células nucleadas/mm³ (93% polimorfonucleares y 7% mononucleares)), y un nivel de glucosa de 36 mg/dl. Se realiza un Gram y no se observan microorganismos de forma clara. Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro con ceftriaxona (2g/24h) y amikacina (500 mg/12h) a pesar de que el tratamiento empírico de una artritis infecciosa aguda habitualmente va dirigido frente a *Staphylococcus aureus* con cloxacilina o vancomicina y que puede asociarse una cefalosporina de 3^a generación si la tinción de Gram no muestra microorganismos.

Tras una semana de antibioterapia, persiste la fiebre, por lo que se decide ampliar el estudio de laboratorio y modificar el tratamiento antibiótico a levofloxacino por vía intravenosa (500 mg/24h) y tigeciclina (50 mg/24h), con lenta mejoría clínica. La serología para *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Rickettsia conorii*, *Bruella*, *Coxiella burnetti* y *Borrelia burgdorferi* fueron negativas. Los cultivos bacteriológicos en orina, sangre y heces también fue-

ron negativos. En el líquido articular se aisló un bacilo gramnegativo, que posteriormente se confirmó como *Streptobacillus moniliformis* resistente a penicilina y sensible a gentamicina, tobramicina y amikacina, lo que estableció el diagnóstico de enfermedad por mordedura de rata, aún sin antecedentes de mordedura animal. El paciente refiere que en el entorno donde vive hay gatos, perros y ovejas que alimenta con pienso, y donde ratas están presentes en ocasiones por dicho alimento. Además afirma que existe un pozo de agua, del cual es bebedor de forma habitual, y que en los últimos días encontraba con un sabor diferente. Se sustituyó el tratamiento por penicilina G sódica intravenosa y doxiciclina (100g/12h) vía oral durante cuatro semanas, el cuál mejoró la clínica y resolvió la artritis, a pesar de que microbiología informa el aislado como resistente *in vitro* a betalactámicos. El paciente es dado de alta con doxiciclina (100 mg/12h) como tratamiento ambulatorio durante dos meses, a pesar de que las recomendaciones son 4 o 6 semanas, cuya resistencia fue también confirmada por el Instituto de Salud Carlos III con posterioridad. En los estudios de control a los 4 y 6 meses posteriores, no hay sintomatología ni evidencia de infección, por lo que el caso se considera resuelto.

Durante el curso clínico se analizaron microbiológicamente: 4 muestras de orina, 6 extracciones de sangre, 2 muestras de heces y 1 líquido sinovial. Todos los urocultivos y hemocultivos fueron negativos. Las seis extracciones de sangre se inocularon en botellas de cultivo (BD Bactec Plus/F, par aerobio y anaerobio) y se consideraron negativas tras cinco días de incubación en Bactec 9240 (Becton Dickinson® Diagnostic Systems). En los dos coprocultivos no se aprecia ningún crecimiento bacteriano por lo que se informan como disbacteriosis. Una alícuota del líquido sinovial fue inoculada en un frasco de hemocultivo aerobio y fue positivo tras tres días de incubación. El líquido fue subcultivado siguiendo las pautas habituales¹. Tras 24h de incubación no se observó crecimiento, y tras 72h se observaron en agar sangre unas pequeñas colonias de aproximadamente 1-2 mm, no hemolíticas, convexas, grises y con una consistencia cremosa, similares a un estreptococo no

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

hemolítico (figura 1). La tinción de Gram mostró bacilos gram-negativos fusiformes, pleomórficos y con ensanchamientos bulbosos característicos de esta especie (figura 2). El microorganismo fue oxidasa y catalasa negativos. La identificación bioquímica no fue posible, debido a los requerimientos nutricionales de este microorganismo fastidioso. No se consiguió llegar a la identificación del aislamiento con paneles WIDER MIC/ID (Francisco Soria Melguizo) ni API Strep 20 (Biomérieux).

La sensibilidad fue estudiada *in vitro* mediante difusión en disco y E-test, y según el criterio del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) fue sensible a levofloxacino, tigeciclina, gentamicina, tobramicina y amikacina y resistente a penicilina (figura 3), amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem, vancomicina, tetraciclina y colistina. Se realizó una identificación presuntiva de *S. moniliformis* y se envió a un centro de referencia para su confirmación. Tras un estudio de secuenciación, el Centro Nacional de Microbiología en Mahadahonda (Madrid) confirmó *S. moniliformis*. La resistencia a penicilina > 0,25 mg/L fue confirmada mediante E-test por el Instituto de Salud Carlos III (Madrid).

La fiebre por mordedura de rata causada por *S. moniliformis* es una enfermedad sistémica caracterizada habitualmente por fiebre y poliartritis. La inespecificidad de los síntomas y la dificultad de los cultivos bacteriológicos dificultan en gran medida el diagnóstico². Este es el primer caso en la literatura médica que presenta diferencias *in vitro* e *in vivo* para la penicilina, el cual constituye el tratamiento de elección.

Se caracteriza por estar presente en la nasofaringe de ratas y roedores. La mordedura de los mismos representa la forma típica de infección, pero también puede deberse a la ingesta de agua o comida que haya estado en contacto con las excreciones de dichos animales³.

La administración de penicilina durante cuatro semanas es el tratamiento de elección. La sensibilidad antibiótica para dicho fármaco mediante difusión en disco normalmente muestra que los aislados son sensibles, junto a las cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos, macrólidos, lincosamidas y glucopéptidos. Los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cloranfenicol suelen presentar una sensibilidad intermedia, y sulfonamidas, polimixina B y ácido nalidíxico son resistentes⁴.

Existen diferentes casos en la literatura con gran variedad de manifestaciones como artritis séptica⁵, bacteriemia⁶, endocarditis⁷, osteomielitis⁸ y formación de abscesos⁹, todos ellos sensibles a penicilina. La resistencia a penicilina únicamente ha sido demostrada en un único caso hace 50 años¹⁰.

El diagnóstico de infección por *S. moniliformis* debe tenerse en cuenta cuando existe contacto con roedores, siendo la historia clínica relevante para su diagnóstico, por su inespecificidad clínica y dificultad en las pruebas de laboratorio.

El retraso en el diagnóstico nos hace recurrir con frecuencia a un tratamiento empírico, el cual puede resultar inapropiado en algunos de los casos, pudiendo tener como consecuencia la aparición de resistencias y al agravamiento del



Figura 1 | Colonia de *S. moniliformis* en agar sangre.

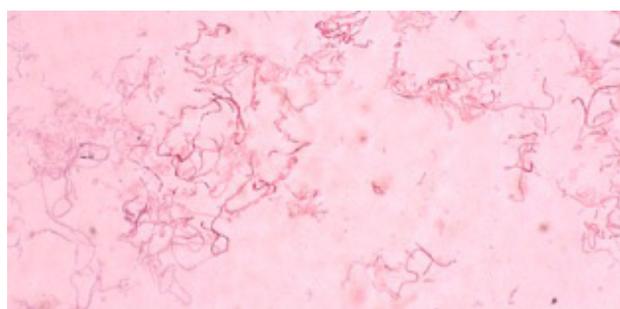


Figura 2 | Bacilos gramnegativos pleomórficos, fusiformes y con la presencia de ensanchamientos bulbosos propios de *S. moniliformis*.

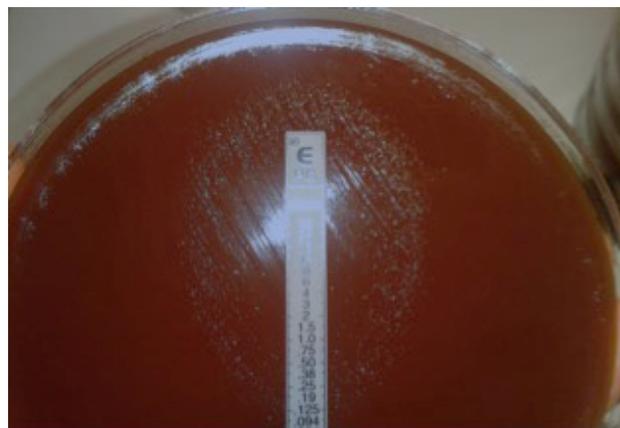


Figura 3 | Resistencia a penicilina por *S. moniliformis*.

paciente. Cabe resaltar la importancia del drenaje quirúrgico en las grandes articulaciones, sobre todo cuando falla el tratamiento antibiótico como es el caso¹¹.

El tratamiento en este tipo de infecciones puede resultar complicada y/o confusa, debido a las diferencias observadas en cuanto al comportamiento del microorganismo *in vitro* e *in vivo*.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loza E, Planes A, Rodríguez M. Procedimientos en microbiología clínica: Diagnóstico Microbiológico de las infecciones osteoarticulares 2009 (SEIMC).
2. Elliott SP. Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. Clin Microbiol Rev 2007;20:13-22.
3. McEvoy MB, Noah ND, Pilsworth R. Outbreak of fever caused by *Streptobacillus moniliformis*. Lancet 1987;12:1361-3.
4. Wullenweber, M. *Streptobacillus moniliformis* a zoonotic pathogen. Taxonomic considerations, host species, diagnosis, therapy, geographical distribution. Lab Anim 1995;29:1-15.
5. Hockman DE, Pence CD, Whittler RR, Smith LE. Septic arthritis of the hip secondary to rat bite fever: a case report. Clin Orthop Relat Res 2000;380:173-6.
6. Torres L, López I, Escobar S, Marne C, Marco L, Pérez M, et al. Obiol Infect Dis 2003;22:258-60.
7. McCormack RC, Kaye D, Hook EW. Endocarditis due to *Streptobacillus moniliformis*. JAMA 1967;200:77-9.
8. Flannery DD, Akinboyo I, Ty JM, Averill LW, Freedman A. Septic Arthritis and Concern for Osteomyelitis in a Child with Rat Bite Fever. J Clin Microbiol 2013;51:1987-9.
9. Addidle M, Pynn J, Grimwade K, Giola M. Epidural Abscess Caused by *Streptobacillus moniliformis*. J Clin Microbiol 2012;50:3122-4.
10. Toren DA. Mycotic ratbite fever: report of case. Del Med J 1953;25:334-5.
11. Teresa KF Wang, Samson SY Wong. *Streptobacillus moniliformis* septic arthritis: a clinical entity distinct from rat-bite fever?. BMC Infect Dis 2007;7:56.

Carta al Director

Alberto Tenorio-Abreu¹
Juan Iglesias-Martín²
Ismail Zakariya-Yousef
Breal¹
Cristina Delgado-García²

Queratitis por *Nocardia farcinica* en paciente inmunocompetente. Descripción del primer caso en España

¹UGC Microbiología Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

²UGC Oftalmología Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Sr Editor: El número de casos descritos de queratitis o úlceras corneales causadas por *Nocardia farcinica* en la literatura médica es muy reducido. El primer caso de queratitis causado por este microorganismo fue publicado en 1997¹. *Nocardia* spp. son típicamente saprófitos del suelo y frecuentemente causan infecciones sistémicas en huéspedes inmunodeprimidos^{2,3}. La inoculación local traumática en el ojo también puede causar una queratitis severa, especialmente si el microorganismo no es reconocido o se confunde con difteroides no patógenos.

Presentamos el caso de una mujer de 63 años de edad que acude a urgencias del hospital por enrojecimiento y dolor en el ojo izquierdo de 15 días de evolución que fue empeorando a pesar del tratamiento prescrito por su médico de atención primaria, consistente en colirio de dexametasona/gentamicina/tetrizolina y ácido fusídico.

En la anamnesis no refiere hábitos tóxicos, hipertensión arterial, diabetes mellitus ni otras enfermedades sistémicas. Tampoco refiere tratamiento medicamentoso de forma habitual ni intervenciones quirúrgicas previas. En cuanto a sus antecedentes oftalmológicos, la paciente no es portadora de lentes de contacto ni se instila colirios de forma crónica. Refiere que hace 6 años fue tratada en otro centro por una queratopatía punteada superficial en ambos ojos. Niega cualquier traumatismo o entrada de cuerpo extraño.

Tras explorar a la paciente, el oftalmólogo de guardia emite el juicio clínico como sospecha de queratitis infecciosa. Se toman muestras para cultivo en agar sangre, agar chocolate y caldo tioglicolato del infiltrado corneal remitiéndose al laboratorio de Microbiología. Se da el alta con tratamiento domiciliario consistente en lágrimas artificiales a demanda y colirio

de moxifloxacino (1 gota cada 2 horas durante el día), y se cita para revisión en 48 horas en la Unidad especializada de Córnea del Servicio de Oftalmología.

En la primera revisión presentaba una exploración compatible con la normalidad en el ojo derecho y en el ojo izquierdo un infiltrado corneal (figura 1) en forma de anillo con el centro más claro, de tono blanco grisáceo localizado en córnea periférica, de 1.5 mm de diámetro, con un defecto epitelial asociado en el área central de la lesión. Dado el pequeño tamaño de la úlcera corneal, su localización no central y la evolución favorable tras las primeras 48 horas de tratamiento con moxifloxacino, se decide mantener el mismo tratamiento y se cita para control en 72 horas.

A las 48 horas de incubación se observó crecimiento en cultivo puro tanto en agar sangre como en agar chocolate y caldo tioglicolato, de un bacilo grampositivo ramificado y catalasa positivo (figura 2). Posteriormente se obtuvo mediante MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry) la identificación de una cepa de *N. farcinica* con un score de 2,49. Igualmente se realizó antibiograma disco-placa siendo sensible a las quinolonas y resistente a los aminoglucósidos (gentamicina y amikacina).

En la segunda revisión la paciente experimentaba una notable mejoría, con la lesión más redondeada, sin el halo de alrededor previamente descrito y con menor tamaño. Se continuó el mismo tratamiento debido a la mejoría clínica y al antibiograma informado por Microbiología. Una semana después la lesión remitió por completo quedando un leucoma corneal residual leve sin compromiso visual.

Nocardia spp. aunque es una bacteria saprofita conocida, en pacientes inmunocomprometidos puede causar infecciones oculares principalmente asociados a lentes de contacto y/o inoculación directa por traumatismos^{1,5}. El primer caso descrito por esta bacteria fue en Francia en una paciente portadora de lentes de contacto que presentaba una queratitis de 6 semanas de mala evolución tratada con cefazolina, ácido fusídico, clo-

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

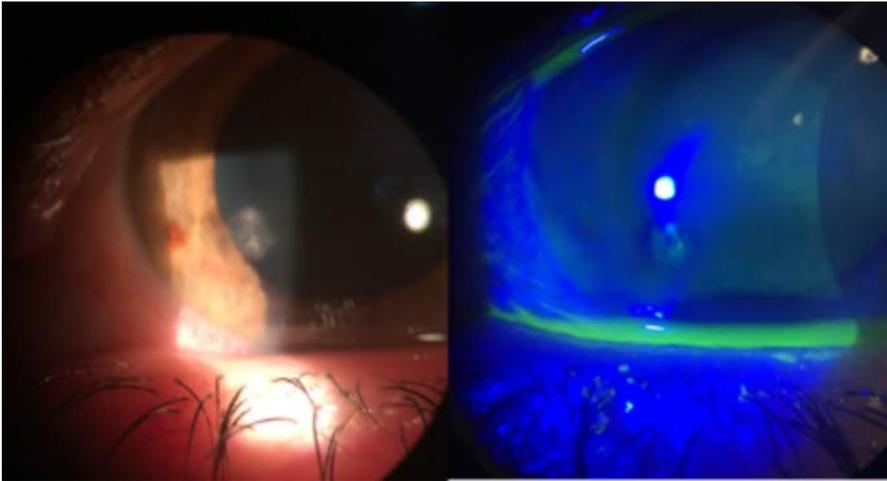


Figura 1 | Imagen izquierda: infiltrado corneal. Imagen derecha: defecto epitelial que tiñe con fluoresceína.

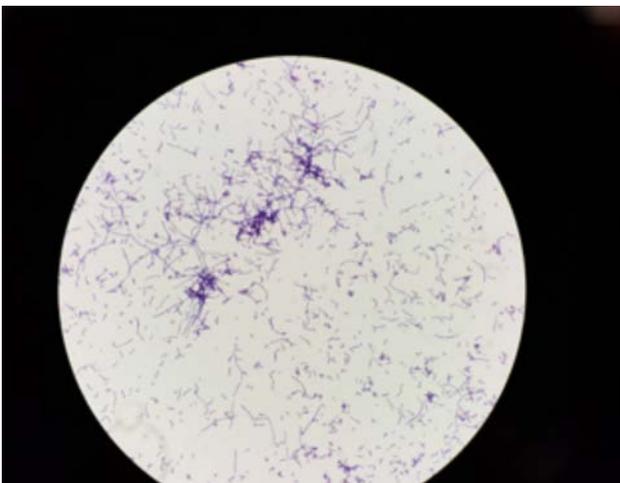


Figura 2 | Tinción gram de *Nocardia farcinica*.

ranfenicol, tobramicina y corticoides. Tras conocerse el agente causal se cambió la medicación por amikacina con trimetoprim-sulfametoxazol y se retiró el corticoide evolucionando favorablemente, aunque de forma lenta¹. Este tratamiento también fue el de elección en un caso reciente que respondió con éxito⁴.

Existe una serie de siete casos de queratitis por *N. farcinica* reportados en el sur de la India en el que todos se debieron a inoculación tras traumatismo por materia orgánica vegetal⁵. Nosotros presentamos el primer caso descrito sin antecedentes de uso de lentes de contacto ni traumatismo o inoculación de cuerpo extraño, al menos de forma consciente, como posible fuente de inoculación en una paciente sin enfermedades de base conocidas ni toma crónica de fármacos que pudiesen comprometer su estado inmunitario. Por tanto, nos encontra-

mos ante un caso singular y no descrito anteriormente en la literatura por no encontrar factores de riesgo atribuibles a la lesión excepto el antecedente de queratopatía punteada superficial hace 6 años; hallazgo que por otro lado no presentaba a la exploración actual de ambos ojos y que por el espacio de tiempo es improbable tenga relación con la patología que nos ocupa.

Esta infección se ve empeorada con el uso de corticoides^{1,4,6} como también se observó en nuestra paciente; en la que tras 15 días de evolución con tratamiento corticoideo y antibiótico inadecuado se incrementaron sus síntomas con la consecuente mejoría tras suspender el corticoide y modificar el antibiótico.

Por otra parte, el descubrimiento de este microorganismo como causante de infecciones oculares es importante porque se ha documentado la resistencia a antibióticos comunes que se usan en este tipo de infecciones⁷⁻⁹. Aunque se reportan sensibilidades diferentes a los distintos grupos terapéuticos^{1,4,6-9}, en nuestro caso fue resistente a los aminoglucósidos (de ahí el fracaso al tratamiento inicial con gentamicina) y sensible a quinolonas *in vitro*. Confirmándose este dato *in vivo* dada la buena evolución clínica y a la rápida recuperación tras instaurar dicho tratamiento.

En conclusión, el hallazgo microbiológico de especies de *Nocardia* en muestras oftálmicas no debería ser menospreciado *a priori* por su consideración saprofita; debiendo ser valorado y contrastado según el contexto clínico y ausencia de otros patógenos tradicionales oculares. También se debe de aislar y realizar antibiograma específico dirigido a dicha bacteria ya que la sensibilidad puede mostrar importante variabilidad según de la zona geográfica que se trate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eggink CA, Wesseling P, Boiron P, Meis JF. Severe keratitis due to *Nocardia farcinica*. J Clin Microbiol. 1997;35(4):999-1001.
2. awakami H, Sawada A, Mochizuki K, Takahashi K, Muto T. Endogenous *Nocardia farcinica* endophthalmitis. Jpn J Ophthalmol 2010. 54(2):164-6.
3. sui I, Uslan DZ, Hubschman JP, Deng SX. *Nocardia farcinica* infection of a Baerveldt implant and endophthalmitis in a patient with a Boston type 1 keratoprosthesis. J Glaucoma 2010. 19(5):339-40.
4. Sharma N, O'Hagan S. The role of oral co-trimoxazole in treating *Nocardia farcinica* keratitis-a case report. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2016;6(1):23.
5. Prajna L. *Nocardia* keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2009. 20:1-6.
6. Douglas, R. M., D. I. Grove, J. Elliott, D. F. Looke, and A. S. Jordan.

Corneal ulceration due to *Nocardia asteroides*. Aust. N.Z. J. Ophthalmol 1991;19:317-20.

7. De La Iglesia P, Viejo G, Gomez B, De Miguel D, Del Valle A, Otero L. Fatal pulmonary *Nocardia farcinica* infection. J Clin Microbiol 2002;40(3):1098-9.
8. Iupczynski Y, Berhin C, Janssens M, Wauters G. Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp. from clinical specimens by Etest. Clin Microbiol Infect 2006;12(9):905-12.
9. Lalitha P, Tiwari M, Prajna NV, Gilpin C, Prakash K, Srinivasan M. *Nocardia* keratitis: species, drug sensitivities, and clinical correlation. Cornea. 2007;26(3):255-9.

Carta al Director

Diego García Martínez de Artola

Micromunidad: Un podcast de divulgación especializada (2015-2016)

Microbiología Clínica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Ctra. del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife

Sr. Editor: La divulgación especializada se realiza fundamentalmente a través de literatura escrita, en formatos papel y, cada vez de manera más importante, online¹. A través de distintas plataformas, se realizan también cursos de formación o charlas en formato webcast, favoreciendo la interconexión de distintos profesionales en diferentes puntos geográficos. Por último, el formato MOOC ("Masive Online Open Course"), es cada vez de mayor importancia en las distintas profesiones, con algunas experiencias en este sentido en España².

Otra de las herramientas online utilizadas para la divulgación científica han sido los podcasts: archivos multimedia normalmente de audio mediante un sistema de redifusión que permite opcionalmente suscribirse y usar un programa que lo descarga para que el usuario lo escuche.

Históricamente este último formato se ha utilizado para divulgación general de la microbiología⁵, pero en la divulgación especializada sobre microbiología, enfermedades infecciosas y antibioterapia, los referentes han sido casi exclusivamente los realizados por la American Society of Microbiology (ASM)³⁻⁵.

En este contexto, presentamos los resultados del podcast "Micromunidad" realizando entrevistas a diferentes expertos durante diez capítulos en los dos últimos años (2015-2016).

Los capítulos del podcast se realizaron en formato de entrevista de duración variable, vía Skype® que se grababa mediante un software (Amolto Call Recorder®) y posteriormente se editaba el audio en otro distinto (Audacity®), se exportaba a formato mp3 y se subía a diversos portales de internet, entre ellos el portal Ivoox® y la plataforma de Apple® iTunes.

El formato de la entrevista intenta en todo caso, apor-

tar desde un punto de vista científico, la discusión de distintos puntos que pueden ser de interés para el oyente. Para lo cual, además de citar y discutir las evidencias de distintos artículos o guías, se le pregunta al entrevistado por su experiencia profesional y por sus publicaciones y línea de investigación.

Las entrevistas se encuentran disponibles en Ivoox® (https://www.ivoox.com/podcast-micromunidad_sq_f1148854_1.html) y en la plataforma de Apple® iTunes (<https://itunes.apple.com/us/podcast/micromunidad/id1082748702>). Durante los dos años en los que se han realizado entrevistas hasta el momento, se han subido diez capítulos, los cuales han tenido un impacto de 729 escuchas totales hasta finales de diciembre de 2016. Los capítulos del podcast, las fechas, número de escuchas, duración y nombre del entrevistado se pueden observar en la Tabla 1.

De los diez capítulos, nueve han sido en castellano y uno en inglés, donde se han abordado temas variados relacionados con la antibioterapia y la resistencia, y otros temas de salud pública y enfermedades infecciosas.

En general, las nuevas tecnologías han irrumpido en la formación continuada de las ciencias biosanitarias. El porcentaje de revistas científicas que publican su contenido online ya está por encima del 95%, además incluyendo sus contenidos anteriores a internet digitalizados en más de un 70%, como se extrae de las encuestas publicadas en 2013 por la Association of Learned and Professional Society Publishers¹.

Entre los formatos más habituales en España, además de los cursos acreditados online y la emisión vía webcast de reuniones científicas⁶, se ha introducido recientemente la formación a través de las redes sociales. En este sentido, destacar la iniciativa divulgativa vía Twitter® de #microMOOCSEM de Ignacio López-Goñi et al.² en la que durante 28 lecciones y una duración total de 10 semanas, con excelentes resultados de seguidores e impacto (más de 4 millones de impresiones y 175.000 visitas).

Correspondencia:
Diego García Martínez de Artola
Microbiología Clínica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Ctra. del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: diegogarciamartinezdeartola@gmail.com

Tabla 1 Capítulos de micromunidad y sus características durante los años 2015-2016.

Nombre del capítulo	Entrevistado	Fecha	Número de escuchas (a Diciembre 2016)	Tiempo
El tratamiento de las BLEE	Dr. Jesús Rodríguez Baño	29/12/2014	86	27'18''
El EARSnet, la red que vigila las resistencias en Europa	Dra. Belén Aracil García	16/01/2015	82	47'13''
Sobre la vida y los hongos	Dr. Guillermo Quindós Andrés	18/03/2015	110	59'36''
EUCAST	Dr. Luis Martínez Martínez	19/05/2015	70	35'58''
Desde Guinea con amor	Dr. Josep Jansá López del Vallado	16/06/2015	48	15'48''
El ébola en casa	Dra. Marta Mora Rillo	21/06/2015	87	46'50''
El VIH y la profilaxis pre-exposición	D. Ferrán Pujol Roca	02/02/2016	82	1h 08'02''
Sobre vacunas	Dr. Amós García Rojas	15/03/2016	51	40'59''
Research Investments and more	Dr. Joseph Fitchett	08/05/2016	48	32'06''
El papel de las enfermeras en las enfermedades infecciosas	Dr. Enrique Castro Sánchez	20/06/2016	65	42'54''

Por otra parte, con la plataforma Microbeworld de la ASM del Dr. Vincent Racaniello y el resto de colaboradores, han conseguido instaurar la cultura del podcast en sus distintas vertientes (microbiología clásica, virología, parasitología)³⁻⁵, no exclusivamente orientado a la parte clínica, tocando temas variados en sus programas semanales ("This week in..."). Además, la ASM cuenta actualmente con un podcast en castellano, "Mundo de los Microbios"⁷ con el Dr. Gary Toranzos, profesor de la Universidad de Puerto Rico, también divulgando temas de todo el mundo de la microbiología.

En este sentido, el podcast "Micromunidad" no tiene el mismo objetivo de seguidores, ya que intentamos dar un carácter de divulgación especializada en microbiología clínica y enfermedades infecciosas, discutiendo la validez de la evidencia, los artículos relacionados o las perspectivas futuras sobre diversos temas, contando además con profesionales de amplio prestigio nacional e internacional.

No obstante, al no contar con financiación ni capacidad de difusión hemos conseguido un impacto menor que el deseado y, al tener que realizar todo el proceso de una manera amateur, existen en ocasiones problemas con el audio o con la edición de la entrevista. No obstante, "Micromunidad" es, hasta donde conocemos, el primer podcast realizado en España relacionado con las enfermedades infecciosas, la microbiología y la antibioterapia.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los colaboradores, por prestarse amablemente a conceder estas entrevistas: Dr. Rodríguez-Baño, Dra. Aracil, Dr. Quindós, Dr. Martínez-Martínez, Dr. Jansá, Dra. Mora, D. Ferrán Pujol, Dr. García Rojas, Dr. Fitchett y Dr. Castro Sánchez.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Inger, S., & Gardner, T. 2013. Scholarly journals publishing practice: Academic journal publishers' policies and practices in online publishing. ALPSP. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en [https://www.alpsp.org/write/mediauploads/sjpp4_web_version_\(lowres\).pdf](https://www.alpsp.org/write/mediauploads/sjpp4_web_version_(lowres).pdf)
- López-Goñi I, Martínez-Viñas M, Antón J, Cid V, González A, Brown-Jaque M et al J. 2016. Twitter as a tool for teaching and communicating microbiology: the #micromooocsem initiative. J. Microbiol. Biol. Educ. 17(3):492-4
- Racaniello V, Schaechter E, Schmidt M, Swanson M. This Week in Microbiology. American Society of Microbiology. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en <http://www.microbeworld.org/podcasts/this-week-in-microbiology>
- Racaniello V, Despommier D, Condit R, Spindler K. This Week in Virology. American Society of Microbiology. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en <http://www.microbeworld.org/podcasts/this-week-in-virology>
- Racaniello V, Despommier D, Griffin D. This Week in Parasitism. American Society of Microbiology. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en <http://www.microbeworld.org/podcasts/this-week-in-parasitism>

6. Campus SEIMC. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en <http://campus.seimc.org/>
7. Toranzos G. Mundo de los microbios. American Society of Microbiology. Última fecha de consulta: abril de 2017. Disponible en <http://www.microbeworld.org/podcasts/mundo-de-los-microbios>