Revista Española de Quimioterapia

SPANISH JOURNAL OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429
Volumen 30
Número 6
Diciembre 2017
Páginas: 391 - 484

Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera

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

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)
J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)
J. M. Aguado (Madrid)
L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Barcelona)
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 Zufiaurre (Salamanca)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
B. Isidoro (Madrid)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)
J. Liñares (Barcelona)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa Garcia (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
L. Martínez Martínez (Santander)
E. Maseda (Madrid)
T. Mazzei (Italia)
M. A. Menéndez (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid))
R. Meyer (Estados Unidos)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
A. Navarro (Madrid)
V. Navarro (Alicante)
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)
I. Rodriguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Valencia)
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 6
Diciembre 2017

Revisión

Mecanismos de resistencia a daptomicina en *Staphylococcus aureus* 391
Natalia Gómez Casanova, María Siller Ruiz, Juan Luis Muñoz Bellido

Actualización del tratamiento de la candidiasis invasiva 397
Francisco Javier Candel, Carmen Pazos Pacheco, Isabel Ruiz-Camps, Emilio Maseda, Maria del Rosario Sánchez-Benito, Ana Montero, Mireia Puig, Fernando Gilsanz, Juan Aguilar, Mayra Matesanz

Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias 407
Beatriz Sánchez Artola, José Barberán

Originales

Tratamiento antifúngico con equinocandinas: 10 años de experiencia clínica 413
Rodrigo Poves-Alvarez, Beatriz Cano-Hernández, Sara Balbás-Alvarez, Patricia Román-García, María Heredia-Rodríguez, Esther Gómez-Sánchez, Estefanía Gómez-Pesquera, Mario Lorenzo-López, Beatriz Martínez-Rafael, María Fe Muñoz-Moreno, José María Eiros, Eduardo Tamayo

Escala BAHNG: modelo predictivo para la detección de sujetos colonizados en la orofaringe por microorganismos menos habituales 422
Juan González-Del Castillo, Juan Teja-Marina, Francisco Javier Candel, José Barberán, Álvaro Moreno-Cuervo, Flavia Chiarella, Laura López-González, Primitivo Ramos-Cordero, Francisco Javier Martín-Sánchez

Evolución del índice de complejidad de la terapia antirretroviral en paciente VIH en una cohorte de práctica clínica real 429
Mercedes Manzano-García, Aguas Robustillo-Cortés, Carmen Victoria Almeida-González, Ramón Morillo-Verdugo

Síndromes febriles en el viajero que regresa de regiones tropicales atendidos en una unidad monográfica 436
Natalia Moya Notario, Michele Hernández-Cabrera, Cristina Carranza-Rodríguez, Elena Pisos-Álamo, Nieves Jaén-Sánchez, José-Luis Pérez-Arellano

Simulación de la propagación de un brote por *Acinetobacter baumannii* en entornos hospitalarios 443
Ángel Martín-del Rey, María García-Moro, Enrique García-Sánchez, Enrique García-Merino, José Elías García-Sánchez

Factores independientes útiles para distinguir colonización e infección en pacientes con aislamiento urinario de enterobacterias portadoras de carbapenamasas 450
Laura López-González, Francisco Javier Candel, José Manuel Viñuela-Prieto, Juan María González-Del Castillo, Ana Belén García, Irene Pena, Iciar Rodríguez-Avial

Original breve

Epidemiologia de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid 458
Marcos López-Dosil, Cornelia Bischofberge, David Sáez, Luisa García-Picazo

Comportamiento de la prueba KAtex en el cribado y diagnóstico de la leishmaniasis visceral en un hospital de referencia 464
Concepción Fernández-Roldán, Javier Rodríguez-Grangér, Rosario Javier Martínez, Miguel Ángel López-Ruz, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández, Rocío Trastoy Pena, José Javier Costa Alcalde, Javier Rodríguez Calviño, Daniel Navarro de la Cruz, Gema Barbeito Castiñeiras, Antonio Aguilera Guirao

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 6
Diciembre 2017

Original breve

Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo 468
Rocío Trastoy Pena, José Javier Costa Alcalde, Javier Rodríguez Calviño, Daniel Navarro de la Cruz, Gema Barbeito Castiñeiras, Antonio Aguilera Guirao

Cartas al Director

Mucormicosis pulmonar por *Cunninghamella* spp. en paciente trasplantado renal 472
Rocío Kohan, Teresa Delgado, Ismail Zakariya-Yousef Breval, Ainara Arbesú Cruz

Otitis externa por *Turicella otitidis*: a propósito de dos casos 474
Laura Correa Martínez, Carmen González Velasco, Cristina Eugenia Gaona Álvarez, Julián Sánchez Castañón

Bartolinitis por *Streptococcus pneumoniae* 476
Laura Sante Fernández, Sara Sánchez-Molowny, María Milagros Cuervo Abarquero, María Lecuona Fernández

La herramienta de Microsoft® Power BI para la presentación de datos de consumo de antimicrobianos 478
Diego García Martínez de Artola, Francisco Miranda Saavedra, Víctor Pérez Sabina, Jesús Daryanani Hormiga, Inmaculada Rodríguez Rodríguez, Jonay Suárez Bote

Seroconversión a IgG4 en un paciente con brucelosis crónica con focalidad biliar 481
Soledad Salvo, Joaquina Gil, Jessica Bueno, Álvaro Cecilio, José Rojas, Claudia Mendoza, Rafael Benito

Infección urinaria por *Lelliottia amnigena* (*Enterobacter amnigenus*): un patógeno infrecuente 483
Álvaro Leal-Negredo, Cristian Castelló-Abietar, Pilar S. Leiva, Javier Fernández

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.

30 GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2017 Gilead Sciences, Inc.

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 6
December 2017

Review

Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* 391
Natalia Gómez Casanova, María Siller Ruiz, Juan Luis Muñoz Bellido

Update on management of invasive candidiasis 397
Francisco Javier Candel, Carmen Pazos Pacheco, Isabel Ruiz-Camps, Emilio Maseda, Maria del Rosario Sánchez-Benito, Ana Montero, Mireia Puig, Fernando Gilsanz, Juan Aguilar, Mayra Matesanz

Cefditoren: a reality for the treatment of community infections 407
Beatriz Sánchez Artola, José Barberán

Originals

Antifungal treatment with echinocandins : a 10-year clinical experience 413
Rodrigo Poves-Alvarez, Beatriz Cano-Hernández, Sara Balbás-Alvarez, Patricia Román-García, María Heredia-Rodríguez, Esther Gómez-Sánchez, Estefanía Gómez-Pesquera, Mario Lorenzo-López, Beatriz Martínez-Rafael, María Fe Muñoz-Moreno, José María Eiros, Eduardo Tamayo

BAHNG score: predictive model for detection of subjects with the oropharynx colonized by uncommon microorganisms 422
Juan González-Del Castillo, Juan Teja-Marina, Francisco Javier Candel, José Barberán, Álvaro Moreno-Cuervo, Flavia Chiarella, Laura López-González, Primitivo Ramos-Cordero, Francisco Javier Martín-Sánchez

Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice 429
Mercedes Manzano-García, Aguas Robustillo-Cortés, Carmen Victoria Almeida-González, Ramón Morillo-Verdugo

Febrile syndromes in the traveler returning from tropical regions admitted in a monographic unit 436
Natalia Moya Notario, Michele Hernández-Cabrera, Cristina Carranza-Rodríguez, Elena Pisos-Álamo, Nieves Jaén-Sánchez, José-Luis Pérez-Arellano

Simulation of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in hospitals 443
Ángel Martín-del Rey, María García-Moro, Enrique García-Sánchez, Enrique García-Merino, José Elías García-Sánchez

Factores independientes útiles para distinguir colonización e infección en pacientes con aislamiento urinario de enterobacterias portadoras de carbapenamasas 450
Laura López-González, Francisco Javier Candel, José Manuel Viñuela-Prieto, Juan María González-Del Castillo, Ana Belén García, Irene Pena, Iciar Rodríguez-Avial

Brief Reports

Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid 458
Marcos López-Dosil, Cornelia Bischofberge, David Sáez, Luisa García-Picazo

Performance of the KAtex test in screening and diagnosis for visceral leishmaniasis in a reference hospital 464
Concepción Fernández-Roldán, Javier Rodríguez-Grangér, Rosario Javier Martínez, Miguel Ángel López-Ruz, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 6
December 2017

Brief Reports

Infection by the Epstein-Barr virus between the years 2006-2015 in the health area of Santiago de Compostela. Relationship with age and sex 468
Rocío Trastoy Pena, José Javier Costa Alcalde, Javier Rodríguez Calviño, Daniel Navarro de la Cruz, Gema Barbeito Castiñeiras, Antonio Aguilera Guirao

Letters to the editor

Pulmonary mucormycosis due to *Cunninghamella* spp. in renal transplant patient 472
Rocío Kohan, Teresa Delgado, Ismail Zakariya-Yousef Breval, Ainara Arbesú Cruz

External otitis due *Turicella otitidis*: two case reports 474
Laura Correa Martínez, Carmen González Velasco, Cristina Eugenia Gaona Álvarez, Julián Sánchez Castañón

Bartholinitis due to *Streptococcus pneumoniae* 476
Laura Sante Fernández, Sara Sánchez-Molowny, María Milagros Cuervo Abarquero, María Lecuona Fernández

Microsoft® Power BI tool for presentation of antimicrobial consumption data 478
Diego García Martínez de Artola, Francisco Miranda Saavedra, Víctor Pérez Sabina, Jesús Daryanani Hormiga, Inmaculada Rodríguez Rodríguez, Jonay Suárez Bote

IgG4 seroconversion in a patient with chronic brucellosis with biliary focus 481
Soledad Salvo, Joaquina Gil, Jessica Bueno, Álvaro Cecilio, José Rojas, Claudia Mendoza, Rafael Benito

Urinary tract infection by *Lelliottia amnigena* (*Enterobacter amnigenus*): an uncommon pathogen 483
Álvaro Leal-Negredo, Cristian Castelló-Abietar, Pilar S. Leiva, Javier Fernández

DIFICLIR™
fidaxomicina

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

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

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

1. DIFICLIR™ EMA Public Assessment Report 2011.

astellas

DIFANUN871217. Fecha de elaboración: Diciembre 2017

DIFICLIR™
fidaxomicina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD).
Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (una vez cada 12 horas) durante 10 días.

Poblaciones especiales

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

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

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con DIFICLIR tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas. Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad notificaron antecedentes de alergia a macrólidos. Fidaxomicina se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a macrólidos. Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave.
Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital. No existen datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido al riesgo de una mayor absorción y al riesgo potencial de reacciones adversas sistémicas. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

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

Recubrimiento:

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

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Periodo de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters alu/alu unidosis precortados de 100x1 comprimido recubierto con película.
Blísters alu/alu unidosis precortados de 20x1 comprimido recubierto con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

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

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/003-004

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

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011
Fecha de la última renovación: 22/agosto/2016

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2016

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Dificlir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blísters unidosis precortados). PVL: 1.500 €. PVP: 1.555,91 €. PVP. IVA: 1.618,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Review

Natalia Gómez Casanova[1]
María Siller Ruiz[1]
Juan Luis Muñoz Bellido[1,2,3]

Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*

[1]Research Group on Clinical Microbiology and Parasitology and Antimicrobial Resistance (IIMD-16). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca, CSIC, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca, Spain.
[2]Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca, Spain.
[3]Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Universidad de Salamanca. Salamanca, Spain.

ABSTRACT

Daptomycin is a cyclic lipopeptide active against multidrug-resistant Gram-positives, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. It is 4-8 fold as active as vancomycin against methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and MRSA, and retains most of this activity against *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. The mechanism of action of daptomycin is not fully understood. Daptomycin binds to the bacterial cytoplasmic membrane, leading to depolarization due to the loss of potassium ions from the cytoplasm. Daptomycin non-susceptibility is unusual in the clinical setting. Different mechanisms have been proposed to explain daptomycin-resistance, most of them associated to changes in composition, charge and fluidity of the cell wall. The *mprF* mutations, which lead to an increase in the lysyl-phosphatidyl glycerol production, and *rpoB* and *rpoC* mutations (*rpo* genes encode for bacterial RNA polymerase subunits) have been proposed as associated to daptomycin-resistance, but a number of mutations in other genes (*walK, cls, ggrA*...) have been proposed.

Keywords: Daptomycin, resistance mechanisms.

Mecanismos de resistencia a daptomicina en *Staphylococcus aureus*

RESUMEN

Daptomicina es un lipopéptido cíclico, activo frente a microorganismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *S. aureus* con sensibilidad reducida a vancomicina. Es 4-8 veces más activa que vancomicina frente a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y SARM, y mantiene prácticamente la misma actividad frente a *S. aureus* con sensibilidad reducida a vancomicina. El mecanismo de acción de daptomicina no está completamente explicado. Daptomicina se une a la membrana citoplasmática bacteriana y da lugar a su despolarización, como consecuencia de la pérdida de iones potasio. La resistencia a daptomicina es todavía infrecuente en el ámbito clínico. Se han propuesto diversos mecanismos de resistencia, en su mayor parte asociados a cambios en la composición, carga y fluidez de la membrana celular. Se ha propuesto la asociación de la resistencia a daptomicina con mutaciones en los genes *mprF*, que dan lugar a un aumento en la producción de lisil-fosfatidil-glicerol, a mutaciones en *rpoB* y *rpoC* (los genes *rpo* codifican diferentes subunidades de la ARN polimerasa bacteriana) pero también a mutaciones en otro numeroso grupo de genes (*walK, cls, ggrA, etc.)*.

Palabras clave: Daptomicina, mecanismos de resistencia.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus is one of the main human bacterial pathogens. It shows a high pathogenic capacity, associated to a wide enzymes and toxins production capacity. Moreover, *S. aureus* has shown a high capacity for acquiring and accumulating mechanisms of resistance to antibiotics.

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) are resistant to all β-lactam antibiotics, excepting some recently released cephalosporins, and have become a main epidemiological problem worldwide. They are associated to longer hospital stays, longer antibiotic regimens, higher costs and greater mortality, compared to methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). For years, the main alternative against MRSA were glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), especially in severe infections[1].

Correspondence:
Juan Luis Muñoz Bellido.
Servicio de Microbiología.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Pº de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca. Spain.
Phone: +34 923 291100 (Ext. 55990).
E-mail: jlmubel@usal.es.

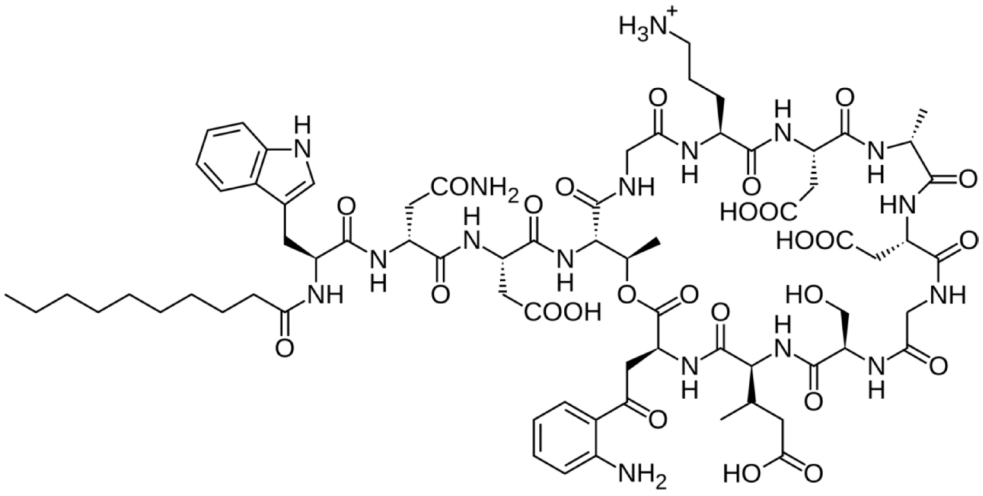


Figure 1 | **Chemical structure of daptomycin.**

The emergence of glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) in 1997[2], and then glycopeptide-resistant *S. aureus*[3], and the increasing antibiotic resistance in other Gram positive pathogens such as coagulase-negative staphylococci and enterococci, boosted the development of newer antibiotics active against multidrug-resistant (MDR) Gram positive pathogens, such as oxazolidinones, newer glycopeptides and lipopeptides.

DAPTOMYCIN: CHARACTERISTICS AND MECHANISM OF ACTION

Daptomycin is a cyclic lipopeptide produced by *Streptomyces roseosporus*. It consists of a 13-amino-acid depsipeptide, harboring a cyclic decapeptide core with three extra-cyclic amino acids attached to an aminoterminal fatty acid tail (figure 1), and is active against MDR Gram positives, including MRSA and *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin[4]. Daptomycin has been shown 4 to 8-fold as active as vancomycin, and 30-fold as active as linezolid against MSSA and MRSA[5]. MICs of daptomycin against GISA are similar or slightly higher than MICs observed against MSSA and MRSA[5]. Some studies have shown that, in bacteremia caused by *S. aureus* with MIC of vancomycin >1mg/L, the early administration of daptomycin leads to a significant better clinical outcome[6,7], though other authors have not found significant differences[8].

Daptomycin was the first lipopeptide antibiotic approved by the FDA, being available since 2003 for soft-tissue infections and from 2006 for *S. aureus* bacteremia and right-sided endocarditis.

The mechanism of action of daptomycin can be considered as unique, is currently not fully understood, and is probably much more complex and multifactorial than other antimicrobials. Daptomycin binds to the bacterial cytoplasmic membrane in the presence of physiological concentrations of calcium ions (50 µg/ml), both in the growing and stationary phase, leading to depolarization due to the loss of potassium ions from the cytoplasm. This process leads to the interruption of multiple factors of the bacterial cell membrane without penetrating the cytoplasm. The alteration of cellular homeostasis leads to inhibition of bacterial vital processes, and thus to cell death[9-12].

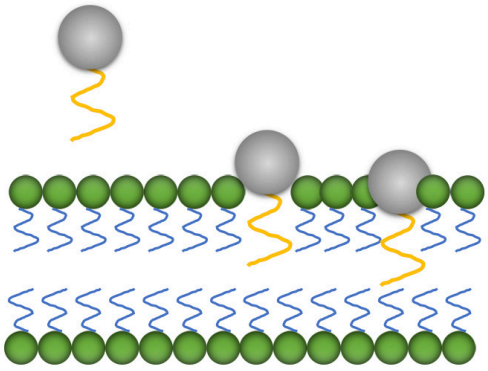
Therapeutic failures have been described with daptomycin when administered at low concentrations[6,13].

EMERGENCE OF DAPTOMYCIN RESISTANCE IN *S. AUREUS*

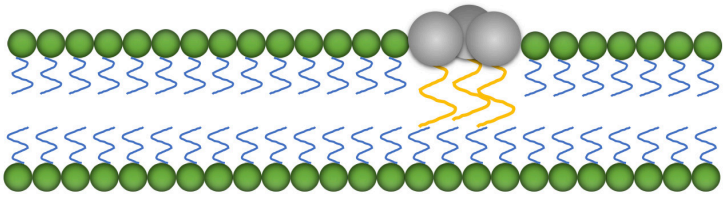
The term non-susceptibility is preferred to resistance concerning daptomycin, since a MIC that determines resistance has not yet been established. The CLSI guidelines (2016)[14] consider susceptible those microorganisms with daptomycin MIC <1 mg/L, and non-susceptible those microorganisms with daptomycin MIC $\geq$ 1 mg/L.

Daptomycin non-susceptible *S. aureus* clinical isolates have been obtained both from patients treated with daptomycin, from patients who received other antibiotics and even from untreated patients[13,15,16]. Nevertheless, daptomycin non-susceptibility is unusual in the clinical setting. Prior exposure to other drugs such as vancomycin does not seem to affect the clinical efficacy of daptomycin[17]. Different mechanisms have been proposed to explain the non-susceptibility to daptomycin[18]:

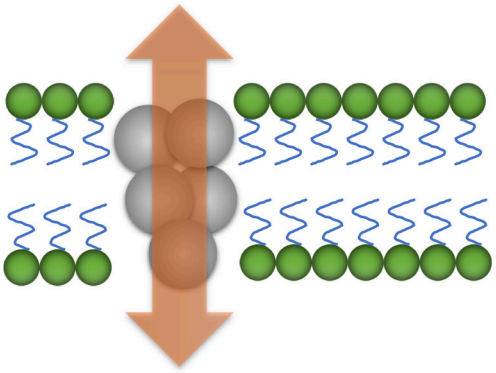
- Increase in the bacterial membrane positive surface charge, due to the increase of phospholipids in its outer layer.
- Alteration in the bacterial membrane fluidity due to changes in the fatty acids composition.
- Increased carotenoid pigment content.



2-1. Daptomycin access the cell wall



2-2. Daptomycin disrupts the cell wall



3.3. Ion channel formation

Figure 2 Mechanism of action of daptomycin

- Increased teicoic acid synthesis in the cell wall.

Obviously, combinations of several of these factors are also possible.

Song et al.[19] developed a genomic, transcriptomic, ultrastructural and wall autolysis study on two daptomycin non-susceptible *S. aureus* isolates obtained *in vitro* (table 1). The emergence of daptomycin non-susceptible mutants was very uncommon ($<1x10^{-10}$). Nevertheless, the emergence of daptomycin non-susceptible mutants seems to be much more frequent when they are selected by using passages in increasing concentrations of daptomycin[20]. Daptomycin non-susceptibilty seems to be linked to multiple mutations in a number of genes[20,21]. Moreover, the kinetics of emergence of mutations associated to daptomycin non-susceptibility seems to be different in clinical isolates and in *in vitro* selected isolates (table 1). Friedman et al.[22] compared non-susceptible clinical isolates obtained after treatments with daptomycin (MIC 4 mg/L), their parent susceptible isolates (MIC 0,2-0,5 mg/L), and daptomycin non-susceptible mutants obtained *in vitro* from *S. aureus* MW2, showing that mutations profiles can be very heterogeneous among mutants obtained *in vitro*, among mutants obtained *in vivo* and between both groups (table 1).

Nevertheless, despite this heterogeneity, in most cases, the genes affected are genes involved in cell membrane homeostasis[19,23]. A study published by Jones et al.[13] shows that daptomycin non-susceptible isolates have a more fluid cytoplasmic membrane, with increased lysyl-phosphatidyl glycerol translocation towards the outer face of the cytoplasmic membrane, and a greater transmembrane potential, as compared to daptomycin-susceptible isolates.

GENES INVOLVED IN DAPTOMYCIN NON-SUSCEPTIBILITY

The *mprF* gene encodes for lysyl-phosphatidyl glycerol synthetase, an enzyme involved in the phospholipid metabolism. This is a protein with two functional domains[21], which transfers positively charged lysine molecules and adds them to phosphatidyl glycerol in the cell membrane[21,24,25]. Mutations in this gene lead to an increase in the lysyl-phosphatidyl glycerol production. The increase of this compound in the outer layer of the membrane results in a lower susceptibility to daptomycin and cathionic antimicrobial peptides[22,26]. Mutations in this region have been associated to daptomycin non-susceptibility both in mutants obtained *in vitro* and

Table 1 **Mutations associated to daptomycin-resistance in *S. aureus*.**

Genes	Origin of daptomycin-resistant isolates				
	*In vitro**	Clinical isolates	*In vitro**	*In vitro**	Clinical isolates
mprF	P314L	S295L		L826F	G61V
	T345I	L826F			S295L
	T345A				S337L
					I420N
					T345I
					L826F
yycG (walK)	S221P	Adenine 26121	L9F		I471T
	R263C	insertion			
rpoB	I953S				L468Q
	A1086V				A477D
rpoC	F632S				
	Q961K				
cls2				T33N	A23V
					L52F
					F60S
pgsA				V59N	
				A64V	
				K65R S177F	
agrA			Y100Stop		Adenine 712
					deletion
prs			A234V		
pnpA			L346P		
Reference	22	22	19	27	27

***Resistant mutants obtained in vitro from type strains.**

in clinical isolates[22]. It is the only gene whose association to decreased daptomycin susceptibility has been demonstrated conclusively by gene deletion and complementation molecular studies. It is accepted that the lower daptomycin susceptibility is associated, in this case, to the increased synthesis of lysyl phosphatidyl glycerol, and an enhanced passage of this molecule to the outer layer of the membrane[26]. This generates an increased electric repulsion force that hinders daptomycin to anchor to the phospholipid bilayer. *mprF* mutations are usually the first to appear, and they emerge relatively early in the selection process[22]. Peleg et al.[27] argued that mutations at the amino-terminal end would affect the transmembrane domains of the protein, while changes at the carboxy terminal end of *mprF* would result in an increase in protein lisinylation and in its translocation towards the outer layer of the membrane, so leading to an increase in the outer layer positive charge which would increase the electrical repulsion against the daptomycin molecule. Cameron et al.[23], observed that the suppression of the *mprF* gene in *S. aureus* leads to a decrease in lysyl-phosphatidyl glycerol translocation to the outer layer, and causes a reduction of the positive charge and a decrease in daptomycin MIC up to 4-fold. Nevertheless, though *mprF* mutations are the most frequent changes in daptomycin non-susceptible isolates, reduced susceptibility to daptomycin can also emerge in absence of *mprF* mutations[28].

The *yycG* gene, also known as *walK*, encodes for the synthesis of a histidine kinase sensor, and belongs to the *yycF/yycG* regulator. This regulator modulates the synthesis of a number of Gram positive proteins, including proteins involved in wall metabolism and permeability[18,22,29,30], as well as some virulence factors in *S. aureus, B. subtilis* and *S. pneumoniae*[19,32]. The emergence of mutations in this gene has been associated to resistance to other antibiotics, such as vancomycin[16,30], and both alone and combined with mutations in *mprF*, have been also associated to daptomycin non-susceptibility in *S. aureus*[16].

The *rpoB* and *rpoC* genes encode for bacterial RNA polymerase β and β' subunits[18,22]. Mutations described in these two genes associated to daptomycin non-susceptibility are different from those affecting to other antibiotics, such as rifampicin. Unlike *mprF* mutations, which usually emerge at relatively early times during the selection process, *rpoB* and *rpoC* mutations appear later[22]. Some authors[24,31] have shown that a single point mutation in the *rpoB* gene, such as A477D or A621E, can reduce the susceptibility both to daptomycin and vancomycin. Such mutations have been shown to cause cell wall thickening and reduction of the negative charge of the outer layer in *S. aureus*[31].

Point mutations in *cls2* have also been associated to daptomycin non-susceptibility. This gene encodes for a cardiolipin synthase[23]. Cardiolipin synthases in *S. aureus* are involved in the synthesis of cardiolipin from phosphatidyl-glycerol in some metabolic situations, such as the evolution from logarithmic to stationary growth phase[32]. Hypothetically, mutations in *cls2* might impair this metabolic path, leading to accumulation of phosphatidyl glycerol in the wall.

The *agrA* locus[19] encodes a quorum sensing system in *S. aureus* which controls the expression of several genes, including virulence genes, through a two-component system[33,34]. AgrA is a response regulator that upregulates its own promoter, P2, in the *agr* locus, and the RNAIII promoter. RNAIII is the effector of the *agr* system. Hundreds of genes have been identified to be upregulated by RNAIII[35]. Otherwise, *agr* mutants show decreased autolysis[36,37].

The *pgsA* gene encodes for a phosphatidyl transferase involved in the synthesis of phosphatidyl glycerol[23], the most important anionic phospholipid in the cytoplasmic membrane. Mutations in this gene have been associated to daptomycin insensitivity in *B. subtilis*[38], but still not in *S. aureus*. *pgsA* mutations associated to daptomycin non-susceptibility have only been obtained *in vitro*, thus their trascendence in clinical isolates remains to be elucidated.

The *pnpA* gene encodes for a polynucleotide phosphorylase. Among other functions, this enzyme is required for the expression of certain virulence genes[39].

The products of the *dltABCD* operon are involved in the cell wall teicoic acid D-alanination in many Gram-positive bacteria[21]. Mutations in this operon would lead to a cell membrane positive charge increase, as happens with *mprF* mutations.

The suppression of *clpX* gene has been shown[24] to produce a small reduction in susceptibility to daptomycin and its inactivation decreases the virulence of *S. aureus*. The ClpX chaperone associates with ClpP peptidase for protein degradation and facilitates protein folding and interaction.

In whole, daptomycin resistance is still infrequent in the clinical settings, but is feasible especially when the microorganisms undergo steadily increasing antibiotic concentrations, and can emerge both from methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococci, though high-level resistant mutants seem to emerge more easily from MRSA (unpublished data). Daptomycin resistance is a complex process involving a wide number of genes and functions, though the most important mechanisms of resistance seem to be associated to the wall charge, metabolism and permeability.

Further studies are necessary to know the frequency and the real transcendence of each mutation *in vitro* and *in vivo*, and how these mutations, impact in the phenotype and in the biology of the microorganism.

REFERENCES

1. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2014; 124: 2836–40.
2. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2001; 1:147–55.
3. Centers for Diseases Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:565–7.
4. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1062-6.
5. Tally FP, de Bruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 523-6.
6. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis 2012; 54: 51–8.
7. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia With Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration >1 mg/L: A Matched Cohort Study. Clin Infect Dis 2013; 56: 1562-9.
8. Kalil AC, van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014; 312: 1552–64.
9. Zhang T, Muraih JK, Mintzer E, Tishbi N, Desert C, Silverman J, Taylor S, Palmer M. Mutual inhibition through hybrid oligomer formation of daptomycin and the semisynthetic lipopeptide antibiotic CB-182,462. Biochim Biophys Acta 2013; 828: 302–8.
10. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in S. aureus. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538–44.
11. Alborn WE, Jr, Allen NE, Preston DA. Daptomycin disrupts membrane potential in growing S. aureus. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2282–7.
12. Allen NE, Alborn WE, Jr, Hobbs JN, Jr. Inhibition of membrane potential-dependent amino acid transport by daptomycin.

Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2639–42.

13. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor AR, Sahl HG, Schrenzel J, Xiong YP, Bayer AS. Failures in clinical treatment of *S. aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 269-78.
14. CLSI. 2016. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 26th Ed. CLSI Supplement M100S. Wayne, Philadelphia (USA), Clinical Laboratory Standards Institute.
15. Pfaller MA, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19,615 clinical isolates of gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002–2005). Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 459–65.
16. Howden BP, McEvoy CRE, Allen DL, Chua K, Gao W, Harrison PF, Bell J, Coombs G, Bennett-Wood V, Porter JL, Robins-Browne R, Davies JK, Seeman T, Stinear TP. Evolution of Multidrug Resistance during *Staphylococcus aureus* Infection Involves Mutation of the Essential Two Component Regulator WalKR. PLoS Pathog 2011; 7: e1002359.
17. Culshaw D, Lamp KC, Yoon MJ, Lodise TP. Duration of prior vancomycin therapy and subsequent daptomycin treatment outcomes in methicillin-resistant S. aureus bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 83: 193-7.
18. Mishra NN, Rubio A, Nast CA, Bayer AS. 2012. Differential adaptations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to serial in vitro passage in daptomycin: evolution of daptomycin resistance and role of membrane carotenoid content and fluidity. Int J Microbiol. 2012; 2012: 683450.
19. Song Y, Rubio A, Jayaswal RK, Silverman JA, Wilkinson BJ. Additional Routes to S. aureus Daptomycin Resistance as Revealed by Comparative Genome Sequencing, Transcriptional Profiling, and Phenotypic Studies. PLoS ONE 2013; 8: e58469.
20. Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T. Resistance studies with daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1799–802.
21. Ernst CM, Staubitz P, Mishra NN, Yang SJ, Hornig G, Kalbacher H, Bayer AS, Kraus D, Peschel A. The Bacterial Defensin Resistance Protein MprF Consists of Separable Domains for Lipid Lysinylation and Antimicrobial Peptide Repulsion. PLoS Pathog 2009; 5: e1000660.
22. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic Changes That Correlate with Reduced Susceptibility to Daptomycin in S. aureus. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2137–45.
23. Cameron DR, Mortin LI, Rubio A, Mylonakis E, Moellering Jr. RC, Eliopoulos GM, Peleg AY. Impact of daptomycin resistance on *Staphylococcus aureus* virulence. Virulence 2015; 6: 127–31.
24. Bæk KT, Thøgersen L, Mogenssen RG, Mellergaard M, Thomsen LE, Petersen A, Skov S, Cameron DR, Peleg AY, Frees D. 2015. Stepwise Decrease in Daptomycin Susceptibility in Clinical *S. aureus* Isolates Associated with an Initial Mutation in rpoB and a Compensatory Inactivation of the clpX Gene. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6983–91.
25. Ernst CM, Peschel A. Broad-spectrum antimicrobial peptide resistance by MprF-mediated aminoacylation and flipping of phospholipids. Mol Microbiol 2011; 80: 290–9.
26. Yang SJ, Nast CC, Mishra NN, Yeaman MR, Fey PD, Bayer AS. Cell Wall Thickening Is Not a Universal Accompaniment of the Daptomycin Nonsusceptibility Phenotype in *S. aureus*: Evidence for Multiple Resistance Mechanisms. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3079-85.
27. Peleg AY, Miyakis S, Ward DV, Earl AM, Rubio A, Cameron DR, Pillai S, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Whole Genome Characterization of the Mechanisms of Daptomycin Resistance in Clinical and Laboratory Derived Isolates of *Staphylococcus aureus*. PLoS ONE 2012; 7: e28316.
28. Pillai SK, Gold HS, Sakoulas G, Wennersten C, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Daptomycin nonsusceptibility in *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility is independent of alterations in MprF. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2223-5.
29. Dubrac S, Msadek T. Identification of genes controlled by the essential YycG/YycF two-component system of *S. aureus*. J Bacteriol 2004; 186: 1175-81.
30. Dubrac S, Bisicchia P, Devine KM, Msadek T. A matter of life and death: cell wall homeostasis and the WalKR (YycGF) essential signal transduction pathway. Mol Microbiol 2008; 70: 1307-22.
31. Cui L, Isii T, Fukuda M, Ochiai T, Neoh H, Camargo ILB Da C, Watanabe Y, Shoji M, Hiramatsu K. An *RpoB* Mutation Confers Dual Heteroresistance to Daptomycin and Vancomycin in *S. aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 5222–33.
32. Koprivnjak T, Zhang D, Ernst CM, Peschel A, Nauseef WM, Weiss JP. Characterization of *Staphylococcus aureus* cardiolipin synthases 1 and 2 and their contribution to accumulation of cardiolipin in stationary phase and within phagocytes. J Bacteriol 2011; 193: 4134-42.
33. Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. Mol Microbiol 2003; 48: 1429–49.
34. Novick RP, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. Annu Rev Genet 2008; 42: 541–64.
35. Dunman PM, Murphy E, Haney S, Palacios D, Tucker-Kellogg G, et al. Transcription profiling-based identification of *Staphylococcus aureus* genes regulated by the *agr* and/or *sarA* loci. J Bacteriol 2001; 183: 7341–53.
36. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Fowler VG Jr, Moellering RC Jr, Novick RP, et al. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (*agr*) function. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2687–92
37. Fujimoto DF, Bayles KW. Opposing roles of the *Staphylococcus aureus* virulence regulators, *agr* and *sar*, in Triton X-100- and penicillin-induced autolysis. J Bacteriol 1998; 180: 3724–6.
38. Hachmann AB, Sevim E, Gaballa A, Popham DL, Antelmann H, Helmann D. Reduction in membrane phosphatidylglycerol content leads to daptomycin resistance in *Bacillus subtilis*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 55: 4326–37.
39. Guillet J, Hallier M, Felden B. Emerging Functions for the *Staphylococcus aureus* RNome. PLoS Pathog 2013; 9: e1003767.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Review

Francisco Javier Candel[1]
Carmen Pazos Pacheco[2]
Isabel Ruiz-Camps[3]
Emilio Maseda[4]
Maria del Rosario Sánchez-Benito[2]
Ana Montero[4]
Mireia Puig[3]
Fernando Gilsanz[4]
Juan Aguilar[3]
Mayra Matesanz[5]

Update on management of invasive candidiasis

[1]Department of Clinical Microbiology, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Universidad Complutense de Madrid, Spain.
[2]Department of Clinical Microbiology, University Hospital San Pedro de Alcantara, Caceres, Spain.
[3]Department of Infectious Diseases. University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
[4]Department of Anaesthesiology, Surgical ICU, University Hospital La Paz de Madrid, Spain.
[5]Department of Internal Medicine, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

ABSTRACT

Given the growing incidence of invasive candidiasis in critically ill and haemato-oncological patients and its poor outcomes, an early diagnosis and treatment are need for get a better prognosis. This document reviews the current approaches that help in diagnosis of invasive candidiasis based on culture-independent microbiological tests. The combination of clinical prediction scores with fungal serological markers could facilitate the approach in antifungal therapy, optimizing it. This article also reviews the epidemiology and primary risk factors for invasive candidiasis in these patients, updating the therapeutic approach algorithms in both clinical contexts based on the main evidence and international guidelines.

Keywords: Invasive candidiasis, Diagnosis, Drug therapy.

Actualización del tratamiento de la candidiasis invasiva

RESUMEN

Dada la creciente incidencia de candidiasis invasiva en pacientes críticos y hematooncológicos y sus malos resultados, es necesario un diagnóstico y tratamiento precoz para obtener un mejor pronóstico. Este documento revisa los enfoques actuales que ayudan en el diagnóstico de candidiasis invasiva basado en pruebas microbiológicas independientes del cultivo. La combinación de puntuaciones de predicción clínica con marcadores serológicos fúngicos podría facilitar el enfoque en la terapia antifúngica, optimizándola. Este artículo también revisa la epidemiología y los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva en estos pacientes, actualizando los algoritmos de abordaje terapéutico en ambos contextos clínicos basados en la evidencia publicada y en las guías internacionales.

Palabras clave: Candidiasis invasiva, Diagnóstico, Terapia farmacológica.

INTRODUCTION

The incidence of invasive candidiasis (IC), as with other opportunistic infections, has increased in recent decades in hospitalised patients as the result of increased use of therapeutic, medical and surgical procedures. The main population groups that develop these infections are critically ill patients (mainly postsurgical patients and those with large burns), haemato-oncological patients and solid organ recipients, as shown by the main national and international published registries[1,2], which report that *Candida* spp. is responsible for 11-18.5% of infectious processes experienced by these patients.

Intraabdominal candidiasis is the second leading form of invasive candidiasis. This condition is defined by the isolation of *Candida* in a sample of peritoneal fluid obtained via laparotomy or percutaneous puncture from patients with associated symptoms and risk factors. This increased rate of IC is partly due to the patients' greater age, the use of broad spectrum antimicrobials, the patients' comorbidity and the complexity of the diagnostic and therapeutic procedures. The clinical consequences of invasive candidiasis are severe. Its onset increases hospital stays and doubles the risk of mortality compared with nosocomial bacterial infections. However, the incidence of IC has decreased significantly in patients with haematologic disease due to the routine use of azoles.

This document reviews the current approaches that help diagnose IC and reviews the epidemiology and primary risk factors for IC in these patients, updating the therapeutic approach algorithms in both clinical contexts based on the main evidence and international guidelines.

Correspondence:
Dr Francisco Javier Candel González
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Hospital Clínico San Carlos. IDISSC. Universidad Complutense. Avda Profesor Martín Lagos s/n, 28040. Madrid, Spain.
E-mail: fj.candel@gmail.com
Phone: +34 91 330 3486
Fax: +34 91 330 3478

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INVASIVE CANDIDIASIS

Invasive candidiasis is still a significant clinical challenge due to its increased incidence, high morbidity and mortality and the need for rapid diagnostic methods that ensure an early start to preemptive and/or targeted treatment. The proper management of these infections ranges from promoting the creation of joint work strategies to establishing diagnostic-therapeutic algorithms based on a combination of scores and traditional culture-independent microbiological diagnostic tools.

The growth of IC is associated with the presence of risk factors (clinical severity, advanced age or new born, intensification of therapies with corticosteroids and other immunosuppressive drugs, prolonged use of invasive devices, intense and sustained neutropenia, solid organ transplantation or neoplasia, broad-spectrum antibiotics, previous use of antifungals, renal failure, pancreatitis, etc.)[3], the primary of which is multifocal colonisation by *Candida* spp.[4] There are various clinical predictor indices for determining the risk of developing invasive candidiasis[5]. The most widely used of which is the *Candida* score[4]. This score assesses hospitalised patients who have spent at least 7 days in an intensive care unit and uses 4 parameters (multifocal colonisation, 1 point; surgery, 1 point; parenteral nutrition, 1 point; and severe sepsis, 2 points). If the score is greater than 3, the patient has a high probability of developing IC, with a sensitivity of 77.6% and a specificity of 66.2%. This tool serves as screening for fungal infection. To improve their prognosis, patients with a *Candida* score >3 are the selected targets for early preemptive antifungal therapy and have raw and attributable mortality rates of 40-78% and 20-40%, respectively[6].

What role does microbiology play in this complex scenario? The objective of microbiology is to achieve a correct diagnosis of these infections as early as possible by implementing microbiological techniques that lead to the start of preemptive antifungal treatment and safe de-escalation therapy.

The current reference technique for the diagnosis of invasive candidiasis is still blood culture, despite its moderate sensitivity (between 50% and 75%), due in part to the transient presence of the fungus in peripheral blood (both intracellularly within the phagocytes and trapped in the capillaries) and to the slow growth rate and multiplication of the fungus. The new automated systems have reduced the growth time of the yeast (2-3 days); however, it is advisable to increase the number of extracted blood cultures to increase the diagnostic rate (e.g., 2 serial blood cultures every 2-3 days while the suspicion of invasive candidiasis persists)[6]. After positivisation, Gram staining can provide a presumption of fungaemia in minutes after observing yeast-like fungal structures under optical microscope; however, definitive identification and susceptibility studies require at least 48-72 h.

To balance this lack of sensitivity and accelerate the diagnostic response of traditional blood cultures, 2 new microbiological techniques for early diagnosis have been developed: matrix-assisted laser desorption/ionisation-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) and PNA-FISH Yeast Traffic Light.

The first of these techniques (MALDI-TOF-MS) uses mass spectrometry through smooth ionisation and performs a proteomic analysis of colonies grown on solid culture plates (on which blood culture steps have been performed). The technique also performs an analysis of liquid medium of the blood culture bottle, which results positive (because it does not require prior magnification of the target). This process identifies yeasts in approximately 30 min to 2 h, respectively, with a high correlation with conventional methods (95.9% for *Candida albicans* and 86.5% for *Candida* spp.) and with a sensitivity of 94%, a specificity of 100% and a positive predictive value of 94%[7]. The technique also helps detect (within approximately 15 h) the presence of yeast strains with *fks* mutations that cause reduced susceptibility to caspofungin and can optimise the prescribed antifungal treatment[8].

The second of these techniques (PNA-FISH Yeast Traffic Light) uses peptide nucleic acid (PNA) species-specific probes that hybridise *in situ* with the target DNA of several species of *Candida*. The technique identifies yeasts simply and quickly (in approximately 90 min), depending on the colour emitted in a fluorescence microscope (green for *C. albicans* and *Candida parapsilosis*, yellow for *Candida tropicalis* and red for *Candida krusei*), and has a sensitivity of 99%, a specificity of 98% and a positive predictive value of 99%[9]. The technique also has the advantage of identifying yeast species with a high probability of fluconazole susceptibility if local epidemiological map is known, and can be used effectively for antifungal therapy optimisation programmes. Therefore, it appears that the identification of yeast directly from blood cultures can provide fast, high-quality information and act as an early diagnostic tool for fungaemia. A recently conducted study compared Gram staining, MALDI-TOF-MS and PNA-FISH Yeast Traffic Light[10]. The study found better results with PNA-FISH (96%) than with MALDI-TOF-MS (78%) or Gram staining (72%). The main disadvantage of PNA-FISH is its cost, given that each PNA-FISH assay costs $57 versus the $2.17 for MALDI-TOF-MS and $0.17 for Gram staining.

In addition to blood cultures when faced with suspected invasive candidiasis, the microbiology laboratory should also be sent all sterile fluids and/or tissues involved in this infection to perform cultures in the appropriate media. Although these cultures are slow (up to 21 days) and have low sensitivity (30%) and specificity (they do not always allow differentiation between colonisation, contamination and infection), they are indispensable for isolating the pathogen and studying susceptibility to the various antifungal agents. Direct viewing under the microscope using various stainings (Gram staining, KOH and/or lactophenol) should also be performed whenever possible to offer a rapid presumptive diagnosis.

A specific commentary requires peritoneal fluid, because one of the most common forms related to a poor prognosis

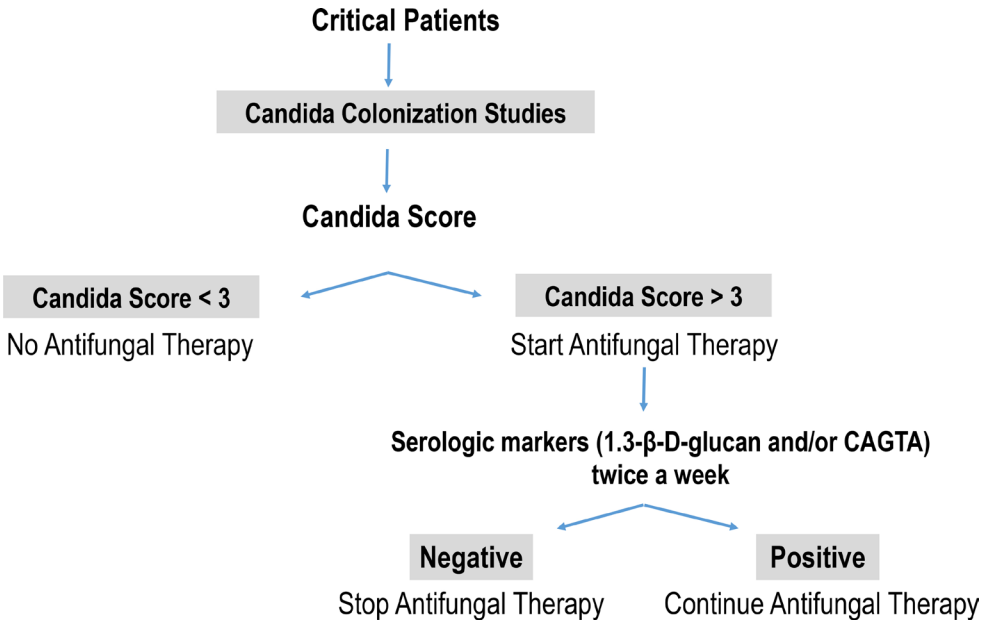


Figure 1 Early diagnostic algorithm for invasive candidiasis in patients in critical care units to optimize antifungal treatment.

among critically ill postsurgical patients with invasive candidiasis is intraabdominal candidiasis, defined by the isolation of *Candida* spp. in a perioperative peritoneal fluid sample obtained by laparotomy or percutaneous puncture in patients with associated symptoms and risk factors. The proper obtaining of this sample and its transport within the first 2 h are key points for performing a correct diagnosis. It might be useful to collect the fluid in blood culture bottles or sterile tubes, because it increases the volume to be processed and the possible microbial load and provides precocity and quality by including a continuous automated reading. The yeast isolates from intraabdominal drainage should also be carefully assessed, given that, in many cases, they only represent colonisations.

Another important tool in the microbiology laboratory for performing an alternative nonconventional diagnosis consists of culture-independent microbiological methods where fungal serological markers play a main role: detection and quantification of germ tube antibodies (*Candida* IFA IgG Vircell), detection of mannan antigen and mannan antibody (Platelia® *Candida*), detection and quantification of 1.3-β-D-glucan (Glucatell©) and detection of fungal nucleic acid. A sample of the patient's serum helps show infection without yet having clinical evidence of disease, enabling their use as tools for early diagnosis and preemptive therapy.

Detection and quantification of germ tube antibodies in serum (*Candida* IFA IgG, Vircell) detects (through immunofluorescence) antibodies against antigens of the mycelial phase of the germ tube (CAGTA), discriminating between superficial colonisation and invasive candidiasis, with good sensitivity (84.4%) and specificity (96%) results[11] and for all species of *Candida*. The diagnosis is performed with positive antibody titres greater than 1:160, enabling antifungal monitoring of the treatment response[12]. An indirect chemiluminescent assay (VirCLIA, Vircell) has recently been marketed with the same technical foundation and monotest format with ready-to-use reagents. The assay has a simple and automated protocol with no need for microscopy and obtains rapid results in less than 1 h and could be useful for emergency samples.

Combined detection of mannan antigen and mannan antibodies (Platelia® *Candida*) using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detects mannose residues attached by α bonds of the mannan (main and immunodominant antigen of the *Candida* cell wall, which, being present in virtually all individuals, presents a high capacity for inducing mannan antibodies and forming complexes that pass into the blood). The release of the mannan of the immune complexes is the most critical step of the technique and, along with the transience of the mannanaemia, is the cause of the test's low sensitivity (40-70%)[13].

Detection and quantification of 1.3-β-D-glucan (Glucatell©) uses a kinetic ELISA. Glucan is a component of the fungal cell wall, which is released during the infection and can be detected in the biologic fluids (mainly serum) of patients with various genera of mycoses such as candidiasis, aspergillus and pneumocystosis (glucan is not detected in cryptococcosis or zygomycosis). Glucan is employed as a panfungal marker of invasive fungal infection but is unable to identify among species[13]. The sensitivity and specificity readings range from 83.3% to 86.2%[12]. The most critical point of the technique is undoubtedly where to set the cut-off for considering a posi-

tive result, given that it varies from 80 pg/mL (as recommended by the manufacturer of the Glucatell© assay kit, Associates of Cape Cod Inc., US) to 120 pg/mL[12] and even up to 158 pg/mL[14]. The technique's predictive value of greater than 90% is its major strength. This is useful for ruling out invasive infection and safely withdrawing antifungal treatment, especially if is combined with germ tube antibody detection (CAGTA)[11].

Detection of nucleic acids using polymerase chain reaction (PCR) has high theoretical sensitivity, which has not been confirmed in clinical practice, perhaps due to the lack of standardisation and study methodologies employed. There are marketed techniques such as SeptiFast (Roche Diagnostics, US) and FilmArray (BioFire DX, US) that, using real-time multiplex PCR or low-density DNA microarrays, can detect *Candida* species in whole blood or in sterile fluids[11].

Lastly and representing the start of a new stage in the molecular diagnosis of invasive candidiasis, there is the commercialisation of an automated platform (T2Dx) that detects the DNA of yeast bound to metal nanoparticles using T2 magnetic resonance on a whole blood sample (T2Candida assay, T2 Biosystems, Inc., US), with a sensitivity of 96.4%, a short assay time (4 h) and no prior culture or preparation of the sample[15].

There have been many technical developments in recent years in terms of sensitivity, specificity and cost. The current difficulty consists of integrating them into the clinical context to reach an early diagnosis at an efficient cost and thereby optimise the antifungal treatment, facilitating early de-escalation and discontinuation of the therapy. Figure 1 shows a proposed algorithm for the early diagnosis and monitoring of invasive candidiasis to optimise antifungal therapy.

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF *CANDIDA* PERITONITIS

Epidemiology. The incidence of *Candida* peritonitis varies between 13% and 33% in postoperative peritonitis compared with 7-23%[16-18] in community-acquired peritonitis. This rate increases to 70%[19] in seriously ill patients hospitalised in intensive care units who undergo surgery and is an independent predictor of death. There are significant differences in the prevalence of candidiasis depending on the origin of the peritonitis, with a greater prevalence in upper gastrointestinal tract perforations (41%) than in those originating in the lower gastrointestinal tract (35% small intestine, 12% colorectal and <5% appendicular).

Approximately 95% of invasive candidiasis cases are caused by 5 species of *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. krusei*. The following *Candida* species are most often identified in peritoneal cavity samples: *C. albicans* (58%), *C. glabrata* (20%), *C. krusei* (8%), *C. kefyr* (5), *C. parapsilosis* (3%), *C. tropicalis* (3%), *C. ciferii* (2%) and *C. lusitaniae* (1%)[20]. A significant epidemiological change has been observed in recent decades. There has been an increase in non-albicans *Candida* species, as well as an emergence of species with reduced susceptibility to standard antifungals.

A study conducted by Montravers et al.[17] observed that the prognosis for *Candida* peritonitis depended on the community or nosocomial origin of the infection, showing significantly greater morbidity and mortality in the patient group with candidal peritonitis of nosocomial origin compared with community-acquired peritonitis. In this study, the origin of the peritonitis in the upper gastrointestinal tract (odds ratio [OR], 4.9; 95% CI 1.6-14.8) and the isolation of *Candida* in the peritoneal fluid (OR, 3.0; 95% CI 1.3-6.7; p<.001) were independent risk factors of mortality in those patients with peritonitis of nosocomial origin. The study by Dupont et al.[18] analysed a sample of patients with peritonitis hospitalised in intensive care units, 30.6% of whom showed *Candida* peritonitis. The most frequently isolated species was *C. albicans* (74%), followed by *C. glabrata* (17%). The multivariate analysis designated the following independent risk factors associated with mortality: APACHE II score >17 (OR, 28.4), respiratory failure (OR, 10.6), peritonitis origin in the upper gastrointestinal tract (OR, 7.8) and isolation of *Candida* in the direct examination of peritoneal fluid (OR, 4.7).

Risk factors. *Candida* is part of the microbiota of the skin, mucous membranes, gastrointestinal tract and genital and urinary apparatus of humans. There are numerous risk factors associated with *Candida* peritonitis. The main risk factors are those that promote *Candida* colonisation and impairment of the host's immunity. The most relevant factors include the origin of the peritonitis (perforation of the upper gastrointestinal tract), type of peritonitis (tertiary peritonitis in patients with multiple surgeries), severe acute pancreatitis, high degree of severity (APACHE score >25 points, septic shock), prolonged paralytic ileus, total parenteral nutrition, prolonged antibiotic therapy, prolonged stay in the intensive care unit, presence of catheters and/or drainage and antisecretory therapy (proton pump inhibitors, anti-H2)[21-23].

The fact that mortality from invasive fungal infections remains high despite the use of active antifungals against these infections implies the presence of inadequate host immunity. An observational prospective study conducted between 2013 and 2015 with patients with candidaemia hospitalised in intensive care units showed the presence of a special immunophenotype in this type of patient, characterised by T-cell exhaustion, impaired T-cell response against the pathogens and a concomitant reduction in co-stimulatory molecules, which are essential for T-cell activation[24]. Likewise, a prospective study conducted in a unit for critically ill postoperative patients showed an association between the presence of certain promoter polymorphisms (rs1800629) of tumour necrosis factor-α and an increase in susceptibility to intraabdominal candidiasis[25]. These findings might help explain the fact that patients with invasive fungal infection have high mortality despite appropriate antifungal treatment. The implementation of measures aimed at increasing host immunity could be useful for improving patient survival.

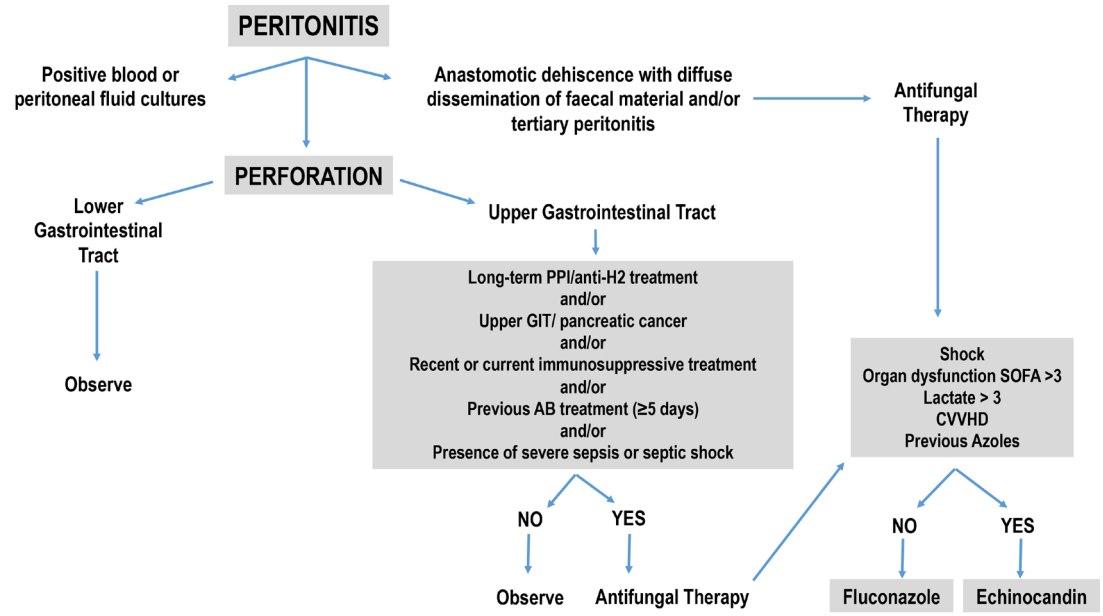


Figure 2 Therapeutic algorithm for abdominal candidiasis. Taken from Maseda E et al[28]

AB, antibacterial; CVVHD, continuous venovenous haemodiafiltration; GIT, gastrointestinal tract; PPI, proton pump inhibitors; SOFA, sepsis-related organ failure assessment score.

Treatment. Mortality for candidal peritonitis is high, approximately 20-70%[26] depending on the series. Controlling the focus of infection and establishing early and appropriate antifungal treatment are determinants of the infection[27]. Understanding the local epidemiology of the species causing the candidaemia is essential when establishing an empiric antifungal treatment due to the marked differences in antifungal susceptibility among the various species. The distribution of species has significant geographical differences.

The literature lacks sufficient evidence to endorse the routine use of empiric antifungal treatment for patients with community-acquired secondary peritonitis of the lower gastrointestinal tract. There is no clear evidence in terms of the use of empiric antifungal treatment in perforations of the upper gastrointestinal tract (above the angle of Treitz), although experts have recommended it for certain conditions: pancreatic neoplasia, immunosuppressive therapy, upper gastrointestinal neoplasia, previous antibiotic treatment (5 or more days), septic shock and long-term therapy with proton pump inhibitors or histamine-2-receptor antagonists. By contrast, there is sufficient evidence supporting the use of empiric antifungal treatment for patients with secondary peritonitis of nosocomial origin and tertiary peritonitis, given that these patients' prognosis worsens with the isolation of *Candida* in peritoneal fluid (figure 2)[28].

The antifungal treatment of choice for critically ill patients with candidal peritonitis should be established by the administration of an echinocandin in the following cases: unstable patient, previous treatment with azoles, isolation of fluconazole-resistant *Candida* (peritoneal fluid) or the need for renal replacement techniques. The literature shows evidence that echinocandins can decrease mortality when compared with other antifungal treatments. A retrospective multicentre study conducted by the Perioperative Infections Workgroup of the Spanish Society of Anaesthesiology, Resuscitation and Pain Relief (SEDAR) included 139 patients with intraabdominal candidiasis hospitalised in postsurgical intensive care units for at least 24 h and treated with anidulafungin. The study showed that peritonitis was the most common presentation (77.7%), with a high percentage of patients developing septic shock (67.6%). The main species responsible were *C. albicans* (52.8%) followed by *C. glabrata* (27.8%). Treatment with anidulafungin (200-mg loading dose followed by 100 mg daily) for these patients was mainly empiric (59.7%), followed by targeted treatment (20.9%). A favourable response was achieved in 79.1% of the patients (76.6% in the patients with septic shock), as well as an intra-ICU mortality of 25.9% (28.7% in the patients with septic shock). This study represents the largest cases series with intraabdominal candidiasis treated with anidulafungin, with excellent results and favourable safety profile, even in the patient subgroup with septic shock, without requiring dose adjustment in the patients with renal or hepatic failure[29].

The initial empiric treatment in adult patients with neutropenia and invasive candidiasis should be performed with echinocandins[30]. De-escalation therapy of echinocandins to azoles should be assessed in those patients for whom early antifungal treatment was started, azole-susceptible strains were isolated and clinical improvement was observed after the surgery.

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF INVASIVE CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA

For more than 2 decades, however, the incidence of IC has been declining significantly in patients with haematologic disease due to the routine use of azoles in prophylaxis[31]. In recent studies, only 1.9% of patients who received posaconazole in prophylaxis presented invasive forms of candidiasis[32]. However, this situation is not found in patients with solid tumours, for whom the incidence rate is higher. Despite having new antifungal agents, invasive infections by *Candida* are accompanied by high mortality (between 20% and 50% in various series and depending on the patient type[33-35]. We update the epidemiology, risk factors and treatment of IC for patients with oncological-haematologic disease and especially in patients with neutropenia.

Epidemiology. The latest prospective population surveillance study conducted in Spain on candidaemia in 2010-2011 (CANDIPOP)[36] recorded 752 episodes of candidaemia in 729 patients, which represents an incidence of 8.1 cases/10^5 inhabitants/year. Of the 752 cases, 238 (32.6%) corresponded to patients with oncohaematologic diseases: 195 (82%) cases were recorded in patients with solid tumours, and 43 (18%) cases were recorded in patients with malignant haemopathies[37]. A total of 35 (15.9%) episodes were breakthrough fungaemia. The most frequently isolated species was *C. albicans* (41.6%), followed by *C. parapsilosis* (19.3%), *C. glabrata* (17.7%), *C. tropicalis* (10.3%), *C. krusei* (2.9%), *C. guilliermondii* (2.5%) and other species (5.8%). The various species of *C. albicans* (*C. tropicalis* and *C. guilliermondii*) were more common in the patients with haematological disease than those with cancer (71.6% vs. 55.6%).[37] This low rate of *C. albicans* in favour of non-albicans species was also confirmed in other studies[38-40], which was attributed to the use of prophylaxis, predominantly with azoles.

A total of 67 of the 243 (27.6%) isolated species presented reduced fluconazole resistance or susceptibility, with no differences between the patients with haematological disease and those with cancer (28.9% vs. 27.3%). This finding points to the fact that other variables, in addition to prior exposure to antifungals, can contribute to the selection of resistant strains (suboptimal dosage, treatment duration, etc.).

The risk factors for IC in patients with oncohaematologic disease are divided into 3 groups: host-related (mucositis, previous colonisation by *Candida*), disease-related and treatment-related (neutropenia, central venous catheter [CVC], parenteral nutrition, abdominal surgery, steroids) and complications-related (graft-versus-host disease, cytomegalovirus infection, etc.)[41].

When the risk factors in the haemato-oncological population of the CANDIPOP study were analysed[37], it was observed that the patients with haematologic disease had more frequently undergone chemotherapy or corticosteroid therapy during the previous month. These patients also had neutropenia and mucositis at the onset of the candidaemia and were carriers of long-term CVC. In contrast, the patients with cancer were older, had more frequently received parenteral nutrition or had undergone prior abdominal surgery (3 months). There were no differences in the rate of catheter-related candidaemia (37.2% vs. 36.4%), which increased to 42.9% if breakthrough fungaemias were analysed[37]. Breakthrough candidaemias are more common in patients with leukaemia, neutropenia and mucosal barrier disruption (mucositis). It is therefore conceivable that translocation from the gastrointestinal tract could be the origin of the candidaemias. Fluconazole-resistant species are isolated in most cases, especially *C. krusei*, in relation to the change in colonisation experienced by patients who use azoles.

Treatment. Treatment selection will depend of local microbiological epidemiology, patient's clinical severity, underlying disease (patient with haematologic disease, transplant or CVC) and use of prior prophylaxis with azoles. However, given the increase in isolates of non-albicans *Candida* species with lower susceptibility to fluconazole, it is reasonable to start treatment with an echinocandin until an antifungal susceptibility test is available. Table 1 shows the various antifungals with the level of evidence they present in the 3 most recent guidelines (the ESCMID guidelines, the European Conference on Infection in Leukaemia and Haemopoietic Stem-cell Transplantation guidelines and the Infectious Diseases Society of America [IDSA] guidelines)[30,42,43].

In the latest IDSA guidelines[30], the 3 echinocandins have the same level of evidence in the treatment of patients with neutropenia and candidaemia. In a report presented in the Congress of the European Haematology Association in 2014[44], 46 patients with neutropenia were treated with anidulafungin, with clinical and microbiological results comparable to those obtained by the other echinocandins in pivotal studies. The overall response was 56.5%, with clear differences between those who recovered neutropenia (80% vs. 53.8%)[1].

There are 3 considerations to consider with these patients. The first is the withdrawal or not of the catheter. As with patients without neutropenia, it has been clearly shown that early catheter withdrawal has a protective effect on mortality. For patients with neutropenia, this finding is not so clear because the source of candidaemia could be translocation at the intestinal level[30,42,43,45,46]. According to the IDSA guidelines, catheter withdrawal should therefore be individualised (strong recommendation, low level of evidence). If the catheter is not withdrawn, the patient should be treated with an echinocandin or liposomal amphotericin B due to the effect they have on the biofilm[30,42,43]. In the CANDIPOP study[36,37], early catheter withdrawal (<48 h) combined with early effective antifungal treatment was associated with greater survival.

The second issue to consider, both for patients with neutropenia and those without (also resolved by another study of CANDIPOP[47]), is that treatment with echinocandins during the first 72 h of patients who showed candidaemia by *C. parapsi-*

Table 1 **Treatment of candidemia and invasive candidiasis in oncological-haematological neutropenic patients according to the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.**

	ECIL-5	ESCMID	IDSA
Caspofungin	AII	AII	Strong recommendation
			Moderate-quality evidence
Micafungin	AII	AII	Strong recommendation
			Moderate-quality evidence
Anidulafungin	AIII	BII	Strong recommendation
			Moderate-quality evidence
Posaconazole		DIII	
Voriconazole	BII[1]	CII	Weak recommendation
			Low-quality evidence
Itraconazole		DIII	
Fluconazole	CIII[1,2]	CII	Weak recommendation
			Low-quality evidence
Liposomal amphotericin B	AII	BII	Strong recommendation
			Moderate-quality evidence
Amphotericin B colloidal dispersion	BII	CIII	
Amphotericin B lipid complex	BII	CII	
Amphotericin B deoxycholate	CII	DIII	

[1]Nonsevere patients
[2]Patients with no previous azoles. The evidence levels are assessed differently among different therapeutic guidelines

Iosis (second most common) and with reduced susceptibility to echinocandins had no impact on the clinical response of the candidaemia.

The third point to consider would be that, once the species and its susceptibility to antifungals is known, the treatment should be "de-escalated", if the patient's condition allows for it. A recent study[48] that included 250 patients with various forms of IC (although only 9 of them showed neutropenia) compared the response between those who continued with anidulafungin throughout the treatment and those who, due to their clinical condition and at the physician's discretion, transferred to azole treatment starting on the fifth day. The overall response of this group was 83.7%, regardless of the isolated *Candida* species and with no differences compared with the patients who continued with intravenous treatment or compared with the pivotal study by Reboli et al.[49] on anidulafungin. Additionally, microbiological eradication in this study was achieved in a mean of 2 days, an important result especially in the patients with neutropenia. Thus, when possible, de-escalating constitutes a valid and more economical option that decrease the onset of resistant species.

Outcome and mortality. In the Spanish study on patients with haemato-oncological disease,[37] the cumulative mortality was 12.2% at day 7 and 31.5% at day 30, with no differences between the patients with cancer and those with hematologic disease, with data similar to the overall data of the CANDIPOP study[36]. In this population, mortality was occasionally correlated with the underlying disease[38]. In the multivariate analysis and after adjusting by propensity score, the combined treatment (appropriate antifungal plus catheter withdrawal) during the first 48 h was related to mortality at 7 days (OR, 0.05; 95% CI 0.01-0.42). These data agree with the European guidelines[42] but cannot be generalised to the entire population with neutropenia because, in the Spanish study, neutropenia was only detected in 6.3% of the patients. When studying the factors related to mortality at 30 days, early catheter withdrawal combined with the effective use of antifungals was once again associated with lower mortality, while the primary candidaemia (OR, 3.47; 95% CI 2.05-5.89) and isolation of *C. krusei* (OR,

12.59; 95% CI 2.46-64.48) could be considered as prognostic factors of mortality.

CONCLUSIONS

The main factors associated with IC are the increase in fungal translocation (CVC, mucositis) and a reduction in its clearance (neutropenia). The species of *Candida* most often identified in *Candida* peritonitis are *C. albicans* and *C. glabrata*; however, in patients with neutropaenia, the second most often isolated species is *C. parapsilosis*. The new microbiological techniques for early culture-independent diagnosis (germ tube antibodies, mannan antigens and antibodies, detection of 1.3-β-D-glucan, MALDI-TOF and PNA-FISH) have shortened the diagnosis time for IC, facilitating both the early inclusion of antifungal therapy and the shortening of this therapy. When included in clinical protocols, these techniques have high sensitivity and negative predictive value for optimising antifungal therapy and can facilitate stewardship programs. The initial empiric therapy for adult patients with IC with or without neutropaenia should be an echinocandin, de-escalating to an azole once the species and its susceptibility to antifungals are known, if the patient's clinical conditions allow for it. Despite the diagnostic and therapeutic advances, candidiasis-associated mortality has not decreased significantly in patients with or without neutropaenia.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

REFERENCES

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martín CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302 (21): 2323-29.
2. SEMICYUC. Annual reports ENVIN-UCI. Available at hws.vhebron.net/envin-helics/
3. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. Rev Iberoam Micol 2016; 33 (3): 145-151.
4. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R et al. Usefulness of the "*Candida* score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. Crit Care Med 2009; 37(5): 1624-33.
5. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz Pérez de Piappón M y García-Cabrera E. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30 (6): 338-43.
6. Zaragoza R, Llinares P, Maseda E, Ferrer R, Rodríguez A y Grupo Proyecto EPICO. Proyecto EPICO: formulación de unas recomendaciones educativas con metodología DELPHI para pacientes adultos críticos no neutropénicos y con candidiasis invasiva. Rev Iberoam Micol 2013; 30 (3S1): 135-49
7. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, D´Inzeo T, Capolli S, Ruggeri A et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of Candida species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. J Clin Microbiol 2012; 50: 176-9.
8. Vella A, de Carolis E, Vaccaro L, Posterato P, Perlin DS, Kostrzewa M et al. Rapid antifungal susceptibility testing by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry analysis. J Clin Microbiol 2013; 51: 2964-9.
9. Farina C, Perin S, Andreoni S, Conte M, Fazii P, Lombardi G et al. Evaluation of the peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization technology for yeast identification directly from positive blood cultures: an Italian experience. Mycoses 2012; 55 (5): 388-92
10. Gorton RI, Ramnarain P, Barker K, Stone N, Rattenbury S, McHugh TD et al. Comparative analysis of Gram´s stain, PNA-FISH and Sepsityper with MALDI-TOF MS for identification of yeast direct from positive blood cultures. Mycoses 2014; 57: 592-601.
11. Pemán J y Quindós G. Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes. Rev Iberoam Micol 2016; 33: 133-9.
12. Pazos C, Moragues MD, Quindós G. Pontón J and del Palacio A. Diagnostic potential of 1,3-β-D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. Rev Iberoam Micol 2006; 23: 209-15.
13. Pontón J. Utilidad de los marcadores bilógicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 8-14.
14. Cornely OA. Can we start or stop antifungal therapy based on biomarkers detection? 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25-28 September 2015.
15. Phaller MA, Wolk DM and Lowery TJ. T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. Future Microbiol 2015: 11: 103-17.
16. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 133–63.
17. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med. 2006; 34: 646-52.
18. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg. 2002; 137:1341-6.
19. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intraabdominal infections. Drugs. 2005; 65: 1611-20.
20. Montravers P, Mira JP, Gangneux J P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1061-7.
21. Blot SI, Vandewoude K, De Wele JJ. Candida peritonitis. Curr Opin Crit Care 2007; 13:195-9.
22. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. Candida peritonitis: an up-

date on the latest research and treatments. World J Surg 2011; 35: 2650-9

23. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220: 751-8.
24. Spec A, Shindo Y, Burnham CA, Wilson S, Ablordeppey EA, Beiter ER, et al. T cells from patients with Candida sepsis display a suppressive immunophenotype. Cuidado Crit. 2016; 20: 15.
25. Wójtowicz A, Tissot F, Lamoth F, Orasch C, Eggimann P, Siegemund M, et al. Polymorphisms in tumor necrosis factor-α increase susceptibility to intra-abdominal *Candida* infection in high-risk surgical ICU patients. Crit Care Med 2014; 42: e304-e308.
26. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. World J Surg 2009; 33: 34-43.
27. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012 ; 54: 1739-46
28. Maseda E, Rodríguez AH, Aguilar G, Pemán J, Zaragoza R, Ferrer R et al. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay. Rev Iberoam Micol. 2016; 33: 196-205.
29. González-Serrano M, Mouriz L, Álvarez-Escudero J, Ojeda N, Granizo J J, Giménez MJ et al. Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study. Rev Esp Quimioter 2016; 29(1), 32-9.
30. 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 Disease Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62:e1-e50.
31. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al.; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143-238.
32. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. Clin Infect Dis. 2014; 59: 1696-702.
33. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, *et al.* Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. 2010; 50: 1091-100.
34. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis. 2007; 45: 1161-70.
35. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, *et al.*; Australian Candidemia Study, Australian Society for Infectious Diseases. Candidemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. J Antimicrob Chemother. 2010; 65:1042-51
36. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: O245-54.
37. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al; CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. 2015; 21:491.e1-491.e10.
38. Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. Mycoses. 2013; 56: 256-63.
39. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 532-8.
40. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 5026-34.
41. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Invasive fungal infection in haematology patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30: 572-9.
42. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:53-67.
43. Herbretch R, Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Pettrikos G, Viscoli C et al. 2013-Updated of the ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSCT patients (ECIL-5). http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5%20Antifungal%20Therapy.
44. Herbrecht R, Conte U, Biswas P, Capparella MR, Aram J. Efficacy and safety of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: analysis of pooled data from five prospective studies. 19th Congress of European Haematology Association 2014 (P- 1187).
45. Pemán J, Ruiz I. Enfermedad fúngica invasora. En: Almirante B. Infección fúngica invasora producida por Candida spp. y otras levaduras. En: La infección fúngica invasora. Albert Pahissa. Ed: Entheos. Madrid 2010. Pp 125-60
46. Pemán J, Salavert M. Epidemiology and prevention of nosocomial

invasive infections by filamentous fungi and yeasts. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31: 328-41.

47. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in Candida parapsilosis bloodstream infection: a propensity score analysis. Clin Infect Dis. 2014; 58: 1413-21.
48. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. BMC Infect Dis. 2014; 14: 97.
49. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al.; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007; 356: 2472-82.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Revisión

Beatriz Sánchez Artola[1]
José Barberán[2]

Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias

[1]Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
[2]Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad CEU-San Pablo, Madrid

RESUMEN

Cefditoreno, una cefalosporina de tercera generación, es el betalactámico oral con mayor actividad sobre los principales patógenos que causan las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (incluidos los fenotipos resistentes como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina), y similar a la de cefotaxima. La experiencia obtenida en ensayos clínicos y estudios posteriores (eficacia y seguridad) acreditan el uso de cefditoreno en las infecciones leves y moderadas más habituales de la comunidad como las respiratorias y las urinarias, sobre todo en zonas donde son prevalentes los fenotipos resistentes a los antibióticos orales más utilizados.

Palabras clave: Cefditoreno, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía comunitaria, infección urinaria.

Cefditoren: a reality for the treatment of community infections

ABSTRACT

Cefditoren, a third-generation cephalosporin, is the oral β-lactam more active against the main community-acquired respiratory tract pathogens (including resistance phenotypes such as penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*), similar to cefotaxime. Data obtained from clinical trials and later evidence on efficacy and safety, support that cefditoren is an suitable option for the treatment of mild-to moderate community respiratory and urinary tract infections, particularly in regions where non-susceptible phenotipes to common oral antibiotics are prevalent.

Key words: Cefditoren, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, acute exacerbations of chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, urinary tract infections.

Correspondencia:
José Barberán
Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad CEU-San Pablo, Madrid
E-mail: josebarberan@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

La historia de la microbiología nos ha mostrado que lejos de conseguir la deseada erradicación de las infecciones que afectan al ser humano, los microorganismos, en su programación darwiniana, han sido capaces de sobrevivir a todos los antimicrobianos que se han venido utilizando hasta ahora por medio de tolerancia o franca resistencia. De este modo, se ha creado una competición entre la capacidad que tienen las bacterias para desarrollar resistencias y la del hombre para crear nuevos agentes que las solventen. Durante la denominada edad de oro de los antimicrobianos que abarca prácticamente la segunda mitad del siglo XX, el ser humano ganó la partida con su constante innovación[1,2]. Sin embargo, en la actualidad, la situación se ha invertido y las resistencias se han disparado, tanto en la comunidad (tabla 1) como en el hospital, sin que haya una adecuada inversión de recursos en la búsqueda de soluciones, todo lo contrario de lo que ha ocurrido en enfermedades víricas como el sida o la hepatitis C[3,4]. En los últimos 10 años sólo se han comercializado tres nuevos antibióticos sistémicos: ceftarolina, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam que pueden ser considerados como modificaciones estructurales de otros betalactámicos previos[5,6]. El panorama es todavía más desolador en los antibióticos orales. Los más modernos son: cefditoreno, una cefalosporina oral de 3ª generación y tedizolid, una oxazolidinona con mayor actividad intrínseca y seguridad que linezolid[5,7].

Cefditoreno es la cefalosporina oral con más amplio espectro de actividad (cocos grampositivos, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y enterobacterias), similar al de cefotaxi-

ma o ceftriaxona, por lo que desde el punto de vista microbiológico es equivalente a la administración intravenosa de ambas, y la hace muy apropiada para el tratamiento de las infecciones respiratorias y urinarias adquiridas en la comunidad[7-10].

ESTRUCTURA MOLECULAR

Cefditoreno es una cefalosporina de tercera generación de formulación exclusiva oral, de estructura química, según nomenclatura IUPAC, 6R-(3(Z),6alpha,7beta(Z)))-7-((2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino-3-(2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-ene-2-carboxylic acid).

Su estructura molecular (figura 1) comparte elementos con las cefalosporinas de primera y de tercera generación, pero hay dos que le dan una actividad microbiológica diferenciadora. Por un lado, está el grupo metiltiazol, ausente en otras cefalosporinas que no son de primera generación, localizado en la cadena lateral en posición C3 del núcleo cefem, en el que reside la actividad frente a grampositivos. Por otro lado, está presente el grupo aminotiazolidil en la posición C7 que determina la actividad frente a gramnegativos[7].

El buen encaje del grupo metiltiazol en el bolsillo de unión de la PBP 2X de *Streptococcus pneumoniae* y los cambios conformacionales que posteriormente se producen parecen explicar su gran actividad sobre este microorganismo. Asimismo, la unión de la cadena lateral en C7 a este sitio activo, mediante enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas, también podría contribuir en la actividad antineumocócica[11].

ACTIVIDAD INTRÍNSECA Y ESPECTRO DE ACCIÓN

Cefditoreno presenta una gran actividad frente a los principales patógenos respiratorios en la comunidad y numerosas enterobacterias, y su acción es rápidamente bactericida[12]. Es muy activo frente a la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae:* sensibles a penicilina (CMI_{90} entre 0,03 y 0,06 mg/L), con sensibilidad intermedia (CMI_{90} entre 0,25 y 0,5 mg/L) y resistentes a la misma (CMI_{90} entre 0,5 y 1 mg/L)[13]. También lo es frente a los clones resistentes (Spain^{23F}-1, Spain^{9V}-3, Spain^{6B}-2 y Spain^{14}-5)[14]; así como ante el clon ST321; un clon de aislamiento excepcional pero con alto nivel de resistencia a betalactámicos[15]. De forma general la actividad de cefditoreno frente a *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina o resistente a la misma es mejor que el resto de los antimicrobianos orales empleados en su tratamiento. Así mismo, su CMI_{90} es una dilución más baja que la de cefotaxima frente a *S. pneumoniae* con independencia de la sensibilidad a penicilina[16-19].

La actividad de cefditoreno frente a *H. influenzae* es muy destacable, superior a todos los betalactámicos orales y equiparable a la de cefotaxima y levofloxacino, con $CMI_{90} \leq 0{,}015$ a 0,06 mg/L, independientemente de que las cepas sean sensibles o resistentes a ampicilina. No parece afectarse ante la existencia de mutaciones de tipo *fts*I (el gen que codifica la PBP-3)[20], lo que le confiere actividad en cepas resistentes a amoxicilina/clavulánico y cefuroxima. En estudios *in vitro*, el uso de cefditoreno parece asociarse con prevención de emergencia de mutantes *fst*I, por lo que se ha propuesto que tiene una menor propensión que otras cefalosporinas orales a seleccionar cepas BLNAR (*resistencia a ampicilina no mediada por betalactamasas*, sino por las mencionadas mutaciones *fts*I) y BLCPAR (*resistencia a amoxicilina/clavulánico mediada por betalactamasa*)[21]. Este mecanismo de resistencia no es frecuente de forma global, pero sí es prevalente en las cepas con CMI elevada a ampicilina o amoxicilina/clavulánico. Esta escasa capacidad de inducción de resistencias a cefditoreno, podría suponer una ventaja en comparación con otros betalactámicos.

En estudios[22] con cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* procedentes de muestras clínicas no se ha observado que cefditoreno se vea afectado por el efecto inóculo.

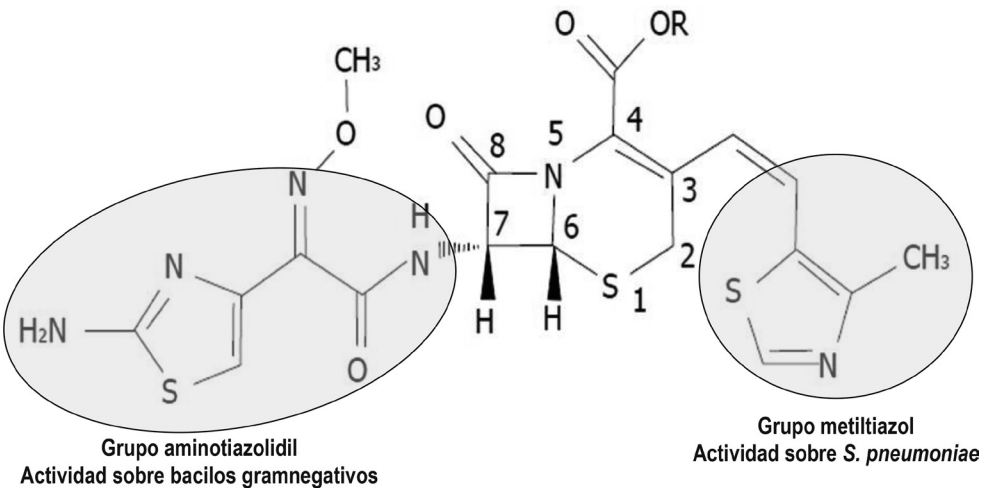


Figura 1 | **Estructura molecular de cefditoreno**

Cefditoreno es activo frente a la mayoría de las cepas de *Streptococcus pyogenes* con CMI_{90} ≤ 0,03 mg/L y a otros estreptococos.

Por último, cefditoreno tiene una gran actividad frente a los uropatógenos más frecuentes del entorno ambulatorio, enterobacterias no productoras de betalactamasas cromosómicas inducibles (AmpC) o de espectro extendido (BLEE)[23,24].

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Cefditoreno pivoxilo es un profármaco que se hidroliza a cefditoreno, elemento activo, por esterasas en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral, tras dicha hidrólisis, es del 15-20%, que aumenta de forma notable cuando se toma junto a comidas ricas en grasas, llegando a ser del 50 al 70%. A la dosis recomendada de 400 mg, alcanza niveles apropiados bactericidas en plasma, mucosa bronquial, líquido de revestimiento epitelial, piel, tejido amigdalar y orina. Las concentraciones séricas que alcanza son de 2,8 mg/L cuando se administran 200 mg y de 4,6 mg/L si la dosis es de 400 mg[25,26]. Con esta última pauta, la concentración en la mucosa bronquial es de 0,6-1 µg/g[7]. El metabolismo hepático es escaso y se elimina fundamentalmente por vía renal en forma inalterada y por tanto activa. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (hasta el 88%), siendo esta unión reversible. Su vida media de eliminación es de unas dos horas[25,26]. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min la dosis diaria no debe superar los 200 mg[8].

El principal parámetro predictor de erradicación microbiana y eficacia de cefditoreno es el tiempo en que la concentración sérica excede la CMI (t > CMI), siendo deseable que sea de al menos el 40% del intervalo entre dos dosis consecutivas. En un estudio en fase I en humanos[26], este objetivo (t > CMI > 40%) se cumplió en la mayoría de los casos (probabilidad ≥ 96%) tras la administración de 400 mg de cefditoreno junto con una comida grasa, con un t > CMI (para fármaco completo) cercano al 55% con CMI de 0,5 mg/L, 68% para CMI de 0,25 mg/L, 81% para CMI de 0,12 mg/L, y 94% para CMI de 0,06 mg/L.

En un modelo experimental animal de infección por *S. pneumoniae*, se comprobó que aun no llegando a este objetivo ideal del 40%, sino con un tiempo superior a la CMI de tan sólo el 35% (20% en el caso del fármaco libre), la supervivencia de los animales tratados fue del 100%[27].

En estudios de simulación *in vitro*[28] con concentraciones de albúmina fisiológica y una tasa de fijación a proteínas del 86% se ha apreciado una reducción mayor al 99,9% del inóculo de *S. pneumoniae* (con CMI de 0,25 mg/L) con t > CMI del fármaco libre de sólo 20%.

EFICACIA CLÍNICA

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Cefditoreno se ha evaluado en ensayos multicéntricos[29-31] en pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica utilizando –en los estudios europeos- las dosis más bajas de sendas cefalosporinas (200 mg cada 12 horas de cefditoreno y 250 mg cada 12 horas de cefuroxima) y duración corta (5 días). El porcentaje de curación clínica con cefditoreno fue elevado, superior al 86%, ligeramente mayor que el obtenido con cefuroxima. La erradicación bacteriana fue casi del 80% siendo también algo superior con cefditoreno que con cefuroxima. La erradicación de cefditoreno comparada con la obtenida por otros betalactámicos, puede sobre todo ser mayor cuando las infecciones están causadas por *H. influenzae* BLNAR/BLPAR, lo que teóricamente podría redundar en una demora en la aparición de las nuevas exacerbaciones (mayor intervalo libre de enfermedad).

En un estudio reciente[32], la tasa de curación con cefditoreno a dosis baja (200 mg cada 12 horas) durante cinco días, fue también superior a la obtenida por el fármaco comparador (levofloxacino) (80% frente a 75%) a dosis de 500 mg durante 7 días. Aunque el número de pacientes incluidos es pequeño para extraer conclusiones definitivas

Se ha investigado también el papel de diversos antibióticos en la modulación de la inflamación en los pacientes con exacerbaciones de EPOC. Aunque no se conoce lo suficiente en este campo, parece que niveles elevados de IL-6 podrían predecir peor pronóstico en estos enfermos. El uso de cefditoreno se asocia a una disminución marcada, comparable a la observada con levofloxacino, de los niveles circulantes de IL-6 y otras citocinas pro-inflamatorias y mediadoras de daño epitelial, como KL6[33]. Esto posiblemente no es sino un indicador subrogado de su potente actividad antibacteriana que determina una rápida disminución del inóculo y con ello menor actividad inflamatoria.

Tabla 1 **Resistencia a antimicrobianos de patógenos comunitarios, según estudio de vigilancia europeo del año 2015 (%)[4]**

	S. pneumoniae	*S. aureus*	*E. coli*	*K. pneumoniae*
Penicilinas	23,5	-	63,9	-
Cefalosporinas 3ª gen.	-	-	11,6	20,3
Meticilina	-	25,3	-	-
Fluoroquinolonas	-	-	31,6	21,6
Macrólidos	23,5	-	-	-

Cefditoreno es la única cefalosporina oral recomendada para el tratamiento de la exacerbación de la EPOC en la última guía española de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)[34].

Neumonía comunitaria. El análisis agregado[31] de datos clínicos disponibles[34,36] en neumonía adquirida en la comunidad, procedentes de ensayos clínicos comparativos, revelan que cefditoreno es al menos tan efectivo como sus comparadores, en términos de curación clínica y erradicación microbiológica, tanto con dosis elevada (400 mg cada 12 horas) como con dosis baja (200 mg cada 12 horas). En el subgrupo de pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, cefditoreno, a dosis de 400 mg, produjo la erradicación microbiológica en el 100% de los casos, mientras que con los comparadores (amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, cefpodoxima, claritromicina), se apreció en el 94,1% de los casos, y con 200 mg de cefditoreno en el 84,2% de los casos.

No disponemos de ensayos clínicos que evalúen específicamente la utilidad de cefditoreno u otros betalactámicos en las cepas emergentes de *S. pneumoniae* serotipo no PCV7, aunque la actividad intrínseca *in vitro* de cefditoreno es superior[37].

La secuenciación precoz en los pacientes que reciben antibioticoterapia parenteral por neumonía adquirida en la comunidad, siempre que se cumplan las condiciones habituales de mejoría y estabilidad clínica, de adherencia farmacológica y ausencia de contraindicaciones, es una estrategia segura que permite el alta hospitalaria temprana del paciente[38]. En los pacientes en tratamiento empírico con ceftriaxona o cefotaxima, cefditoreno es la opción de secuenciación más razonable y apropiada por su similitud de espectro con dichos fármacos parenterales y su potente actividad intrínseca, sobre todo en áreas donde la prevalencia de patógenos respiratorios resistentes a otros betalactámicos orales sea elevada[4].

En las guías españolas, más recientes, sobre el tratamiento antimicrobiano de la neumonía comunitaria, cefditoreno es la única cefalosporina oral recomendada a la par de amoxicilina, amoxicilina/clavulánico y levofloxacino[39-41].

Infección urinaria. Los estudios de sensibilidad[23,24,42] en cepas de enterobacterias procedentes de infecciones urinarias, revelan que cefditoreno, presenta –después de fosfomicina- la tasa más baja de resistencia entre los antibióticos orales disponibles. Y los estudios clínicos disponibles revelan que la eficacia de cefditoreno en infecciones urinarias por enterobacterias es comparable a la de cefotaxima.

Un ensayo clínico reciente[43] aleatorizado, prospectivo en mujeres con cistitis, evaluó una pauta de duración estándar de 7 días de cefditoreno con otra corta de 3 días, encontrando alta tasa de curación clínica y erradicación microbiológica con sendos esquemas.

Otro ensayo clínico prospectivo[44] comparó 400 mg de cefditoreno una vez al día como pauta de secuenciación precoz en pacientes con pielonefritis aguda tratados inicialmente con ceftriaxona intravenosa. El grupo comparador continuó recibiendo 2 g diarios de ceftriaxona intravenosa (más comprimidos placebo) hasta completar el tratamiento. Aunque el tamaño muestral del estudio impide hacer conclusiones definitivas, la eficacia clínica, incluso cuando mediaba bacteriemia, fue elevada y comparable con ambas pautas. La erradicación microbiana fue subóptima, pero similar en las dos ramas del estudio.

A pesar de la eficacia mostrada, las cefalosporinas, por motivos ecológicos, no son antibióticos de elección en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas comunitarias, sobre todo si no se va a muestrear con anterioridad al inicio de la terapia. Cefditoreno es una opción apropiada en las pautas de secuenciación de los pacientes con infecciones urinarias tratados con cefalosporinas de tercera generación parenterales en los que no se disponga de aislamiento microbiológico y en aquellos en los que disponiendo del mismo no sea posible el desescalado a antimicrobianos de menor espectro. Esta estrategia facilita que el paciente pueda continuar su tratamiento ambulatoriamente, de forma más temprana y con seguridad.

SEGURIDAD

Los datos extraídos de los ensayos clínicos realizados con cefditoreno muestran que no hay interacciones farmacológicas graves, sólo se ha observado disminución o, menos frecuentemente, aumento de la concentración del antibiótico. Desde el punto de vista clínico, cefditoreno es al menos tan seguro como sus comparadores[45]. Los efectos adversos descritos son generalmente leves, del tipo de cefalea, diarrea, naúseas o dispepsia. Los eventos graves, incluyendo las superinfecciones, son infrecuentes, inferiores al 1%. Debe tenerse precaución en tratamientos prolongados ya que al contener pivalato puede causar deficiencia de carnitina.

CONCLUSIONES

Cefditoreno es el betalactámico oral más activo frente a los microorganismos extracelulares que en nuestro entorno producen con mayor frecuencia la exacerbación infecciosa de EPOC y la neumonía adquirida en la comunidad, siendo la única cefalosporina oral recomendada en las guías clínicas españolas de tratamiento de estas infecciones respiratorias.

A la dosis de 400 mg cada 12 horas, es la opción más apropiada en la terapia secuencial de los pacientes tratados empíricamente con una cefalosporina de tercera generación parenteral (ceftriaxona o cefotaxima) en ausencia de confirmación microbiológica para poder desescalar a un antibiótico con espectro más restringido (ej. ampicilina, amoxicilina, penicilina) o cuando no sea viable por cualquier otro motivo, permitiendo el tratamiento domiciliario precoz cuando se cumplen los requisitos habituales para terapia ambulatoria.

Es una alternativa empírica adecuada en áreas donde la resistencia del neumococo a penicilina sea elevada que en España está en torno al 23%[4,46].

Por su seguridad y tolerancia, es un antibiótico muy adecuado en pacientes con comorbilidades, incluyendo el anciano frágil, y en la población general.

Debe integrarse en el arsenal terapéutico en las estrategias de diversificación antibiótica en los procesos más habituales en el entorno ambulatorio, siempre en el marco de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) locales, imprescindibles en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010; 74:417-33.
2. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Environ Micorbiol 2009; 11(12), 2970–88.
3. Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J. Antibiotic research and development: business as usual? J Antimicrob Chemother 2015; 70:1604e7.
4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015
5. Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2017; 23:697-703.
6. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram.negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. Clin Microbiol Infect 2017; 23:704-12.
7. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004; 64:2597–618.
8. Hernández Martín J, Romá E, Salavert M, Doménech L, Poveda JL. Cefditoren pivoxilo: una nueva cefalosporina oral para infecciones de las vías respiratorias y de piel y tejidos blandos. Rev Esp Quimioterap 2006; 19:231-46.
9. Barberán J, Mensa J. Cefditoren en las infecciones de vías respiratorias bajas adquiridas en la comunidad. Rev Esp Quimioterap 2009; 22:144-50.
10. Soriano F, Giménez MJ, Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. Drug Des Devel Ther. 2011; 5:85-94.
11. Yamada M, Watanabe T, Miyara T, Baba N, Saito J, Takeuchi Y et al. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:45–50.
12. Jones RN, Biedenbach DJ, Johnson DM. Cefditoren activity against nearly 1000 non-fastidious bacterial isolates and the development of in vitro susceptibility test methods. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37:143–6.
13. Bioleach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(2):202–12.
14. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Giménez MJ, Coronel P, Aguilar L. Antimicrobial susceptibilities of amoxycillin-non-susceptible and susceptible isolates among penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2007; 13(9):937-40.
15. Soriano F, Cafini F, Aguilar L, Tarragó D, Alou L, Giménez MJ, Gracia M, Ponte MC, Leu D, Pana M, Letowska I, Fenoll A. Breakthrough in penicillin resistance? *Streptococcus pneumoniae* isolates with penicillin/cefotaxime MICs of 16 mg/L and their genotypic and geographical relatedness. J Antimicrob Chemother. 2008; 62(6):1234-40.
16. Fenoll, A, Aguilar L, Robledo O, Giménez MJ, Traago D, Granizo JJ. Influence of the beta-lactam resistance phenotype on the cefuroxime versus cefditoren susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* recovered from children with acute otitis media. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 323-7.
17. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Coronel P, Gimeno M, Casal J, et al. Activity of cefditoren against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* showing non-susceptibility to penicillins, cephalosporins, macrolides, ketolides or quinolones. Int J Antimicrob Agents 2007; 29:224-6.
18. Biedenbach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(2):202–12.
19. Temera G, Furneri PM, Carlone NA, Cocuzza C, Rigoli R, Musumeci R et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. J Chemother 2010; 22: 153-9.
20. González N, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Cafini F et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain ftsl gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:2788-94.
21. Takahata S, Kato Y, Sanbongi Y, Maebashi K, Ida T. Comparison of the efficacies of oral beta-lactams in selection of *Haemophilus influenza* transformants with mutated ftsl genes. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:1880-3.
22. Soriano F, Coronel P, Gimeno M, Jiménez M, García-Corbeira P, Fernández-Roblas R. Inoculum effect and bactericidal activity of cefditoren and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:761–3.
23. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Torrico M, González N, et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an in vitro pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:1184–6.
24. Hatzaki D, Poulakou G, Katsarolis I, Lambri N, Souli M, Deliolanis I et al. Cefditoren: Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. BMC Infectious Diseases 2012; 12:228.

25. Li JT, Hou F, Lu H, Li TY, Li H. Phase I clinical trial of cefditoren pivoxil (ME 1207): Pharmacokinetics in healthy volunteers. Drugs Exp Clin Res 1997; 23:145-50.
26. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. Rev Esp Quimioter. 2007; 20:51-60.
27. Cafini F, Yuste J, Giménez MJ, Sevillano D, Aguilar L, Alou L et al. Enhanced in vivo activity of cefditoren in pre-immunized mice against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (serotypes 6B, 19F and 23F) in a sepsis model. PLoS One. 2010; 5:e12041.
28. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M, Cafini F, Fenoll A, Coronel P, Prieto J. High protein binding and cidal activity against penicillin-resistant *S. pneumoniae*: a cefditoren in vitro pharmacodynamic simulation. PLoS One. 2008; 3:e2717.
29. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. A double-blind, randomized study of cefditoren vs. cefuroxime for AECB. J Respir Dis 2001; 22: S69-S74.
30. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martinez-Beltran J, Coronel P, Aguilar L. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. AntimicrobAgents Chemother. 2006; 50:1762-7.
31. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and Haemophilus influenzae: a pooled analysis of seven clinical trials. Clin Ther. 2006; 28:2061–9.
32. Blasi F, Tarsia P, Mantero M, Morlacchi LC, Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 55-64.
33. Di Marco F, Braido F, Santys P, Sichilone N, Blasi F. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18:321-32.
34. Miratvilles M. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017; 53 (Supl 1):2-64.
35. van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for communityacquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. Clin Ther. 2002; 24:1840-53.
36. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallelgroup study. Clin Ther. 2002; 24: 1854-70.
37. Barberán J, Aguilar L, Giménez MJ. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. Int J General Med. 2012;5:455-64.
38. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicenter randomised trial. BMJ. 2006;333(7580):1193–7.
39. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010; 46:543–58.
40. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P et al. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Med Clin (Barc). 2013; 140:223.e1-223.e19.
41. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. Rev Esp Quimioter. 2014; 27:69-86.
42. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marin M, Coronel P, Bouza E. Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010, 67:251–60.
43. Sadahira T, Wada K, Araki M, Ishii A, Takamoto A, Kobayashi Y et al. Efficacy and safety of 3 day versus 7 day cefditoren pivoxil regimens for acute uncomplicated cystitis: multicentre, randomized, open-label trial. J Antimicrob Chemother. 2017; 72:529-34.
44. Monnaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oralcefditoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. Int J Infect Dis 2012; 16: e843-e849.
45. Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Coronel P, Gimeno M, Prieto J. Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. Rev Esp Quimioter. 2009; 22:57–61.
46. Del Amo E, Esteva C, Hernandez-Bou S, Galles C, Navarro M, Sauca G et al. Serotypes and Clonal Diversity of Streptococcus pneumoniae Causing Invasive Disease in the Era of PCV13 in Catalonia, Spain. PLoS One. 2016; 11:e0151125.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Rodrigo Poves-Alvarez[1,2]
Beatriz Cano-Hernández[1,2]
Sara Balbás-Alvarez[1,2]
Patricia Román-García[1,2]
María Heredia-Rodríguez[1,2]
Esther Gómez-Sánchez[1,2]
Estefanía Gómez-Pesquera[1,2]
Mario Lorenzo-López[1,2]
Beatriz Martínez-Rafael[1,2]
María Fe Muñoz-Moreno[3]
José María Eiros[2,4]
Eduardo Tamayo[1,2]

Antifungal treatment with echinocandins : a 10-year clinical experience

[1]Anesthesiology and Surgical Critical Care Department, Clinic Universitary Hospital of Valladolid, Valladolid (Spain).
[2]Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic), Clinic Universitary Hospital of Valladolid, Valladolid (Spain).
[3]Biomedic Investigation Unit, Clinic Universitary Hospital of Valladolid, Valladolid (Spain).
[4]Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid (Spain).

ABSTRACT

Introduction. The number of studies evaluating the use of echinocandins, whether or not its indication meets international guidelines, in clinical practice is limited. The objective of the present study was to determine the use of echinocandins in a tertiary Spanish hospital in 10 years of clinical practice, and to evaluate its impact on prognosis.

Methods. This retrospective study involved adult non-neutropenic ill patients with suspicion of fungal invasion who started treatment with echinocandins between 2006 and 2015.

Results. The number of patients treated with echinocandins was 153, and candidemia was detected thereafter in 25.5%. Factors associated with in-hospital mortality in patients receiving echinocandins were: sex male, septic shock, Charlson comorbidity index, and total stay at the hospital. In-hospital mortality after 7, 30 and 90 days was 13.7%, 24.8%, and 56.8%, respectively. From patients receiving echinocandins, 98 did no show multifocal colonization, 50 had *Candida* score <2.5, and 49 did not meet Ostrosky-Zeichner prediction rule. A total of 19 patients did not show any of these 3 potential risk factors for candidemia.

Conclusions. The use of echinocandins in 10 years of clinical practice in our tertiary hospital has been performed according to international guidelines; however, candidemia was only diagnosed thereafter in only 25.5% of cases. Furthermore, according to our results, the adequate use of echinocandins seems not to be associated with reduced mortality rates. Further studies, involving a large cohort of patients and more hospitals, are required to corroborate these results.

KEYWORDS: Candidemia, antifungal, echinocandins, guidelines, mortality

Correspondence:
Rodrigo Poves Álvarez
Anesthesiology and Surgical Critical Care Department Clinic Universitary Hospital of Valladolid, Avenida Ramón y Cajal 3. 47003. Valladolid (Spain)
rodrigopoves@gmail.com

Tratamiento antifúngico con equinocandinas: 10 años de experiencia clínica

RESUMEN

Introducción. El número de estudios que evalúan la utilización de equinocandinas de acuerdo con las guías internacionales es limitado. El objetivo de este estudio es evaluar la utilización de equinocandinas en un hospital terciario español en los últimos 10 años y evaluar su impacto en el pronóstico del paciente.

Métodos. Este estudio retrospectivo incluye pacientes adultos no neutropénicos con sospecha de infección fúngica invasora a los que se indicaron equinocandinas entre 2006 y 2015.

Resultados. El número de tratados con equinocandinas fue 153, la candidemia se confirmó en un 25,5% de estos pacientes. La mortalidad hospitalaria a los 7, 30 y 90 días fue 13,7%, 24,8% y 56,8% respectivamente. De los pacientes a los que se indicó equinocandina 98 no sufrían colonización multifocal, 50 tenían un *Candida* score <2,5 y 49 no cumplían la regla de Ostrosky-Zeichner. En 19 pacientes no concurrían ninguno de estos 3 factores de riesgo de candidemia. Los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria fueron: varón, shock séptico, índice de Charlson y estancia hospitalaria.

Conclusiones. El uso de equinocandinas durante 10 años en nuestro hospital terciario se realizó de acuerdo con las guías internacionales; sin embargo solo se detectó candidemia en un 25,5% de los pacientes. Incluso, de acuerdo a nuestros resultados la indicación adecuada de equinocandinas no se asocia con disminución de la mortalidad. Se requieren estudios multicéntricos que incluyan una cohorte más grande de pacientes para corroborar estos resultados.

Palabras clave: Candidemia, antifúngico, equinocandinas, guías, mortalidad

INTRODUCTION

In last decades, the frequency of candidemia, i.e. the presence of *Candida* species in the bloodstream, in hospitalized patients has increased significantly[1,2]. Some European countries present an incidence of up to 1.7 cases, in Italy, and 6.7 cases, in France, per 1,000 admissions. In Spain, overall incidence range from 1.1 cases per 1,000 admissions to 4.3 cases per 100,000 individuals, regarding respective studies[3,4]. Candidemia has been associated with increased mortality rates and longer hospital stay[5]. Risk factors that have been associated with the development of candidemia include prior antimicrobial treatment, previous fungal colonization, requiring mechanical ventilation, central venous catheter or parenteral nutrition, surgery (especially abdominal), neutropenia, solid organ malignancy[6-8]. International guidelines, such as IDSA or ESCMID, recommend the use of echinocandins for critically ill patients, with no prior azole exposure, or with a main infection by non-*albicans Candida* species[9,10]. Echinocandins are preferred over fluconazole in patients who are hemodynamically unstable, had previous exposure to azoles, or infection of *C. glabrata*. Early initiation of the antifungal therapy and removal of contaminated catheters have been associated with best clinical outcomes[11-13]. Nevertheless, the early diagnosis of candidemia is a difficult task due to: there are not specific manifestations; candidemia is frequently detected late in the course of infection; and diagnostic procedures are non-specifics and their accuracy is still limited[14]. Some diagnostic tools, such as the *Candida* score[15-17] or Ostrosky-Zeichner prediction rule[18-19], have been created to stratify the risk of candidiasis and to identify those patients who may benefit from early antifungal treatment. In our knowledge, the number of studies evaluating the use of echinocandins, whether or not its indication meets international guidelines, in clinical practice is limited. The objective of the present study was to determine the use of echinocandins in a tertiary Spanish hospital in 10 years of clinical practice (2006-2015), and to evaluate its impact on prognosis.

METHODS

Study design. This retrospective study involved clinical data from adult nonneutropenic ill patients with suspicion of fungal invasion who started antifungal treatment with echinocandins (caspofungin, micafungin or anidulafungin) at the Clinic University Hospital of Valladolid between 2006 and 2015. This is a 700-bed tertiary centre that provides health care for an urban population of approximately 300,000 inhabitants. The study was approved by the Institutional Review Board and conducted in concordance with guidelines established by the Hospital's Ethic Committee, and the Declaration of Helsinki.

Definitions. Candidemia was defined as the presence for a *Candida* species in the bloodstream. Time to adequate overall therapy was measured from the day of the culture to the administration of the first effective antifungal (the organism being fully susceptible)[20]. Delay in the initiation of the antifungal therapy was defined as the time (days) between the identification of *Candida* in culture and the initiation of the antifungal therapy. In-hospital mortality was measured since the administration of the first dose of echinocandin.

Echinocandin indication. The indication of the use of echinocandins was performed according to the criteria of the physician responsible, under suspicion of fungal infection (empirical therapy), or because a *Candida* sp. was isolated from blood or any other location. Guidelines followed in our hospital are based on recommendations from the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and published data on relevant risk factors for candidemia in the intensive care unit (ICU), such as *Candida* score or Ostrosky-Zeichner prediction rule[15-19]. *Candida* colonization was screened by performing routine samples from tracheal aspirates, skin folds, pharynx, and urine. *Candida* score was calculated on presence (1 point) or absence (0 point) of the following variables: 1 × (total parenteral nutrition) + 1 × (surgery) + 1 × (multifocal *Candida* colonization) + 2 × (severe sepsis)[15-17]. Ostrosky-Zeichner prediction rule consisted in: "any systemic antibiotic (days 1–3) OR presence of a central venous catheter (days 1–3) and at least 2 of the following—total parenteral nutrition (days 1–3), any dialysis (days 1–3), any major surgery (days −7–0), pancreatitis (days −7–0), any use of steroids (days −7–3), or use of other immunosuppressive agents (days −7–0)"[18-19].

Study variable. The following data were obtained from clinical record of patients: age, sex, comorbidities, Charlson comorbidity index, pre-treatment surgery (within the last month), development of septic shock, pancreatitis, admissions in the ICU, length of hospitalization, scheduled surgery, antifungal treatment, time to adequate overall therapy, *Candida* colonization, and requirement of mechanic ventilation >48 h, parenteral nutrition, central venous catheter, or renal replacement therapy.

Statistical analysis. Categorical variables were expressed as absolute and relative (%) frequencies whereas continuous ones as the median and the standard deviation (SD). Comparisons between survival groups were performed by using the Chi-square test, for categorical variables, and the Student t-test or Mann-Whitney U-test, for continuous ones. A logistic forward stepwise regression analysis (Odd ratio, OR, and 95% confidence interval, 95% CI) was created to identify factors associated with survival among patients. Demographic and clinical variables, such as sex, age, Charlson comorbidity index, pancreatitis , requiring a surgery, septic shock, requiring parenteral nutrition, total stay in the hospital, *Candida* score, Ostrosky-Zeichner prediction rule, multifocal *Candida* colonization, were introduced in the regression analysis. Collinearity was evaluated among variables. The statistical significance was established for $P \leq 0.05$. All procedures were performed with SPSS 23.0 software.

RESULTS

The total number of patients admitted in our hospital

Table 1 **Socioeconomic and clinical characteristics of patients who received treatment with echinocandins regarding survival**

	Total (n=153)	Survivors (n=60)	Nonsurvivors (n=93)	P value
Age, mean years ± SD	66.1 ± 10.9	63 ± 11.9	68 ± 9.7	0.01
Sex male, n (%)	86 (56.2)	33 (55.0)	53 (57.0)	0.80
Main comorbidities, n (%)				
Solid organ cancer	52 (33.9)	20 (33.3)	32 (34.4)	0.89
Cardiac disease	41 (26.8)	12 (20.0)	29 (31.2)	0.12
Immunosuppression	38 (24.8)	15 (25.0)	23 (24.7)	0.97
Diabetes mellitus	36 (23.5)	14 (23.3)	22 (23.7)	0.96
Chronic renal failure	31 (20.2)	8 (13.3)	23 (24.7)	0.08
COPD	24 (15.7)	10 (16.7)	14 (15.1)	1.00
Liver disease	8 (5.2)	3 (5.0)	5 (5.4)	1.00
Charlson Index, mean ± SD	2.4 ± 1.6	2.24 ± 1.6	2.52 ± 1.6	0.312
Pre-treatment surgery, n (%)	96 (62.7)	38 (63.3)	58 (62.4)	0.90
Abdominal surgery	44 (28.7)	17 (28.3)	27 (29.0)	
Cardiac surgery	29 (18.9)	9 (15.0)	20 (21.5)	
Vascular surgery	29 (18.9)	3 (5.0)	4 (4.3)	
Urologic surgery	5 (3.3)	2 (3.3)	3 (3.2)	
ORL	4 (2.6)	4 (6.7)	0 (0.0)	
Others (NCR, TRA, CTO, GIN)	4 (2.6)	4 (6.7)	1 (1.1)	
More than one surgery	33 (21.6)	14 (23.3)	19 (20.4)	0.76
Previous antibiotic treatment, n (%)	153 (100.0)	60 (100.0)	93 (100.0)	1.00
β-lactam antibiotics	127 (83.9)	48 (80.0)	79 (84.9)	0.42
Quinolones	39 (25.5)	12 (20.0)	27 (29.0)	0.21
Glycopeptide antibiotics	19 (12.4)	11 (18.3)	8 (8.6)	0.07
Aminoglycosides	16 (10.5)	7 (11.7)	9 (9.7)	0.69
Severity of symptoms, n (%)				0.005
Sepsis	23 (15.0)	16 (26.7)	7 (7.5)	
Severe sepsis	56 (36.6)	20 (33.3)	36 (38.7)	
Septic shock	74 (48.3)	24 (40.0)	50 (53.8)	
Patients admitted in the ICU, n (%)	130 (85.0)	44 (73.3)	86 (92.5)	0.005
Clinical outcomes				
Prolonged mechanical ventilation, n (%)	110 (73.3)	33 (56.9)	77 (83.7)	0.001
Total stay at the hospital, mean days ± SD	54.0 ± 58.3	71.7 ± 80.8	42.6 ± 33.1	0.01
Total stay in the ICU, mean days ± SD	28.7 ± 22.9	28.6 ± 26.1	28.8 ± 21.1	0.96

SD, standard deviation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

between 2006 and 2015 was 257,525. During this study period, the number of patients treated with echinocandins was 209: 153 nonneutropenic adults, 37 neutropenic adults, and 19 children younger than 18 years. Socioeconomic and clinical characteristics of the non-neutropenic adult patients who received treatment with echinocandins regarding survival are shown in table 1. Briefly, 56.2% of patients were male, with a mean age of 66.1 ± 10.9 years. The cause of hospital admission was due to medical condition in 37.3% and to scheduled surgery (pre-treatment) in 62.7% of patients. Main scheduled

Table 2 **Clinical characteristics of patients and risk factors associated with candidemia regarding survival**

	Total (n=153)	Survivors (n=60)	Nonsurvivors (n=93)	P value
Requiring parenteral nutrition, n (%)	76 (49.7)	23 (38.3)	53 (57.0)	0.02
Requiring scheduled surgery, n (%)	96 (62.7)	38 (63.3)	58 (62.4)	0.74
Pancreatitis, n (%)	9 (5.9)	3 (5.0)	6 (6.5)	0.680
Previous antifungal treatment with fluconazole, n (%)	43 (28.1)	16 (26.7)	27 (29.0)	0.751
Culture-proven candidemia, n (%)	39 (25.5)	14 (23.3)	25 (26.9)	0.62
Multifocal Candida colonization, n (%)	55 (35.9)	23 (38.3)	32 (34.4)	0.56
Meeting Ostrosky-Zeichner prediction rule, n (%)	103 (67.3)	32 (54.2)	71 (79.8)	0.001
***Candida* Score ≥3,** n (%)	103 (67.3)	30 (51.7)	73 (79.3)	<0.001
Time to adequate overall therapy, n (%)	28 (18.3)	10 (16.7)	18 (19.4)	0.675
Antifungal treatment delay, mean days ± SD	9.3 ± 9.5	15.7 ± 11.7	5 ± 4.9	0.163

surgeries included: abdominal (28.7% of total). The mean value of Charlson comorbidity index was 2.4 ± 1.6. A total of 36.6% and 48.3% of patients experienced severe sepsis and septic shock, respectively, and 85% were admitted in the ICU. All patients received a previous antibiotic therapy, including mainly β-lactam antibiotics (83.0% of patients). The mean total stay at the hospital was 54.0 ± 58.3 days. In-hospital mortality after 7, 30 and 90 days was 13.7%, 24.8%, and 56.8%, respectively. Clinical characteristics of patients associated with candidemia and regarding survival are shown in table 2. Parenteral nutrition was required by 49.7% of patients. Candidemia was detected in 25.4% of total patients, in 23.3% of survivors and in 26.9% of nonsurvivors. Echinocandins time to adequate overall therapy for 18.3%. Multifocal *Candida* colonization was found in 38.3% of survivors and 34.4% of nonsurvivors, respectively. The percentage of patients who met Ostrosky-Zeichner prediction rule was lower in survivors (54.2%) than nonsurvivors (79.8%; P=0.001). Similarly, patients with *Candida* score ≥ 3 was lower in survivors (51.7%) than in nonsurvivors (79.3%; P<0.001). Clinical and demographic characteristics of patients with culture-proven candidemia regarding survival are shown in table 3. From these patients, the percentage of patients with septic shock was lower in survivors (35.7%) than nonsurvivors (96.0%; P<0.001). *Candida* score ≥ 3 was also lower in survivors (46.2%) than nonsurvivors (96.0%; P<0.001). At the time of starting treatment with echinocandins, *C. albicans* was isolated from 79.5% of patients, *C. parapsilosis* from 10.3%, *C. glabrata* from 7.7%, and *C. tropicalis* from 2.5%. The difference between survivors and nonsurvivors regarding *Candida* score ≥ 3, Ostrosky-Zeichner prediction rule, and multifocal colonization is shown in figure 1. From patients receiving echinocandin treatment, 98 did no show multifocal colonization, 50 had *Candida* score <2.5, and 49 did not meet Ostrosky-Zeichner prediction rule (figure 2). A total of 19 patients, did not show any of these 3 potential risk factors for candidemia. Independent factors associated with in-hospital mortality in patients receiving antifungal treatment with echinocandins and culture-proven candidemia were as follows: sex male (OR 2.70, 95% CI 1.14 – 6.39, P = 0.023), septic shock (OR 3.70, 95% CI 1.47 – 9.31, P = 0.006), Charlson comorbidity index (OR 0.73, 95% CI 0.54 – 0.97, P = 0.030), and total stay at the hospital (OR 1.01, 95% CI 1.00 – 1.02, P = 0.090; table 4).

DISCUSSION

The present study was aimed to evaluate the use of echinocandins in nonneutropenic adults in 10 years of clinical practice, and to determine its impact on prognosis. According to current international guidelines "Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever and should be based on clinical assessment of risk factors, surrogate markers for invasive candidiasis, and/or culture data from non-sterile sites"[9,10] however, criteria for starting the therapy in ICU patients are poorly defined[14]. A Spanish nationwide study of 2010, involving 984 patients with candidemia from 40 tertiary care hospitals, reported that only 5 (0.5%) were receiving echinocandins[4]. However, another recent study, aimed to compare the efficacy of fluconazole and echinocandins for the treatment of candidemia in clinical practice, showed that 37.3% (118 out of 316) of non-neutropenic patients received echinocandins as empiric antifungal therapy (if administered before susceptibility tests), and 41.1% (173 out of 421) as targeted therapy[21]. In our study, the antifungal treatment with echinocandins was administered to 153 patients (0.059% of total of admissions), and from them, 25.5% showed candidemia.

Candida score or Ostrosky-Zeichner predictive rule are useful diagnostic tools aimed to identify patients who may benefit from early antifungal treatment[15-19]. A prospective study of 2011 have demonstrated a linear association between increasing values of *Candida* score and rates of invasive can-

Table 3 **Clinical and demographic characteristics of patients with candidemia regarding survival**

	Total (n=39)	Survivors (n=14)	Nonsurvivors (n=25)	P value
Age, mean years ± SD	63 ± 11	59 ± 10	66 ± 10	0.055
Sex male, n (%)	13 (33.3)	3 (21.4)	10 (40.0)	0.304
Main comorbidities, n (%)				
Cardiac disease	5 (12.8)	0 (0.0)	5 (20.0)	0.139
Diabetes mellitus	8 (20.5)	2 (14.3)	6 (24.0)	0.686
Immunosuppression	7 (17.9)	4 (28.6)	3 (12.0)	0.225
Chronic renal failure	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (16.0)	0.277
Peripheral vascular disease	4 (10.3)	1 (7.1)	3 (12.0)	0.720
COPD	5 (12.8)	2 (14.3)	3 (12.0)	0.930
Solid organ cancer	8 (20.5)	3 (21.4)	5 (20.0)	0.430
Liver disease	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	0.390
AIDS	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	0.390
Charlson Index, mean ± SD	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 2	0.113
Pre-treatment surgery	24 (61.5)	8 (57.1)	16 (64.0)	0.673
Abdominal surgery	7 (17.9)	3 (21.4)	4 (16.0)	
Vascular surgery	3 (7.7)	1 (7.1)	2 (8.0)	
Urologic surgery	3 (7.7)	1 (7.1)	2 (8.0)	
Neurosurgery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Cardiac surgery	8 (20.5)	1 (7.1)	7 (28.0)	
Traumatology	2 (5.1)	1 (7.1)	1 (4.0)	
ORL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Others (NCR, TRA, CTO, GIN)	1 (2.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	
Septic shock, n (%)	29 (74.4)	5 (35.7)	24 (96.0)	<0.001
Requiring mechanic ventilation >48h, n (%)	28 (73.7)	7 (53.8)	21 (84.0)	0.062
Central venous catheter, n (%)	36 (94.7)	11 (84.6)	25 (100.0)	0.111
Renal replacement therapy, n (%)	9 (23.7)	0 (0.0)	9 (36.0)	0.016
Pancreatitis, n (%)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1.000
Requiring parenteral nutrition, n (%)	20 (52.6)	5 (38.5)	15 (60.0)	0.207
***Candida* Score,** n (%)				0.007
0	9 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	4 (10.5)	4 (30.8)	0 (0.0)	
2	3 (7.9)	2 (15.4)	1 (4.0)	
3	11 (28.9)	3 (23.1)	8 (32.0)	
4	10 (26.3)	1 (7.7)	9 (36.0)	
5	9 (23.7)	2 (15.4)	7 (28.0)	
Stay in the UCI ≥ 4 days, n (%)	31 (79.5)	9 (64.3)	22 (88.0)	0.109
Total stay at the hospital, mean days ± SD	72.1 ± 90.6	103.8 ± 137.7	54.3 ± 42.4	0.298
***Candida* species,** n (%)				
C. albicans	31 (79.5)	12 (85.8)	19 (76.0)	
C. parapsilosis	4 (10.3)	1 (7.1)	3 (12.0)	
C. glabrata	3 (7.7)	1 (7.1)	2 (8.0)	
C. tropicalis	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	
C. krusei, C. lusitaniae, C. famata, C. guillliermondii	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

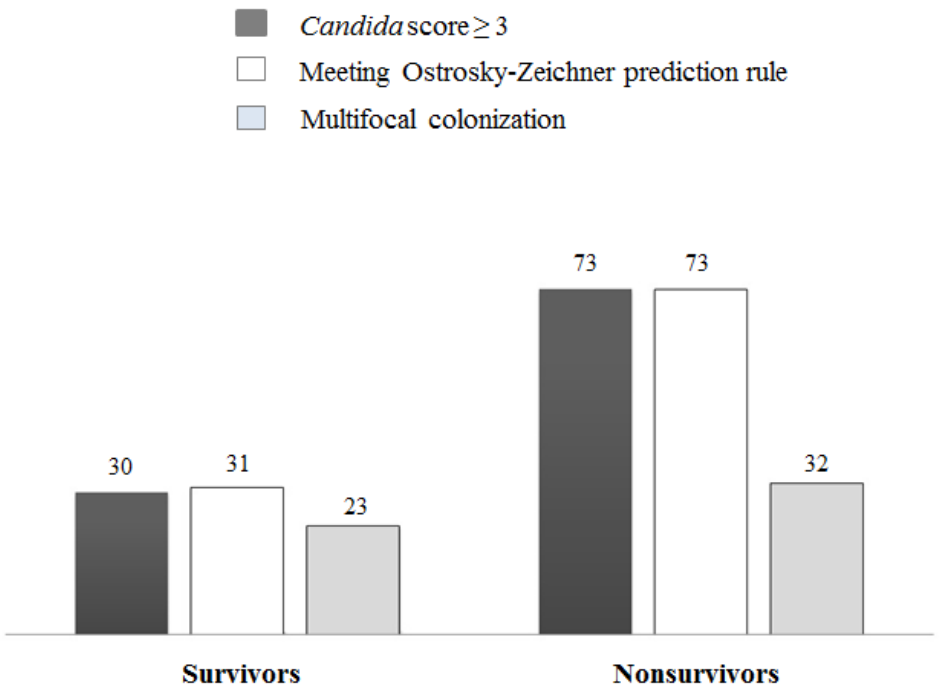


Figure 1 Difference between number of survivors and nonsurvivors regarding risk factors, such as *Candida* score ≥ 3, Ostrosky-Zeichner prediction rule, and multifocal colonization

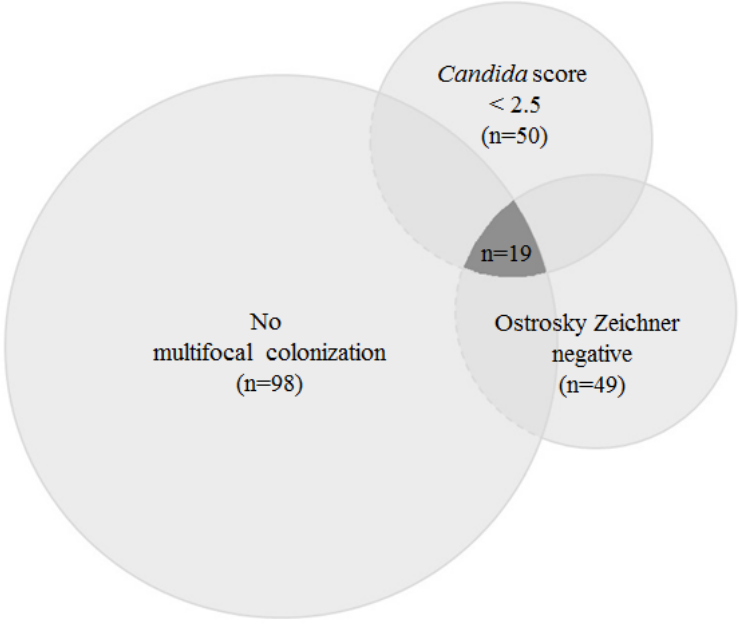


Figure 2 Representation of the number of patients who did not meet some risk factors associated with the development of candidemia (*Candida* score <3, multifocal colonization, or Ostrosky-Zeichner predictive rule). The number of individuals who did not meet any of the three risk factors is indicated in dark grey.

Table 4 Multivariate analysis for the identification of risk factors associated with in-hospital mortality in patients with candidemia

	Odds ratio	95% CI	P value
Sex male	2.70	1.14 – 6.39	0.023
Septic shock	3.70	1.47 – 9.31	0.006
Charlson comorbidity index	0.73	0.54 – 0.97	0.030
Total stay at the hospital	1.01	1.00 – 1.02	0.090

didiasis; with no invasive candidiasis occurring with a *Candida* score ≤ 3[17]. In our study, 103 patients (68.7% of total) who received treatment with echinocandins had *Candida* score ≥ 3. Moreover, multifocal colonization was found in 35.9% of patients, and Ostrosky-Zeichner predictive rule was met by 67.3% of patients. However, 8 patients (5.2% of total) showed a *Candida* score of 0, and a total of 19 patients (12.5%) showed none of the risk factors associated with the development of candidemia, i.e *Candida* score <3, multifocal colonization or Ostrosky-Zeichner predictive rule. These observations demonstrate that physicians, despite knowing the importance and usefulness of *Candida* score or other risk factors, initiate the empirical antifungal treatment in critically ill patients on the base of individual experiences, under a scenario of poor clinical evolution, and with the aim of avoiding fatal outcomes.

Despite the increase of *non-albicans* species in last decades[22,23], in Spain *C. albicans* are the most isolated fungi from patients with candidemia (reported between 44% and 51% of cases), followed by *C. parapsilosis* (between 20.7% and 24.5%), *C. glabrata* (8.0–13.6%), *C. tropicalis* (7,6–10.8%), and *C. krusei* (1,9–5.0%)[3,4,24]. In our study, the distribution of *Candida* species was in concordance with literature; *C. albicans* in 79.5% of patients, *C. parapsilosis* in 10.3%, *C. glabrata* in 7.7%, and *C. tropicalis* in 2.5%. It is interesting to note that *C. krusei* was isolated in none of patients.

Candidemia is frequently detected late in the course of the infection[14]. Delaying the empiric antifungal treatment until positive blood culture has been also identified as a potential factor associated with in-hospital mortality[11,12]. However, the need for starting the antifungal treatment as earliest as possible has been intrinsically accompanied with the possibility of administering the treatment to patients who finally did not require it. Although still limited, there are studies that report the inappropriate use of antifungal treatment under this scenario. In a study of 2007, 32% of patients received antifungal therapy between the time of culture draw and reporting the positive culture, and in 26% of patients the treatment was adequate[20]. Patients who received an adequate treatment had a significant decrease in mortality. Indeed, the use of adequate empirical therapy was identified as an independent factor associated with a decreased risk for death. In another retrospective study of 2010, the inappropriate use of antifungal therapy was reported in 88.9% of patients, defined as the delay of the antifungal treatment in more than 24 hours from candidemia onset (95.0% of patients) or inadequate dose (26.3%)[25]. Authors also found that hospital mortality was greater among patients with an adequate antifungal treatment. In a prospective study of 2014 in a teaching medical ICU, 51 patients received an echinocandin based on their decision rule, and from them, candidemia was subsequently diagnosed in 9[26]. Mortality in patients receiving empirical and definitive antifungal treatment was similar (64.1% versus 75.0%, respectively). In concordance with previous studies, the treatment with echinocandins in our study was adequate in a reduced proportion of patients. In our study, from 153 patients receiving echinocandins, candidemia was identified in 39 patients (25.5%). In 28 patients (18.3%) the empiric treatment was adequate, and it was delayed in 11 (7.2%). In-hospital mortality after 7, 30 and 90 days was 13.7%, 24.8%, and 56.8%, respectively. Sex male, septic shock, Charlson comorbidity index, and total stay at the hospital were identified as risk factors associated with in-hospital mortality in patients with candidemia receiving echinocandins. Adequacy of the treatment was not associated with a reduced mortality risk. One possible explanation may derive from the delay in the initiation of the antifungal treatment (9.3 ± 9.5 days).

Finally, the use of echinocandins has increased dramatically in last decade, despite being expensive. The cost of the treatment of candidemia or invasive candidiasis with echinocandins is approximately €6,000[27]. In our study, a total of 114 patients (74.5%) receiving echinocandin treatment had no fungal infection. Therefore, assuming the huge associated cost, a total of €684,000 could be saved. Taking this information into account, it seems crucial to design better diagnostic and treatment guidelines and to identify more accurate tools (apart from *Candida* score, Ostrosky-Zeichner, or multifocal colonization) for predicting fungal infection, ,although biomarkers as galactomann or 1-3-β-d-glucan and PCR fungal identification have improved this field in the last years.

Two of the most important limitations of the study were its retrospective nature, analysing only the information that we could collect, and that data from patients came from one tertiary hospital. Furthermore, the number of patients was reduced for evaluating the risk factors associated with in-hospital mortality. Although we agree that a higher number of centres and patients would improve the strength of the results, we believe that our data may be cautiously used to report the incidence of candidemia and its treatment in clinical practice.

In conclusion, the use of echinocandins in 10 years of clinical practice in our tertiary hospital has been performed according to international guidelines; however, candidemia was only diagnosed thereafter in only 25.5% of cases. Furthermore, according to our results, the adequate use of echinocandins seems not to be associated with reduced mortality rates. Further studies, involving a large cohort of patients and more hospitals, are required to corroborate these results.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors would like to express thankfulness to the nurses from our ICU. Authors would also like to thank to Pablo Viv-

anco (PhD, Meisys) for helping in the elaboration of the manuscript. We would also like to thank the Instituto de Salud Carlos III, and Health Management at the Healthcare Regional Ministry of Junta de Castilla y León.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the Institutional Review Board and conducted in concordance with guidelines established by the Hospital's Ethic Committee, and the Declaration of Helsinki.

REFERENCES

1. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit Care Med 2011; 39(4):665–70.
2. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol 2011; 49(9):3300–8.
3. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al . Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43(4):1829–35.
4. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. J Clin Microbiol 2010; 48(11): 4200–6.
5. Guglaudsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37(9):1172–7.
6. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al . Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. Crit Care Med 2008; 36(7):2034–9.
7. Berdal JE, Haagensen R, Ranheim T, Bjørnholt JV. Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a Norwegian secondary hospital. PLoS One 2014; 9(7):e103916.
8. Yapar N . Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag 2014; 10:95–105.
9. 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–e50.
10. 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(7):19–37.
11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2012; 49(9):3640–5.
12. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al . Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006; 43(1):25–31.
13. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3):707–14.
14. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al . Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. Intensive Care Med 2009; 35(1):55–62.
15. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F et al. A bedside scoring system (*Candida* score) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006; 34(3):730–7.
16. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al . Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med 2009; 37(5):1624–33.
17. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al . Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Intensive Care 2011; 1(1):50.
18. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al . Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26(4):271–86.
19. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al . Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses 2009; 54(1):46–51.
20. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. J Antimicrob Chemother 2007; 60(3):613–8.
21. López-Cortés LE, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Garnacho-Montero J, Padilla B, Puig-Asensio M et al . Empirical and targeted therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort. Clin Microbiol Infect 2016; 22(8):733.e1–e8.
22. Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. Diag Microbiol Infect Dis 1999; 35(1):19–25.
23. Guinea J .Global trends in the distribution of *Candida* species caus-

ing candidemia. Clin Microbiol Infect 2014; 20(6):5–10.

24. Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(3):1529-37.

25. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al . Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2010; 10:150.

26. Bruyère R, Quenot JP, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al . Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. BMC Infect Dis 2014; 14:385.

27. Grau S, Pozo JC, Romá E, Salavert M, Barrueta JA, Peral C, et al. Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. Clinicoecon Outcomes Res 2015; 7:527–35.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Juan González-Del Castillo[1,2]
Juan Teja-Marina[3]
Francisco Javier Candel[2,4]
José Barberán[5]
Álvaro Moreno-Cuervo[1]
Flavia Chiarella[4]
Laura López-González[4]
Primitivo Ramos-Cordero[6]
Francisco Javier Martín-Sánchez[1,2]

BAHNG score: predictive model for detection of subjects with the oropharynx colonized by uncommon microorganisms

[1]Emergency Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
[2]Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain.
[3]Gran Residencia, Madrid, Spain.
[4]Department of Clinical Microbiology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
[5]Internal Medicine Department, Hospital Universitario MontePrincipe, Madrid, Spain.
[6]Regional Healthcare Medical Coordinator of Social Affairs, Madrid, Spain.

ABSTRACT

Objective. Pneumonia is most frequently produced by the microaspiration of flora that colonizes the oropharynx. Etiological diagnosis of pneumonia is infrequent in clinical practise and empirical treatment should be prescribed. The aims of the present study were to determine the factors associated with oropharynx colonization by uncommon microorganisms (UM) and to develop a predictive model.

Methods. A cross-sectional study that included all patients living in one long-term care facilities was developed. Demographic, comorbidities, basal functional status and clinical data were collected. To determinate the oropharyngeal colonization, a single sample of pharynx was obtained for each subject using a cotton swab.

Results. A total of 221 subjects were included, mean age 86.27 (SD 8.05) years and 157 (71%) were female. In 32 (14.5%) subjects UM flora was isolated, Gram-negative bacilli in 16 (7.2%) residents, and *Staphylococcus aureus* in 16 (7.2%). The predictive model included the presence of hypertension, neuromuscular disease, Barthel < 90 and use of PEG. The BAHNG score (**BA**rthel, **H**ypertension, **N**euromuscular, **G**astrostomy), showed an area under the curve of 0.731 (CI 95% 0.643-0.820; p<0.001). We have classified patients according to this score in low (0-2 points), intermediate (3-5 points) and high risk (≥ 6). The probability of UM colonization in the oropharyngeal based on this classification is 4.1%, 15.8% and 57.1% for low, intermediate and high risk, respectively.

Conclusion. The BAHNG score could help in the identifications of elderly patients with high risk of colonization by UM. In case of pneumonia the evaluation of the subject through this score could help in the initial decisions concerning antibiotic treatment.

Correspondence:
Juan González del Castillo
Emergency Department. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Telephone: (34) 91.330.37.50
Fax number: (34) 91.330.35.69
Email: jgonzalezcast@gmail.com

Escala BAHNG: modelo predictivo para la detección de sujetos colonizados en la orofaringe por microorganismos menos habituales

Objetivo. La neumonía se produce, con mayor frecuencia, por la microaspiración de la flora que coloniza la orofaringe. Su diagnóstico etiológico es infrecuente en la práctica clínica, prescribiéndose el tratamiento empíricamente. El objetivo del presente estudio fue determinar los factores asociados con la colonización de la orofaringe por microorganismos menos habituales y desarrollar un modelo predictivo.

Métodos. Se realizó un estudio transversal que incluyó a todos los pacientes ingresados en una residencia de larga estancia. Se recogieron datos demográficos, comorbilidades, estado funcional basal y datos clínicos. Para determinar la colonización orofaríngea, se obtuvo una muestra única de la faringe para cada sujeto con un hisopo de algodón.

Resultados. Se incluyeron un total de 221 sujetos, con una edad media de 86,27 (DE 8,05) años y 157 (71%) fueron mujeres. En 32 (14,5%) sujetos se aisló flora menos habitual: bacilos gramnegativos en 16 (7,2%) residentes y *Staphylococcus aureus* en 16 (7,2%). El modelo predictivo incluyó la presencia de hipertensión, enfermedad neuromuscular, Barthel <90 y tener gastrostomía endoscópica percutánea. La escala BAHNG (**BA**rthel, **H**ipertensión, **N**euromuscular, **G**astrostomía) mostró un área bajo la curva de 0,731 (IC 95% 0,643-0,820; p <0,001). Se clasificó a los pacientes según la puntuación en bajo (0-2 puntos), intermedio (3-5 puntos) y alto riesgo (≥ 6). La probabilidad de colonización de la orofaringe por microorganismos menos habituales según esta clasificación fue del 4,1%, 15,8% y 57,1% para el riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

Conclusión. La escala BAHNG podría ayudar en la iden-

tificación de pacientes ancianos con alto riesgo de colonización de la orofaringe por microorganismos menos habituales. En caso de neumonía, la evaluación del sujeto a través de esta escala podría ayudar en las decisiones iniciales sobre el tratamiento antibiótico a instaurar.

INTRODUCTION

Pneumonia is most frequently produced by the microaspiration of flora that colonizes the oropharynx. Colonization of the oropharynx may favour pneumonia due to unusual microorganisms (UM) through microaspiration[1-5]. This is more common in older adults compared to younger patients, occurring in up to half of older patients hospitalized for pneumonia[2,3]. The incidence of community-acquired pneumonia increases with age, reaching 25 to 35 cases per 1000 inhabitants/year in the population over the age of 65 years. This disease is associated with an elevated morbi-mortality and it is a frequent cause of emergency care and hospital admission[6-9].

Multiple factors have been described as cause of bacterial colonization, such as age, comorbidity, basal functional status, antimicrobial use, presence of devices, indwelling devices and prior contact with health centres or long-term care facilities[10-14]. One of the major risk factors for developing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection is to be colonised by this microorganism. This situation increases the risk of severity infections and mortality[13-17]. Long-term care facilities has been describe as an important risk factor for infection by UM, although in the last years this concept has been reviewed due to the different types of care received by people living in there[18,19].

Finally, etiological diagnosis of pneumonia is infrequent in clinical practise and empirical treatment should be prescribed based on the clinical profiles of the patients and the risk factors for infections by UM. Therefore, it is important to identify which patients may have infection by UM to avoid undertreatment or an excessive use of wide broad-spectrum antimicrobials.

Taking the above into account, the aims of the present study were as follows: (a) to determine the factors associated with oropharynx colonization by UM among subjects residing in a long-term care facilities; (b) and to develop a predictive model in these patients.

METHODS

Study design. A cross-sectional study that included all patients living in the "Gran Residencia" was performed during August 2015. During a single day for each patient, we collected an oropharyngeal sample for culture and the information about the variables included in the study. The staff of the "Residencia Gran Madrid" was responsible for the data and sample collection. These staffs were blinded for the culture results. The staffs of the microbiology laboratory were blinded for the patient's data. The study was approved by the Ethical Committee of the Clínico San Carlos Hospital and all the patients or tutors consented to participate in the study.

Patient selection. We included all patients admitted in the "Gran Residencia" in which the consent was obtained.

Study setting. "Gran Residencia" is a long-term care facilities with 360 residents and belongs to the Community of Madrid. People living in it have different health-care requirements. Both nurse and medical personnel works in it. There is no radiologic or analytical test *in situ* available for diagnosis. The medication is usually administered orally and only exceptionally intravenously.

Definition and collection of variables. Demographic data (age and gender), comorbidities (Charlson comorbidity index), basal functional status (Barthel index) and clinical data (medications, vaccination status, existence of dysphagia, percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement (PEG) and number of antibiotics treatments, hospital admissions and visits to the Emergency Department during the previous 12 moths) were registered in the moment that the oropharyngeal sample was collected. Severe comorbidity was determined as a Charlson's Comorbidity index of 3 or more points[20]. The variables were registered in an electronic data collection notebook. The primary outcome was the isolation of a microorganism that does not belong to the usual oropharyngeal flora (alpha-haemolytic *Streptococcus viridans* and *Neisseria* spp).

Microbiology assessments. To determinate the oropharyngeal colonization, a single sample of pharynx was obtained for each subject using a cotton swab that subsequently was introduced into a Stuart transport medium. Swabs were cultured in standart media (COS and PVX, BioMerieux®, Marcy-l´Étoile, France). We identified *Staphylococcus aureus* using mass spectrometry MALDI-TOF (MALDI Biotyper, Bruker Co, Billerica, Massachusetts, USA). MICs were determined using

Table 1 Microorganism isolated in the residents.

Gram-negative	**16**	**7,2**
Enterobacter cloacae	1	0,5
Escherichia coli	1	0,5
Klebsiella azaenae	1	0,5
Klebsiella pneumonia	5	2,3
Morganella morganii	1	0,5
Proteus mirabilis	2	0,9
Proteus vulgaris	1	0,5
Providencia stuartii	1	0,5
Pseudomonas aeruginosa	1	0,5
Raoultella ornithinolytica	1	0,5
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,5
Gram-positive	**16**	**7,2**
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	6	2,7
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	10	4,5
Usual oropharyngeal flora[a]	189	85,6

[a]**Usual oropharyngeal flora: alpha-haemolytic *Streptococcus viridans* and *Neisseria* spp.**

Table 2 **Characteristics of the subjects included in the study based on the isolation or not of common microorganism in the oropharynges [n(%)].**

	All Patients (n=221)	Common Flora (n=189)	Uncommon Flora (n=32)	P Value
Demographic variables				
Age (years) (mean (SD))	86.27 (8.05)	85,95 (8.31)	88,16 (6.09)	0.223
Female (n(%))	157 (71)	135 (71.4)	22 (68.8)	0.757
Medical history				
Hypertension	171 (77.4)	141 (74.6)	30 (93.8)	0.017
Diabetes without end-organ damage	32.1	64 (33.9)	7 (21.9)	0.179
Diabetes with end-organ damage	33 (15)	30 (16)	3 (9.4)	0.335
Moderate or severe renal disease	45 (20.4)	38 (20.1)	7 (21.9)	0.818
Myocardial infarction	19 (8.6)	15 (7.9)	4 (12.5)	0.394
Congestive heart failure	59 (26.7)	49 (25.9)	10 (31.2)	0.529
Peripheral disease	45 (20.4)	40 (21.2)	5 (15.6)	0.472
Cerebrovascular disease	62 (28.1)	51 (27.0)	11 (34.4)	0.389
Hemiplegia	20 (9)	18 (9.5)	2 (6.2)	0.551
Connective tissue disease	2 (0.9)	2 (1.1)	0 (0)	0.559
Dementia	95 (43.0)	80 (42.3)	15 (46.9)	0.631
Chronic pulmonary disease	41 (18.6)	35 (18.5)	6 (18.8)	0.975
Moderate or severe liver disease	14 (6.3)	11 (5.8)	3 (9.4)	0.445
Mild liver disease	12 (5.4)	9 (4.8)	3 (9.4)	0.287
Peptic ulcer disease	20 (9)	17 (9)	3 (9.4)	0.945
Oesophageal disease	101 (45.7)	85 (45)	16 (50)	0.598
Leukaemia	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0.680
Lymphoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Tumour without metastasis	28 (12.7)	24 (12.7)	4 (12.5)	0.975
Metastatic solid tumour	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AIDS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Neuromuscular disease	4 (1.8)	2 (1.1)	2 (6.2)	0.042
Flu vaccination	167 (75.6)	140 (74.1)	27 (84.4)	0.210
Pneumococcal vaccine	49 (22.2)	44 (23.3)	5 (15.6)	0.335
Visit to Emergency Department	7 (3.2)	7 (3.7)	0 (0)	0.274
PEG	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (6.5)	0.009
Previous antibiotics (≥ 3 cycles)	18 (8.1)	17 (9)	1 (3.1)	0.262
Previous admission to hospital	64 (29.5)	53 (28.3)	11 (26.7)	0.353
Treatment				
ACEi	53 (24.3)	44 (23.7)	9 (28.1)	0.586
Omeprazole	144 (66.1)	122 (65.6)	22 (68.8)	0.727
Use > 3 different types of medicine a day	210 (95)	178 (94.2)	32 (100)	0.162
Severe comorbidity	105 (47.5)	92 (48.7)	13 (40.6)	0.399
Barthel < 90	143 (64.7)	117 (61.9)	26 (81.2)	0.034

PEG: percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement; ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitors

Table 3 Independent variables associated to patient's colonization by uncommon microorganism.

	Odd Ratio	95%CI		P value
Hypertension	5.012	1.055	23.803	0.043
Neuromuscular disease	20.554	2.242	188.400	0.007
PEG	8.394	0.695	101.340	0.094
Barthel < 90	3.240	1.128	9.304	0.029

CI: confidence interval; PEG: percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement

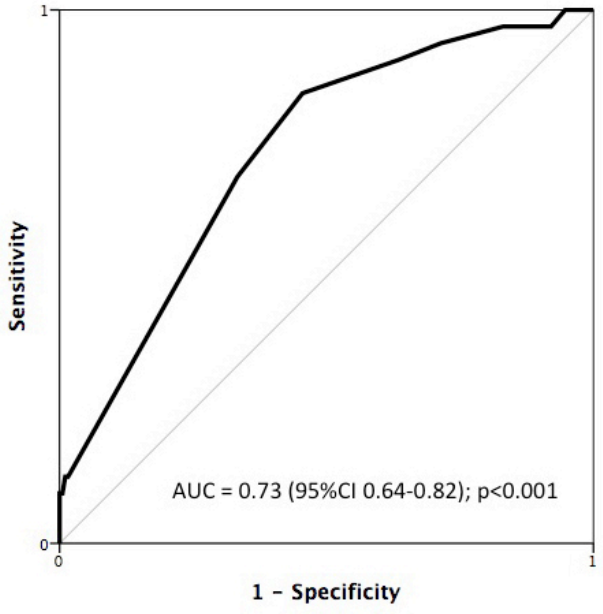


Figure 1 ROC curve and area under curve (AUC) of BAHNG score to predict the isolation of uncommon microorganism.

authomatic dilution methods (WIDER system, Francisco Soria Melguizo SA, Madrid, Spain) and E-test technique (Ab Biodisk Solna, Sweden), and interpreted following CLSI Standards.

Statistical analysis. The quantitative variables are expressed as mean and standard deviation and the qualitative variables are expressed as absolute values and percentages. The Chi-square or the Fisher exact tests were used if more than 25% of the expected frequencies were less than 5 for the qualitative variables, and the Student's t test was used to analyse the quantitative variables. Logistic regression was used to evaluate the probability of isolation of an uncommon microorganism, including the variables that in the univariate analysis obtained p <0.20. The selection of the multivariable model was based on the statistical significance. The goodness of fit was assessed with the Hosmer-Lemeshow and discrimination with the analysis of the curve of the receiver operating characteristic (ROC). A prediction rule was developed for the isolation of uncommon microorganism, generated from logistic regression model, using a scoring method based on the regression coefficient. The overall risk of isolation of uncommon microorganism was calculated by adding the scores for each component.

ROC curves were constructed for the adjusted model. The area under the curve (AUC) and their confidence intervals at 95 % (CI 95%) were shown, as well as the odds ratios and CI 95%. In all the tests of significance, the null hypothesis was rejected with an α error less than 0.05. The statistical analyses were performed using the statistical package SPSS 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

The number of subjects finally included was 221, since it could

Table 4 BAHNG score for the isolation of uncommon microorganism.

	Value of each item
Neuromuscular disease	6
PEG	4
Hypertension	3
Barthel < 90	2

It must be added the points assigned to each variable to obtain a total score (0-16 points)

Low risk: 0-2 points; Intermediate risk: 3-5 points; High risk: ≥6 points.

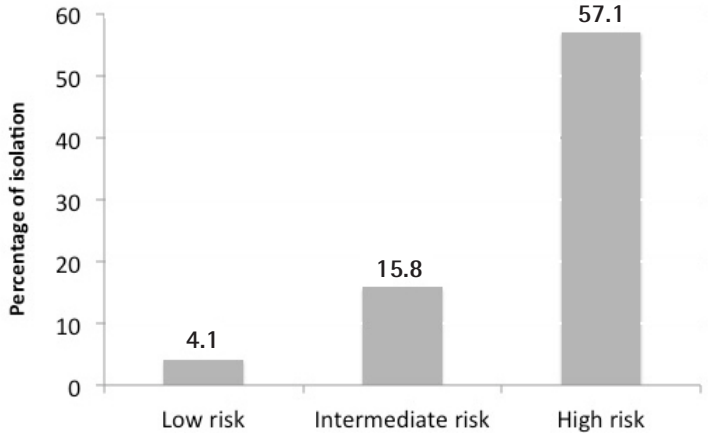


Figure 2 Probability of isolation of uncommon microorganism based on the BAHNG score.

Low risk: 0-2 points; Intermediate risk: 3-5 points; High risk: ≥6 points.

not be obtained the consent for the remaining residents (139). The mean age was 86.27 (SD 8.05) years and 157 (71%) were female. In 32 (14.4%) subjects, uncommon oropharyngeal flora was isolated. These results (table 1) showed Gram-negative bacilli in 16 (7.2%) residents, *S. aureus* in 16 (7.2%) and MRSA in 10 (4.5%).

Table 2 shows the characteristics of the patients and the univariate analyses based on the isolation or not of UM. There were no statistical differences in relation to Charlson index, numbers of treatments taken, previous antibiotics cycles ≥ 3 or admission to hospitals.

Table 3 shows the results of the multivariate analyses. The final model included the presence of hypertension, neuromuscular disease, Barthel < 90 and use of PEG. This new model, the BAHNG score (**BA**rthel, **H**ypertension, **N**euromuscular, **G**astrostomy), showed an AUC of 0.731 (CI 95% 0.643-0.820; p<0.001) to predict the isolation of UM in the oropharyngeal (figure 1). Table 4 describes the score of each item for calculating the total result of the BAHNG score. We have classified patients according to this score in low (0-2 points), intermediate (3-5 points) and high risk (≥ 6). The probability of unusual pathogens colonization in the oropharyngeal based on this classification is 4.1%, 15.8% and 57.1% for low, intermediate and high risk, respectively (figure 2).

DISCUSSION

The present study has developed a risk score for uncommon oropharyngeal colonization in subjects living in long-term care facilities. The BAHNG score shows a good discriminatory capacity and allows the identification of elderly patients with a high risk of colonization by not usual microorganism. This score classifies subject in 3 risk groups, depending of the achieve points: 4.1% for score of 0-2 points, 15.8% for 3-5 points, and 57.1% for more than 5 points.

There are lots of articles describing different risk factors for colonization[10,12-15,21]. Most of these published articles are limited to describe the associated risk factors, without providing a risk assessment based on the number and weight of the criteria that the patient can meet. The main advantage of the present study is giving a tool to classify this risk, which could

facilities the initial clinical decisions. The clinical relevance of the BAHNG score is due to the following facts. First, pneumonia is most frequently produced by the microaspiration of flora that colonizes the oropharynx[2]. Second, in most cases treatment must be empiric due to the absence of etiologic diagnosis, despite the microbiological diagnosis includes the performance of blood cultures, staining and culture of respiratory samples and the detection of bacterial antigens[22]. Finally, in elderly patients with functional impairment is more difficult to obtain an evaluable sputum sample[23].

The BAHNG score include 4 variables: functional status (using Barthel), hypertension, neuromuscular disease and PEG. The functional situation has been associated with a greater speed of colonization by MRSA and Gram-negative bacteria[21]. Basal functional status has even been described as main determining factor to be colonized by Gram-negative bacilli[24]. Chronic neurological diseases[5,13,25] and PEG[26] also have been previously described as a risk factor for Gram-negative bacilli and *S. aureus* colonization. In own knowledge, hypertension has not been previously described as a risk factor for colonization. However, evidence suggests that low-grade inflammation plays a key role in the pathogenesis of hypertension and colonization can be a mechanism leading to the activation of non-acute inflammation[27]. Moreover, it has been reported that cardiovascular disease and hypertension may increase the risk of infection[11,28].

On the other hand, severe comorbidity, previous antibiotics therapy or hospitalization, are variables previously related to colonization[29], but in our study does not reach statistically significant in the univariate analysis. However, unlike our study, the aim of these studies was found risk factors for multidrug-resistance microorganism, especially MRSA. Moreover, the value of these risk factors are especially important if these circumstances occur in the last month or in the last 3 months, while we have assessed the situation for 12 months.

The present study has certain limitations. There may be a selection bias because an important number of residents did not consent to participate in the study. Besides, further studies are needed to carry out an external validation of the score or an intervention study in order to demonstrate the potential benefits in making decisions guided by the BAHNG score

Despite this, we can conclude that the BAHNG score could help in the identifications of elderly patients with high risk of colonization by uncommon microorganism. In case of pneumonia the evaluation of the subject through this score could help in the initial decisions concerning antibiotic treatment.

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare

FUNDING

None to declare

REFERENCES

1.- Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1659-65.

2.- Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clave P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. Age Ageing. 2010;39:39-45.

3.- Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishina N, Sekizawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:251-3.

4.- van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. J Am Med Dir Assoc. 2011;12:344-54.

5.- Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. Am J Med. 2013;126:995-1001.

6.- Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. J Infect. 2010;61:364-71.

7.- Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:33-47.

8.- Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J. Sepsis in the elderly: Are hospital emergency departments prepared?. Emergencias. 2015;27:73-4.

9.- Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: the INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). Emergencias. 2013;25:368-78.

10.- Brugnaro P, Fedeli U, Pellizzer G, Buonfrate D, Rassu M, Boldrin C, et al. Clustering and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in two Italian long-term care facilities. Infection. 2009;37:216-21.

11.- Cardoso T, Ribeiro O, Aragao IC, Costa-Pereira A, Sarmento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. BMC infectious diseases. 2012;12:375.

12.- Del Rosario-Quintana C, Tosco-Nunez T, Lorenzo L, Martin-Sanchez AM, Molina-Cabrillana J. Prevalence and risk factors of multi-drug resistant organism colonization among long-term care facilities in Gran Canaria (Spain). Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015;50(5):232-6.

13.- Garcia-Garcia JA, Santos-Morano J, Castro C, Bayoll-Serradilla E, Martin-Ponce ML, Vergara-Lopez S, et al. Prevalence and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among residents living in long-term care facilities in southern Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):405-10.

14.- Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Dominguez MA, Perez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. Clin Microbiol Infect. 2008;14:867-72.

15.- Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. Clin Infect Dis. 2008;47:176-81.

16.- Monclús Cols E, Capdevila Reniu A, Roedberg Ramos D, Pujol Fontrodona G, Ortega Romero M. Management of severe sepsis and septic shock in a tertiary care urban hospital emergency department: opportunities for improvement. Emergencias. 2016;28:229-34.

17.- Gómez-Alonso B, Rodríguez-Álvarez C, Castro Hernández B, Arias Rodríguez A, Aguirre-Jaime A, Lecuona Fernández M. Hospital emergency health service care as a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in residents of long-term care facilities. Emergencias. 2016;28:381-6.

18.- Torres A, Menendez R. Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in community-acquired pneumonia: the reality after a decade of uncertainty? Eur Respir J. 2010;35:473-4.

19.- Gonzalez-Castillo J, Martin-Sanchez FJ, Llinares P, Menendez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. Rev Esp Quimioter. 2014;27:69-86.

20.- Oltean S, Tatulescu D, Bondor C, Slavcovici A, Cismaru C, Lupse M, et al. Charlson's weighted index of comorbidities is useful in assessing the risk of death in septic patients. J Crit Care. 2012;27:370-5.

21.- Fisch J, Lansing B, Wang L, Symons K, Cherian K, McNamara S, et al. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. J Clin Microbiol. 2012;50:1698-703.

22.- Monclús Cols E, Nicolás Ocejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Difficulties with the prescription and administration of antibiotics in routine hospital emergency department care: a survey study. Emergencias. 2015;27:50-4.

23.- Almela Quilis A, Millán Soria J, Sorando Serra R, Cano Cano MJ, Llorens Soriano P, Beltrán Sánchez A. Consensus-based recommendations and proposals for improving the management of elderly emergency patients with suspected infection in the Spanish autonomous community of Valencia: the PIPA project. Emergencias. 2015;27:87-94.

24.- El-Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1650-4.

25.- Palmer LB, Albulak K, Fields S, Filkin AM, Simon S, Smaldone GC. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:464-8.

26.- Faias S, Cravo M, Claro I, Lage P, Nobre-Leitao C. High rate of percutaneous endoscopic gastrostomy site infections due to oropharyngeal colonization. Dig Dis Sci. 2006;51:2384-8.

27.- Mangin M. Hypertension and inflammation: the infection connection. JASH. 2014;8:e7.

28.- Londoño Restrepo J MOI, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. Infectio. 2016;20(2):77-83.

29.- Ruiz-Ruiz FJ, Ferreras-Amez JM. Management of severe sepsis and septic shock in a tertiary care urban hospital emergency department: opportunities for improvement. Emergencias. 2016;28:424-5.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Mercedes Manzano-García[1]
Aguas Robustillo-Cortés[2]
Carmen Victoria Almeida-González[3]
Ramón Morillo-Verdugo[4]

Evolución del índice de complejidad de la terapia antirretroviral en paciente VIH en una cohorte de práctica clínica real

[1]Hospital Universitario de Valme. Área Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

RESUMEN

Introducción. La infección por VIH ha supuesto uno de los mayores éxitos en el mundo sanitario, principalmente por la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR). La complejidad de este tipo de tratamiento ha sido uno de los factores decisivos en el seguimiento de estos pacientes.

Material y métodos. Estudio observacional analítico, unicéntrico, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de VIH que recibieron TAR en seguimiento por la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas durante el año 2015. Se observó la evolución del índice de complejidad (IC) del TAR a lo largo del tiempo y la relación de este con la adherencia al TAR y al tratamiento concomitante.

Resultados. Se incluyeron un total de 619 pacientes en el estudio con una edad media de 47,03±10,18 años. Existió una reducción en el IC a lo largo de los años, produciéndose un descenso significativo en el año 2013 y en el 2015. Los resultados obtenidos tras el análisis de las variables secundarias mostraron una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC de este. Los pacientes adherentes presentaron un IC más bajo (3,5) que los pacientes no adherentes (4,25) (p=0,003).

Conclusiones. La complejidad del TAR va reduciéndose debido principalmente a las nuevas estrategias de tratamiento y a la aparición cada vez mayor de coformulaciones farmacéuticas. Una reducción en la complejidad del TAR supone una mejor adherencia a este.

Palabras claves: VIH, tratamiento antirretroviral, adherencia, complejidad, tratamiento concomitante.

Correspondencia:
Mercedes Manzano-García
Hospital Universitario de Valme. UGC Farmacia.
Avenida Bellavista s/n. CP 41014 Sevilla. España
E-mail: mercedesmanzanogarcia@gmail.com

Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice

ABSTRACT

Introduction. HIV infection has been one of the biggest successes in the healthcare world, mainly due to the appearance of antiretroviral treatment (ART). The complexity of this type of treatment has been one of the decisive factors in the follow-up of these patients.

Methods. An analytical, unicentric, retrospective observational study. We included all patients older than 18 years of age who were diagnosed with HIV who received ART in follow-up for the consultation of pharmaceutical pathology care during the year 2015. The evolution of the complexity index of ART over time and its relation with adherence to ART and concomitant treatment.

Results. A total of 619 patients were included in the study with a mean age of 47.03 ± 10.18 years. There was a reduction in CI over the years, with a significant decrease in the year 2013 and in 2015. The results obtained after the analysis of the secondary variables showed a significant relation between the adhesion to the ART and the CI of this. Patients have a lower CI (3.5) than non-adherent patients (4.25). (P = 0.003)

Conclusions. The complexity of ART is being reduced mainly by new treatment strategies and the increasing appearance of pharmaceutical coformulations. A reduction in the complexity of ART assumes a better adherence to it.

Keywords: HIV, antiretroviral treatment, adherence, complexity, concomitant treatment.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores éxitos en el mundo sanitario ha sido la evolución en el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), desde la aparición del primer caso descrito en 1981[1], cuando se consideraba una enfermedad mortal que supuso la posterior gran epidemia a nivel mundial, hasta la actualidad donde ha pasado a convertirse en una enfermedad crónica[2]. Esta evolución se ha debido, entre otros factores, a la aparición de un amplio arsenal terapéutico destacando la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad, el cual ha reducido significativamente la morbi-mortalidad del VIH[3-6] permitiendo un control de la enfermedad[7].

A partir de la aparición de las nuevas familias de fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la proteasa (IP) de segunda generación o los inhibidores de la fusión y la reciente introducción de los Inhibidores de la integrada (InIn) se ha producido un aumento progresivo de las opciones terapéuticas[8-9].

Además, en el manejo de la infección por VIH también ha influido la mejora de las formulaciones farmacéuticas de estos principios activos. Los regímenes antirretrovirales iniciales eran generalmente complejos, debido al elevado número de comprimidos, posolgía y numerosos efectos secundarios. Estos regímenes cambiaron con la aparición de las primeras coformulaciones de fármacos, denominadas STR (single-tablet regimens)[10], reduciéndose el número de fármacos y comprimidos a administrar en un día.

Adiccionalmente, en los últimos años también se persiguen estrategias de "ahorro" de fármacos basadas en mono-biterapias, las llamadas estrategias Less Drugs Regimens (LDR)[11].

Estas mejoras han traído como consecuencia un aumento en la adherencia al TAR, consiguiendose alcanzar uno de los objetivos perseguidos en este tipo de pacientes.

Por otro lado, la atención farmacéutica (AF) ha supuesto un incremento en la consecución de los resultados en salud[12-13]. Existe una relación entre las actividades e intervenciones farmacéuticas centradas en la atención al paciente VIH y la adherencia y supresión de cargas virales, que conlleva a una reducción de la hospitalización, de visitas a las consultas médicas, del número de días de hospitalización y de visitas al servicio de Urgencias. Además, la actividad del farmacéutico en el seguimiento de estos pacientes supone una mayor detección de interacciones y de reacciones adversas del medicamento[14]. La AF en los últimos años se está centrando en otros aspectos claves, como los recogidos por en el consenso de la American Society of Health-system pharmacists (ASHP) en 2011[15], la cual establece el índice de complejidad (IC) como un factor decisivo en el seguimiento de pacientes. La complejidad del TAR es una de las principales causas de falta de adherencia[16]. El primer IC fue desarrollado por Martin S et al, en 2007[17]. Éste índice está basado en 5 bloques y un total de 15 items, los cuales hacen referencia a diferentes características del TAR, como el tipo de tratamiento, la pauta posológica, la forma farmacéutica, su administración y preparación.

Margaret et al en 2012[18] desarrollaron un sistema automatizado para la obtención del IC basado en el número de medicamentos, programas de dosificación, métodos de administración, instrucciones especiales y los preparativos necesarios asociados con el TAR para cuantificar la complejidad del tratamiento en los pacientes VIH+.

En la actualidad, pese a que diversos autores han identificado el IC como factor predictor de discontinuación del TAR o aparición de blips en pacientes coinfectados[19-20], no se ha publicado la evolución general de este índice en estudios con un número amplio de pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la evolución del IC a lo largo del tiempo en pacientes VIH+ pertenecientes a una cohorte de práctica clínica real. Los objetivos secundarios consisten en analizar si existe relación entre la adherencia al TAR con el IC del TAR y con la adherencia al tratamiento concomitante, asi como la relación entre el tipo de TAR prescrito con la adherencia a este y el IC en el 2015. Otro objetivo secundario es evaluar la relación existente entre el IC del TAR y la situación del TAR (naive, rescate o multifracaso) y tipo de administración (una vez al día = QD; dos veces al día = BID) de los pacientes incluidos en el estudio en 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico, unicéntrico, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de VIH que recibieron TAR en seguimiento por la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas durante el año 2015. Quedaron excluidos aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio y aquellos con pérdida de seguimiento.

La variable principal del estudio fue el valor del IC farmacoterapéutica midiéndose durante los años 2010-2015. El índice IC del TAR se calculó a partir de la herramienta de la Universidad de Colorado[21].

Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo); variables clínicas: factor de riesgo de adquisición de la enfermedad (vía sexual o mediante vía parenteral), estadío CDC de la infección VIH[22], niveles de linfocitos CD4+ (células/ ul), carga viral plasmática (copias/mL) y variables farmacoterapéuticas: polimedicado (se definió paciente polimedicado como aquel paciente que usa cinco principios activos concomitantes (incluyendo el TAR)[23]), situación del TAR clasificadas como: naive, rescate o multifracaso, tipo de TAR prescrito, tipo de administración del TAR (QD/BID) IC y adherencia al TAR. El tipo de TAR se clasificó en cuatro grupos[24]: (1) Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN); (2) Dos ITIAN más un IP; (3) ITIAN más InIn; (4) Otras pautas distintas a las dos anteriores.

La adherencia se calculó a través de los registros de dispensación de la medicación y cuestionarios de adherencia. Los registros de medicación del TAR se obtuvieron a través del programa de paciente externos y los registros de dispensación del

tratamiento concomitante a partir de la aplicación de prescripción electrónica de receta XXI del Sistema Andaluz de Salud. Para ello se empleó el índice de adherencia multiintervalo para los 6 últimos meses de tratamiento. Se realizó un corte trasversal a 1 de Febrero de 2015 para analizar la medicación 6 meses antes de dicha fecha. El índice de adherencia se calculó a través de la siguiente fórmula:[(Nº de pastillas dispensadas/Nº de pastillas prescritas por día)/Diferencia de días entre la recogida de medicación]*100. Se definió adherente a aquel paciente que presentó un porcentaje de adherencia 133 ≥95%[25-26].

Para la adherencia al TAR se usó el cuestionario SMAQ[27], el cual está validado en pacientes con TAR en España (Knobel 2002)[28]. Para la adherencia a la medicación concomitante se utilizó la escala de adherencia de medicación de enfermedades crónicas de Morisky[29] (MMAS Morisky Medication Adherence Scale).

En nuestro estudio, se definió adherente al TAR y al tratamiento concomitante si el porcentaje de adherencia medido a través de los registros de dispensación era ≥95% y además era adherente mediante el cuestionario SMAQ y MMAS respectivamente.

Respecto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se resumen con medianas y cuartiles y las variables cualitativas con porcentajes. La asociación entre la adherencia al TAR y la adherencia clínico-concomitante o la situación del TAR se estudia con tablas de contingencia y se aplica la prueba Chi-Cuadrado o los métodos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Para analizar si la complejidad del TAR en 2015 está asociada con adherencia o la situación del TAR se utiliza la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal Wallis, respectivamente. El análisis del cambio del IC entre los años 2010 y 2015 se lleva a cabo con la prueba de Friedman. Todos los análisis se realizan con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.

El estudio fue aprobado por un comité ético de investigación clínica.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 619 pacientes en el estudio con una edad media de 47,03±10,18 años. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. En relación a la variable principal, existió una reducción en el IC a lo largo de los años, produciéndose un descenso significativo en el año 2013 y en el 2015 (tabla 2).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IC de 2013 y 2014 con respecto a los años 2010 (p=<0,001), 2011 (p=0,01; p<0,001) y 2012 (p=0,005). También se observaron estas diferencias en el año 2015 con respecto al 2010 (p=0,027). Los resultados obtenidos tras el análisis de las variables secundarias mostraron una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC de este. Los pacientes adherentes presentaron un IC más bajo (3,5) que los pacientes no adherentes (4,25) (p=0,003). Sin embargo, los pacientes adherentes al TAR no se relacionaron de manera significativa con la adherencia a su tratamiento concomitante (p=0,42), aunque el

Tabla 1 **Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

Variables		N (%)
Sexo	Hombre	504 (81,4)
	Mujer	115 (18,6)
Factor de riesgo de adquisición	Sexual	187 (57)
	ADVP	140 (42,7)
	Vertical	1 (0,3)
Estadío CDC	No Sida	164 (36,3)
	Sida	288 (63,7)
Carga Viral (ceI/µL)	Indetectable	555 (90)
	Detectable	62 (10)
Tipo de TAR	ITIAN+ITINN	293 (47,3)
	ITIAN+IP	153(24,7)
	InIn	42 (6,8)
	Otros	131 (21,2)
Situación TAR	Naïve	117 (18,9)
	Rescatado	157 (25,4)
	Multifracaso	345 (55,7)
ADH sí/no	Adherente	420 (67,9)
	No adherente	199 (32,1)
Polimedicado	No	554 (89,5)
	Sí	65 (10,5)
ADH sí/no concomitante	Adherente	385 (62,2)
	No adherente	234 (37,8)

ADVP: Administración de drogas por vía parenteral; TAR: Tratamiento antirretroviral; ITIAN:Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, ITINN: :Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, IP: Inhibidor de la proteasa; InIn: Inhibidor de la integrasa; ADH: Adherencia

Tabla 2 **Índices de complejidad del tratamiento antirretroviral desde los años 2010 al 2015.**

VARIABLES	Mediana (IQR)	Mínimo-Máximo
IC.TAR. 2010	4,75 (6,25-2,50)	1,75-10,25
IC.TAR. 2011	4,75 (6,25-3,5)	1,75-11,00
IC.TAR. 2012	4,75 (5,75-2,75)	1,75-11,00
IC.TAR. 2013	4,25 (5,25-2,75)	1,75-10,00
IC.TAR. 2014	4,25 (5,25-2,75)	0,75-8,00
IC.TAR. 2015	3,50 (4,75-2,75)	1,75-7,50

IC: Índice de complejidad; TAR: Tratamiento antirretroviral; IQR: Rango intercuartílico Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IC de 2013 y 2014 con respecto a los años 2010 (p=<0,001), 2011 (p=0,01; p<0,001) y 2012 (p=0,005), y en el IC de 2015 con respecto al 2010 (p=0,027)

Tabla 3 **Relación de la adherencia al tratamiento antirretroviral y al tratamiento concomitante.**

		ADH tratamiento concomitante	
		Adherente n(%)	No adherente n(%)
ADH TAR	Adherente	267 (63,6)	153 (36,4)
	No adherente	118 (59,3)	81 (40,7)

ADH: Adherencia; TAR: Tratamiento antirretroviral.

Tabla 4 **Relación entre IC del TAR de 2015 y el tipo de TAR prescrito.**

Tipo de TAR	Mediana IC (IQR)	p
ITIAN+ITINN	2,75 (1,75-2,75)	0.0005
ITIAN+IP	4,25 (4,25-5,75)	
InIn	4,75 (3,75-4,75)	
Otros	4,5 (3,5-6,06)	

TAR: Tratamiento antirretroviral; IC: índice de complejidad; ITIAN:Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, ITINN: :Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, IP: Inhibidor de la proteasa; InIn: Inhibidor de la integrasa;

porcentaje de pacientes adherentes a ambos tratamientos fue elevado (63,6%, n=267) (tabla3).

En relación al tipo de TAR, no se obtuvieron diferencias con respecto a la adherencia (p=0,109) aunque los regímenes basados en ITIANN+ITINN presentaron una mayor adherencia que el resto. Si se obtuvieron en relación al IC en el 2015 (p<0,0005), donde el régimen basado en ITIAN+ITINN presentó un IC menor (2,75) que el resto de regímenes (tabla 4). Estas diferencias también se observaron en el tipo de administración del TAR, en el cual estrategias QD presentaron un menor IC que los regímenes basados en estrategias BID.

Existió una relación significativa entre el IC del TAR y la situación este. En pacientes multifracasos (IC=4,25; IQR: 5,25-3,5), el IC fue mayor que en los pacientes naïve (IC=2,75; IQR:4,25-1,75) o rescatados (IC=2,75; IQR:2,75-4,25) (p<0,0001). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes naive y los rescatados, se observó a través de los rangos intercuartílicos, que los pacientes rescatados podían presentar un IC mayor que los pacientes naive.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró una disminución significativa en el IC del TAR de los pacientes incluidos, produciéndose un descenso en el 2013 y otra disminución aún más llamativa en 2015. Se describieron IC del TAR mayores durante los años 2010-2012 con una disminución de más de un punto de diferencia con respecto al último año de estudio (2015).

Hirsch JD et al, calculan el IC para diferentes cohortes de pacientes, entre ellas pacientes infectados de VIH, los cuales muestran un valor medio de IC de 12,5, mayor que en nuestro estudio. Este aumento del IC puede deberse principalmente a que en este estudio, el IC es calculado para la medicación global del paciente y no exclusivamente para el TAR como ocurre en nuestro estudio[30].

Nuestros datos se asemejan más al estudio de Calvo-Cidoncha et al, realizado sobre pacientes coinfectados de VIH y virus de la hepatitis C (VHC), en el cual se describe un IC de 4,2 en pacientes en tratamiento frente al VIH y aún sin tratamiento para el VHC en el período de tiempo de 2011 a 2013. Este valor se ve levemente disminuido en relación a los resultados de nuestro estudio de los mismos años por la exclusión de pacientes que presentan carga viral no controlada y aquellos con un cambio del TAR en los 6 meses previos al estudio[19].

La disminución significativa del IC del TAR en el 2013 puede deberse, entre otros factores, ala incorporación en este mismo año de una nueva combinación de fármacos antirretrovirales a las guías de práctica clínica basada en la asociación de emtricitabina-tenofovir más rilpivirina[31], presentando un menor riesgo de alteraciones neurológicas en comparación con la combinación existente hasta el momento, la cual incorporaba en la coformulación efavirenz, con los problemas psiquiátricos típicos de este principio activo[32].

Por consiguiente, tras esta incorporación, se amplían los regímenes STR disponibles, con una disminución en el número de comprimidos y pautas de dosificaciones simplificadas, lo que supone una reducción en el IC.

La disminución del IC del TAR más pronunciada en 2015 puede verse influida por el avance en el mundo de los regímenes STR mayor que el de años anteriores, con la incorporación de terapias QD, la cuales se estiman que disminuyen el IC en 2,5 puntos con respecto a las terapias BID.[33,34]. Esto produce una disminución del IC por la reducción del número de comprimidos y simplificación de las dosificaciones.

Por otro lado, nuestro estudio mostró una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC, presentando una menor adherencia aquellos pacientes con IC mayor. Da Silva Barreto et al desarrollan resultados similares. Estos autores concluyen que en pacientes en tratamiento hipertensivo, una menor complejidad del tratamiento supone una mayor adherencia a este[35]. Mansur et al estudian la complejidad del tratamiento al alta de pacientes hospitalizados, donde observan que los pacientes no adherentes a al menos un fármaco son dados de alta con un mayor número de medicamentos y un mayor IC en comparación con los pacientes adherentes a su tratamiento[36].

En relación a la asociación del IC con la situación del TAR, se ha observado que en situaciones mas complejas como los pacientes multifracaso, el IC calculado es mayor que en pacientes naive o rescatados.

Esto puede deberse, principalmente, al tipo de regímenes de tratamiento en personas con multifracasos, ya que éstos son basados en dos o más familia de fármacos antirretrovirales. Estos fármacos comunmente son considerados como opciones alternativas de tratamiento principalmente por su elevada toxicidad y complejidad de administración, por ello puede verse aumentado el IC en este tipo de regímenes. Sin embargo, en los pacientes naive, las opciones actuales de tratamiento, son más simplificadas, basándose en estrategias STR[37].

Algunos autores concluyen que la administración de polifarmacia en pacientes con enfermedades crónicas o pacientes cardiovasculares, supone una reducción de la adherencia a su tratamiento[38-39]. Cantudo et al determinan que la administración de gran cantidad de fármacos concomitantes en los pacientes VIH, supone una reducción en la adherencia a su tratamiento global[16]. En nuestro estudio, la adherencia al TAR no se relacionó significativamente con una buena adherencia al tratamiento concomitante, aunque más de la mitad de los pacientes fueron adherentes a los dos tipos de tratamientos. Estos resultados pueden deberse a que se trata de un objetivo secundario, por lo que el diseño del estudio puede no ser el más adecuado para este tipo de estudio.

La principal limitación del estudio radica en el propio diseño unicéntrico y retrospectivo. Además presenta otras limitaciones. Es comúnmente aceptado que no hay un método estándar de referencia para medir la adherencia. Los registros de dispensación de la medicación son elegidos porque ambos son prácticos y baratos. Sin embargo, este tipo de método sobreestima la adherencia. Los datos de pacientes con baja adherencia son fiables, pero no es posible garantizar que los pacientes con registros de dispensación perfecta estén tomando la medicación. Para resolver esta limitación, la adherencia al TAR se mide como combinación de dos métodos diferentes, los basados en registro de dispensación y el cuestionario SMAQ, según lo recomendado por las guías clínicas[40].

Otra importante limitación se centra en el IC. Tan sólo se detalla el IC del TAR, siendo importante conocer el IC del tratamiento concomitante, para poder obtener mayores conclusiones. Por ello y debido al aumento de la esperanza de vida de los pacientes y al mayor número de comorbilidades de estos[41-42], las futuras líneas de investigación deberán ir orientadas al estudio del IC del tratamiento global (TAR y tratamiento concomitante), así como la relación de este con la adherencia a su tratamiento global.

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. A decade of the VIH-SEFH group:Evaluating progress, identifying obstacles, and renewingcommitment R. Morillo-Verdugo R, y. Serrano-LópezdelasHaza Farm Hosp.2010;34(5):215–217
2. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Ramón Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. J Manag 396 Care Spec Pharm. 2014 Aug;20(8):844-50.
3. D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2005;165(4):416-23.
4. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al, and the HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. AIDS. 2010;24(1):123-37.
5. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet. 2005;366(9483):378-84.
6. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al, and the HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123-37.
7. Hogg R, Lima V, Sterne JA, et al, and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. 408 Lancet. 2008;372(9635):293-99.
8. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007) Citado el 18 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2007/DcyRc_Recomendaciones_TAR_GESIDA-PNS_Impver2.pdf
9. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012) Citado el 18 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2012/gesidadcyrc2012-Documento-consenso-TAR- adulto-verimprimir.pdf
10. Jiménez-Galán R, Cantudo CuencaMR, Robustillo-Cortés MA, Borrego-Izquierdo Y, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez CV and Morillo-Verdugo R. Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy. Farm Hosp. 2016;40(4):272-278)
11. Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ, Vandewalle B. Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple- Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. PloS One. 2016; 11(1): e0147821.
12. March K, Mak MM, Louie SG. Effects if pharmacists´interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. Am J Heal Syst Pharm. 2007; 64 (24): 2574-8.
13. Ma A, Chen DM, Chau FM. Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pahrmacist´s interventions. AISD Care. 2010; 22(10): 1189-94.
14. Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM.The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. Patient Preference and Adherence 2012:6 297–322.

15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68:1148-52

16. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45(5):535-44.

17. Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR and Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. Annals of Pharmacotherapy 434 2016, Vol. 50(7) 534–540

18. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, et al. Automating the medication regimen complexity index. J Am Med Inform Assoc 2012;00:1–7.

19. Monje Aguado P, Calvo Cidoncha E, Gómez Fernández E, Almeida González CV, Morillo Verdugo R.Predictor and complexity indexes as predictors of antiretroviral therapy discontinuation. EurJClin Pharm 2014; 16(3): 189-93.

20. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González and Morillo-Verdugo R. Influence of Treatment Complexity on Adherence and Incidence of Blips in HIV/HCV Coinfected Patients. J Manag Care Pharm. 2015;21(2):153-57

21. Consulta de Atención Farmacéutica Patologías Víricas. Complexity index. Disponible en: http://indicedecomplejidad.com/complejidad.php.

22. U.S. Department of Health and Human Services. HIV classification: CDC and WHO staging systems. January 2011. Disponible en: http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscare/clinicalguide11/cg-205_hiv_classification.html. Actualización enero 2015. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/index.asp

23. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Docuemento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Noviembre 2015). Citado el dia 19 de febrero de 2017. Disponible en: https://www.segg.es/info_prensa.asp?pag=1&tcod=440

24. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Actualización enero 2015. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/index.asp

25. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Actualización Junio de 2008. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf

26. Reiter GS, Stewart KE, Wojtusik L, Hewitt R, Segal-Maurer, Johnson M, et al. Elements of success in HIV clinical care: Multiple Interventions that promote adherence. Topics HIV Med. 2000;8:21-30.

27. Ortega-Valín L, Rodríguez-Lagea C, Ortiz de Urbina J, Martín-Sánchez V. Hacia una actualización del cuestionario SMAQ. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:393-4

28. Knobel. How and why should adherence to antiretroviral therapy. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(10):481-3.

29. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care.1986;24(1):67-74.

30. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW and Libby AM. Validation of a Patient-Level Medication Regimen Complexity Index as a Possible Tool to Identify Patients for Medication Therapy Management Intervention. Pharmacotherapy. 2014; 34(8): 826–835.

31. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013) Citado el dia 18 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf

32. Clifford DB, Evans S, Yang Y et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. Ann Intern Med. 2005;143(1):714–721.

33. Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS 2016; 30(2):251-9.

34. Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Antorini A, Bonora S, d´Arminio Monforte A, et al. Less drug regimens and PI/r-based strategies in HIV infection: focus on best practices using the HIV patient's journey methodology. New Microbiol 2014; 37(2):163-75.

35. Da Silva Barreto M, Almeida Oliveira Reiners A, and Silva Marcon S. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. Rev Lat Am Enfermagem 2014 May-Jun; 22(3): 491–498.

36. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10(4):223-9.

37. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). Citado el dia 18 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf

38. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. Arch Intern Med. 2011;171(9):814-22.

39. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33.

40. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. Declaración de consenso de GeSIDA / Secretaría del Plan Nacional de SIDA sobre el tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(9):602.e1-e98.

41. HIV and aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublica-

tion/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf (Acceso el 18 de febrero de 2017)

42. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. Geriatrics.2008;63:6–12. 3. Cordery DV, Cooper DA. Optimal antiretroviral therapy foraging. Sex Health. 2011;8:534–40.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Natalia Moya Notario[1,2]
Michele Hernández-Cabrera[1,3]
Cristina Carranza-Rodríguez[1,3]
Elena Pisos-Álamo[1,3]
Nieves Jaén-Sánchez[1,3]
José-Luis Pérez-Arellano[1]

Síndromes febriles en el viajero que regresa de regiones tropicales atendidos en una unidad monográfica

[1]Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical HUIGC. Las Palmas de Gran Canaria
[2]Servicio de Medicina Interna HUIGC. Las Palmas de Gran Canaria
[3]Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

Introducción. El objetivo fue analizar los síndromes febriles en pacientes que regresan de regiones tropicales, atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical (UEIMT) de nuestro centro. El conocimiento de estas enfermedades persigue realizar un diagnóstico precoz y, de esta forma, evitar la emergencia y diseminación de enfermedades importadas, así como establecer actividades preventivas adecuadas.

Métodos. Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, seleccionando de la cohorte de viajeros atendidos en la UEIMT entre 1998 y 2013 aquéllos que consultaban al regreso con fiebre (n = 247). Se analizaron las características demográficas relativas al viaje, así como motivos de consulta y el diagnóstico final.

Resultados. Se incluyeron 241 viajeros con fiebre al regreso. Los diagnósticos más comunes fueron: fiebre autolimitada sin foco (29,1%), malaria (25,1%), gastroenteritis invasiva (15,4%), otras infecciones bacterianas (7,4%) e infecciones parenquimatosas genitourinarias (4,5%). De todos los casos sólo un 8,5% requirió ingreso hospitalario, no registrándose ningún caso de mortalidad.

Conclusiones. En la serie presentada existen datos comunes con otras publicadas (malaria como enfermedad fundamental, dificultades en el diagnóstico) y otros diferentes (menor número de consultas pre-viaje e ingresos, mayor incidencia de prostatitis y menor número de casos de dengue).

PALABRAS CLAVE: Viajes internacionales, Fiebre, Medicina tropical, Enfermedades importadas.

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

Febrile syndromes in the traveler returning from tropical regions admitted in a monographic unit

ABSTRACT

Background. The aim was to analyse those syndromes with fever in travellers who return from tropical regions evaluated at our Department of Infectology and Tropical Medicine. Clarifying these conditions intends to reach earlier diagnoses and, perhaps, to avoid the emergence and spread of imported diseases, as well as to establish appropriate preventive measures.

Methods. An observational descriptive transversal study was performed, selecting those patients who returned from tropical regions with fever, amongst all travellers evaluated in our department between 1998 and 2013. We analysed demographic features, information related to the trip, as well as the presenting complaints and the diagnoses.

Results. A total of 247 international travellers presenting with fever were analysed. The most common diagnoses were self-limiting fever (29.1%), malaria (25.1%), invasive gastroenteritis (15.4%), other bacterial infections (7.4%) and genitourinary parenchymal infections (4.5%). Of all the cases, only 8.5% required hospitalization, and no case of mortality was recorded.

Conclusions. In the series presented, there are common data with other published data (malaria as a fundamental disease, difficulties in diagnosis) and different ones (less number of pre-trip consultations and admissions, higher incidence of prostatitis and fewer dengue cases).

KEY WORDS: international travel, fever, tropical medicine, imported diseases.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha registrado en occidente un aumento de los viajes internacionales y de los movimientos migratorios, debido a la varios aspectos: *i)* mejora en los medios de transporte, *ii)* incremento del turismo con destinos cada vez más exóticos, *iii)* programas de cooperación y *iv)* globalización de la economía y del mundo laboral[1,2] . Según refiere el barómetro OMT del turismo mundial, existe año tras año, una tendencia al alza del turismo internacional, de hecho las llegadas de turistas internacionales aumentaron un 4,4% en 2015. España emitió en 2015, 15.066.683 de turistas, según datos publicados por el Instituto de Estudios Turísticos[3] .

La suma de viajeros autóctonos y *Visiting Friends and Relatives* condiciona un aumento local de enfermedades propias de otras regiones (trópicos o subtrópicos), bien como enfermedades importadas, bien como emergentes, suponiendo un importante problema de salud global, según los *Centres of Disease Control (CDC)*. Aunque las enfermedades infecciosas representan solo un 2-3% de causa de muerte durante un viaje, son la primera causa de morbilidad ·

Aunque existe información global, a nivel internacional (GeoSentinel)[5,6], europeo (EuroTravNet)[7,8,9] o español (Redivi)[10], la revisión de la bibliografía general indica importantes diferencias entre los centros.

El objetivo principal fue la descripción y análisis de las causas de los síndromes febriles importados en una cohorte de viajeros atendidos en la Consulta de Enfermedades Importadas del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el periodo comprendido entre el 1 de Junio de 1998 y 3l de diciembre de 2013. Como objetivos secundarios se incluyeron la descripción de las características epidemiológicas de los viajeros que consultaron por fiebre, la evaluación de la realización de una adecuada consulta pre-viaje, el estudio de la distribución geográfica y temporal de los pacientes que acudieron por un síndrome febril al regreso del viaje, la comparación de las características de los pacientes atendiendo a si se trataba de fiebre con un foco definido o sin foco, el conocimiento del tanto por ciento de casos en los que se llegó a un diagnóstico microbiológico, la clasificación de los casos según etiología (bacteriana, vírica, protozoaria, helmíntica y fúngica) y la valoración de la necesidad de tratamiento y/o ingreso en función del diagnóstico, así como la evolución durante el proceso febril.

PACIENTES Y METODOS

Características del estudio. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los viajeros internacionales que regresaron con un síndrome febril (> 38ºC) y acudieron a la Consulta Enfermedades Importadas del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el periodo comprendido entre el 1 de Junio de 1998 y el 31 de Diciembre 2013.

Criterios de inclusión y exclusión. La muestra inicial incluía 9.827 personas. De ellas 1.873 eran inmigrantes no incluidos en este trabajo; 6.783 eran viajeros que realizaron un viaje internacional[11] y 611 eran viajeros que acudieron a la consulta al regreso del viaje. De estos 611 valorados al regreso,

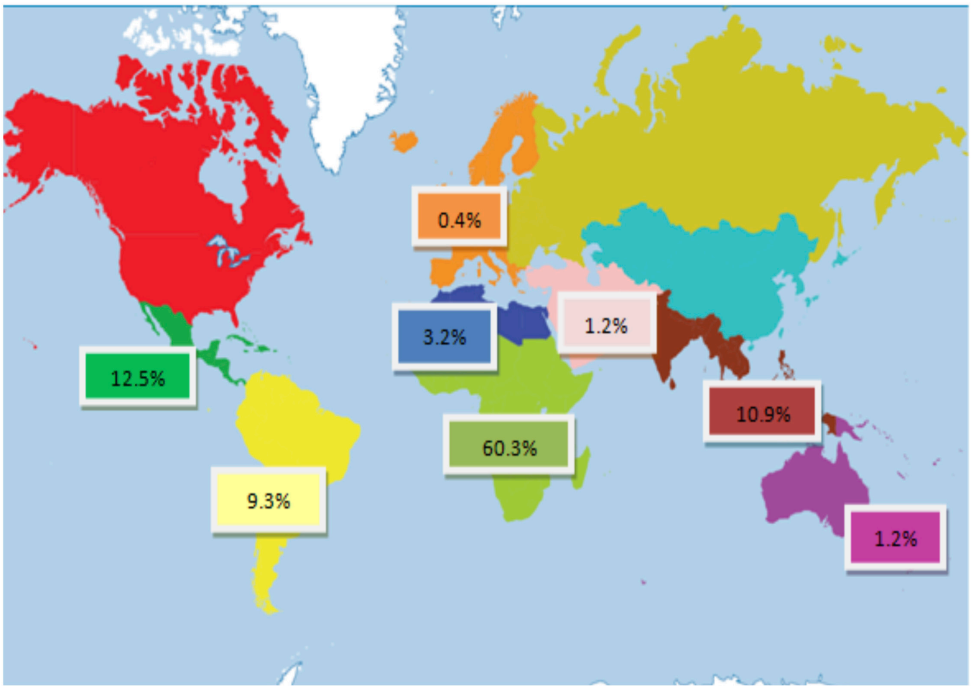


Figura 1 | **Destino del viaje**

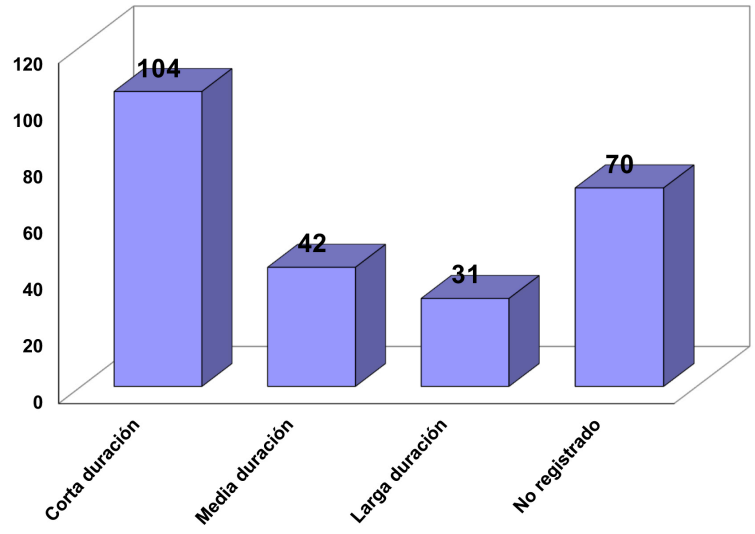


Figura 2 Duración del viaje.

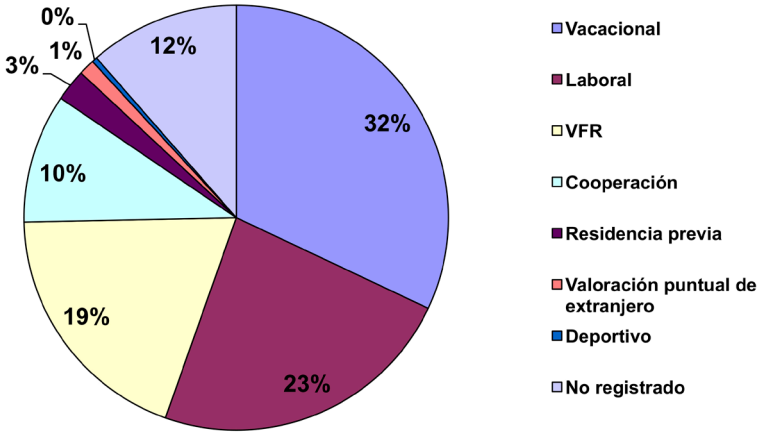


Figura 3 Tipo de viaje

se excluyeron 83 casos por registros erróneos, extravío de la historia clínica o imposibilidad de acceso a la misma. Entre los 528 restantes, 247 acudieron a consulta en presencia de fiebre.

Variables. Se analizaron las siguientes variables: *i) datos demográficos* básicos (edad y sexo). *ii), características del viaje* como motivo (turismo, VFR, laboral, cooperación, residencia habitual u otros), duración en días, época del año en que se realizó y la región de exposición (agrupando para ello los países en 8 regiones: África Subsahariana, África del Norte, América Central-Caribe, América del Sur, América del Norte, Asia, Europa y Oceanía)[5]. *iii) riesgo del viaje*, considerándolo de alto riesgo si existían recorridos fuera de rutas turísticas, actividades de riesgo (como mochileros o cazadores) o viajes de larga estancia en contacto estrecho con la población local (como es el caso de cooperantes y misioneros). *iv)* Se analizó también si había historia de una *consulta pre-viaje*, incluyendo si se indicó vacunación o quimioprofilaxis anti-malárica. *v)* Los diagnósticos finales se basaron en los criterios indicados en la Tabla I. Toda la información se recogió en una base de datos, a partir de un formulario estándar preestablecido para la consulta del viajero.

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

RESULTADOS

Resultados globales. Se analizaron las variables señaladas de 247 viajeros que regresaron con síndrome febril de los 528 viajeros (46,8%) que consultaron tras la llegada del país de destino. El origen geográfico de los pacientes se muestra en la figura 1.

En cuanto a las características epidemiológicas de los viajeros, el 69.2% eran varones. La edad media era de 37 años, con una desviación típica de 12.

Las épocas en las que los pacientes realizaron el viaje fueron, por orden descendente: verano (29,3%), otoño (19,1%), primavera (13,4%) e invierno (12,6%). En un 9,8% de los casos el viajero realizó una estancia prolongada. No se registró la época de viaje en un 12,2%.

La duración del viaje se indica en la figura 2 y el tipo de viaje en la figura 3.

Un 9,3% del total de pacientes había acudido a una consulta previa al viaje y un 27,5% había recibido profilaxis antipalúdica (13,2% de ellos, de forma incompleta). La relación entre el tipo de viaje y realización de consulta previa al viaje se representa en la figura 4.

En lo que respecta a la presencia o no de foco (atendiendo a la historia clínica), en un 70,8% no existían datos localizadores. Se obtuvo confirmación microbiológica en el 51% de los pacientes que regresaron con fiebre. La causa era protozoaria en el 52,4% de los casos, bacteriana en el 31,7%, vírica en el 13,5%, helmíntica en el 2,4% y no se detectó ningún caso de micosis.

Se registraron 20 diagnósticos diferentes (figura 5), que en orden descendente fueron: síndrome febril sin diagnóstico (29,1%), malaria (25,1%), gastroenteritis invasiva (15,4%), infecciones parenquimatosas genitourinarias (4,5%), neumonía e infección respiratoria (3,6%), infección de piel y tejidos blandos (3,2%), fiebre Q (2,8%), dengue (2,8%), mononucleosis

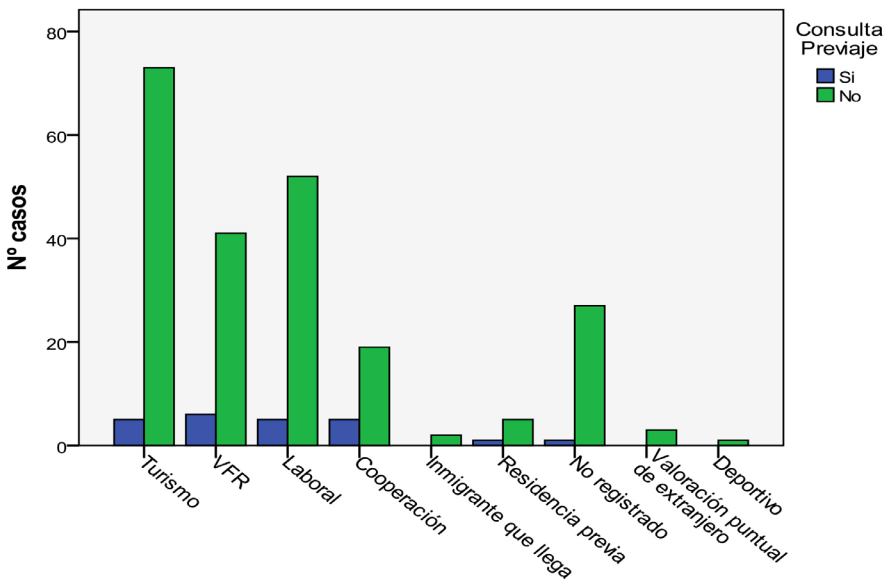


Figura 4 Relación entre el tipo de viaje y la existencia de una consulta médica previa.

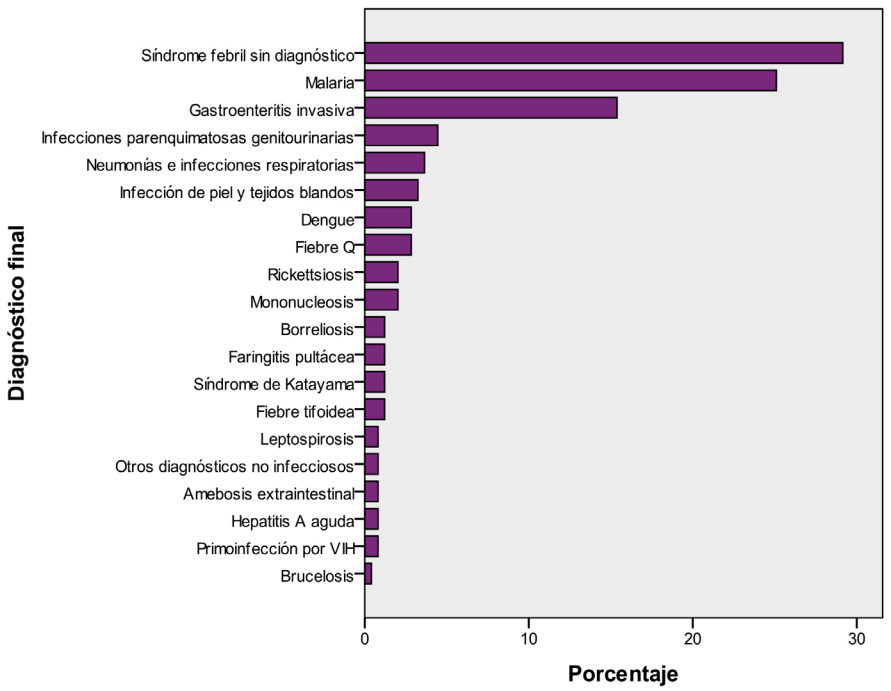


Figura 5 Diagnóstico final

infecciosa (2%), rickettsiosis (2%), fiebre tifoidea (1,2%), síndrome de Katayama (1,2%), faringitis pultácea (1,2%), borreliosis (1,2%), primoinfección por VIH (0,8%), hepatitis A aguda (0,8%), amebosis extraintestinal (0,8%), leptospirosis (0,8%), otros diagnósticos no infecciosos (0,8%) y brucelosis (0,4%).

De todos los casos, un 53,8% requirieron tratamiento y un 8,5% ingreso hospitalario (21 viajeros), no registrándose ningún caso de mortalidad. Los motivos de ingreso principales fueron: malaria (67%), infecciones por bacterias atípicas (9,5%), infecciones de piel y tejidos blandos (4,7%), fiebre tifoidea (4,7%), faringitis estreptocócica (4,7%), absceso hepático amebiano (4,7%) y mononucleosis infecciosa (4,7%).

Análisis pormenorizado

Malaria. De los 62 pacientes con malaria (69% varones), solo 3 realizaron profilaxis antipalúdica y en un caso de forma incompleta. La mayor parte (95,2%) no realizaron consulta previa al viaje. En lo que respecta a la distribución por regiones: 58 casos procedían de África subsahariana, 3 de Latinoamérica y 1 del Sur/Sudeste asiático. Específicamente el 51,7% de los casos de malaria en África subsahariana procedían de Guinea Ecuatorial. Atendiendo al motivo del viaje, un 35,5% de los pacientes correspondía a *VFR*, un 21% lo realizaron por motivos laborales, un 14,5% por turismo y un 12,9% por cooperación. En el resto de casos los motivos fueron otros o no se registraron. En el 37,3% de los casos, la duración del viaje era inferior a 30 días. En lo que respecta a la especie responsable, la mayor parte de los casos (48) fue *Plasmodium falciparum*, seguido de *P. ovale* (6), *P. vivax* (5) y *P. malariae* (1). En 3 casos no pudo identificarse exactamente la especie responsable. En el caso de Latinoamérica, la especie responsable en todos los casos de malaria fue *P. vivax*. Requirieron ingreso once pacientes, de los cuales diez tenían criterios de malaria grave y uno presentaba intolerancia digestiva al tratamiento. Ninguno de los pacientes falleció.

Gastroenteritis invasiva. Se diagnosticaron 38 casos de gastroenteritis invasiva, caracterizados por fiebre y diarrea. El 89.5% de los pacientes no había realizado consulta previa al viaje. Atendiendo al motivo del viaje, la mayor parte fueron por turismo (36,8%), seguidos por los relacionados con trabajo (21,1%),

VFR (18,4%), cooperación (10,5%), otros 13,2%. En el resto de casos los motivos fueron otros o no se habían registrado. En el 60% de los casos, la duración del viaje era inferior a 30 días. El 55,3% de los pacientes provenía de África, un 28,9% de Latinoamérica, un 10,5% del Sur y Sudeste asiático y el resto de otras regiones 5,3%. En ocho de los 38 pacientes se identificó el microorganismo causal: *Salmonella enteritidis* (tres casos), *Shigella* spp (dos casos) y *Entamoeba histolytica* (dos casos). Recibieron tratamiento un 36,8% de los pacientes, en todos los casos de forma ambulatoria.

Infecciones por otras bacterias. Se diagnosticaron siete casos de fiebre Q, uno de ellos con neumonía redonda. Cinco de los pacientes procedían de África subsahariana y en ningún caso fue preciso el ingreso. Por otro lado, se diagnosticaron tres casos de tifus murino por *Rickettsia typhi* y una infección sistémica por *Rickettsia africae*. Uno de los pacientes con tifus murino requirió ingreso por deterioro importante del estado general. Los lugares de procedencia eran variables: África Subsahariana, Caribe y Sudeste Asiático. También se efectuó el diagnóstico etiológico de dos pacientes con leptospirosis, ambos procedentes de América Central, uno de los cuales requirió ingreso por deterioro de la función hepática y renal. Se identificaron tres casos de borreliosis en viajeros procedentes de África subsahariana y Latinoamérica, ninguno de los cuales requirió ingreso. Finalmente, se diagnosticó un caso de *brucelosis* en un VFR que viajó a Latinoamérica y tres pacientes con *fiebre tifoidea*, uno de los cuales requirió ingreso.

Infecciones parenquimatosas genitourinarias. Se diagnosticaron once casos de infecciones parenquimatosas génitourinarias: prostatitis aguda (ocho casos), pielonefritis aguda (dos casos), orquitis urliana (un caso). Las prostatitis agudas fueron causadas por bacterias de varias especies: *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis, Morganella morganii*. No se aisló microorganismo causal en dos casos. Una de las infecciones urinarias fue causada por *Klebsiella pneumoniae* BLEE (betalactamasa de espectro extendido). La mayor parte de los pacientes viajaban por turismo.

Dengue. Se diagnosticaron siete casos de dengue, cinco de los cuales procedían de Latinoamérica, uno de África subsahariana y otro del Sur/Sudeste asiático. Cinco casos se diagnosticaron en época de verano; el 50% presentaron exantema y ningún paciente requirió ingreso.

DISCUSIÓN

El síndrome febril es uno de los problemas más importantes a tener en cuenta en la Consulta del Viajero que regresa por dos razones: su frecuencia y la posibilidad de consecuencias graves tanto para el paciente (por ejemplo, malaria) como para la comunidad (por ejemplo, fiebres hemorrágicas víricas).

En cuanto al primer aspecto, es decir la frecuencia, en nuestro trabajo el síndrome febril es el primer motivo de consulta, similar a los observados en series españolas [10,12] .No obstante, en las series internacionales, el síndrome febril es menos frecuente[2,4,8,13]. Aunque no existe una explicación constatada a este hecho, consideramos dos aspectos posibles: *i)* un número considerable de casos de diarrea del viajero de gravedad leve o moderada son atendidos de forma adecuada en Atención Primaria (en este sentido, debemos señalar que los residentes de Medicina Familiar y Comunitaria rotan por la UEIMT desde 1998) y *ii)* es posible que, debido a la autolimitación del cuadro, el viajero no solicite valoración médica o no acuda a revisiones posteriores para completar el diagnóstico etiológico. De hecho, el síndrome febril inespecífico es el "diagnóstico" más frecuente de nuestra serie, y también muy prevalente en el resto de series clínicas señaladas. Su importancia radica en que puede enmascarar enfermedades graves potencialmente curables con tratamiento, como es el caso de la malaria[14].

En lo que respecta a la gravedad, la fiebre en el viajero que regresa es una de las situaciones que implican una mayor morbilidad para el paciente debido al alto número de casos de malaria, enfermedad infecciosa tropical que puede significar una emergencia médica [2,8]. Sin embargo, las fiebres virales hemorrágicas (o con potencial hemorrágico, como el dengue) son causas poco frecuentes de síndrome febril en nuestro estudio. Este hecho también se observa en otras series europeas[7,13] y probablemente se deba al destino de los viajeros.

En nuestra serie, se llegó a un diagnóstico microbiológico en aproximadamente la mitad de los casos, aspecto variable en otros estudios (38-78)[2,8,13]. Las principales razones que pueden explicar estos resultados son: *i)* el empleo de antibioterapia previa, *ii)* la autolimitación del síndrome febril, no realizándose las pruebas complementarias pertinentes iniciales, *iii)* la ausencia de revisiones o de estudio serológico seriado o *iv)* el condicionante temporal en viajeros que están de paso por la región.

La malaria sigue siendo el principal diagnóstico microbiológico en el paciente que regresa con un síndrome febril. La infección por *Plasmodium falciparum* y la procedencia de África Subsahariana (Guinea Ecuatorial, Senegal y Mauritania) ya han sido comunicados previamente por nuestro grupo en una serie más amplia que incluye a otros hospitales de Gran Canaria[15].

La gastroenteritis invasiva es el tercer grupo diagnóstico más frecuente. Sin embargo, el diagnóstico etiológico es poco frecuente (8/38 pacientes), aunque los agentes causales más habituales son las bacterias del género *Salmonella* o *Shigella*, datos similares a otras series [16,17]. Por otro lado, se observaron tres casos de amebosis intestinal y dos de amebosis extraintestinal.

De forma global, otras infecciones bacterianas constituyen un número importante de causas de fiebre en el viajero que regresa. En muchos casos no existen datos de localización y el diagnóstico se basa en la realización de hemocultivos (por ejemplo, fiebre tifoidea, brucelosis) o estudios serológicos. Las bacterias "atípicas" como *Coxiella burnetti*, *Rickettsia* spp, *Leptospira interrogans* o *Borrellia* spp constituyen un número no desdeñable de agentes etiológicos de fiebre en el viajero que regresa. Por ello, además de incluir a estas entidades en el diagnóstico diferencial, debe considerarse la posibilidad de añadir tetraciclinas en el tratamiento empírico en pacientes graves[18].

En el análisis de nuestra serie de pacientes se pone de manifiesto un relevante número de casos de infecciones parenquimatosas genitourinarias, claramente superior a otras series en las que oscila entre 1.7% - 4%[8,13]. La forma clínica más frecuente es la prostatitis, seguida de la pielonefritis y excepcionalmente la orquitis. Es probable que el mayor diagnóstico de prostatitis se deba a la experiencia de nuestro grupo en otro contexto, la fiebre de duración intermedia autóctona[19], así, en casos paucisintomáticos se realizó el protocolo de estudio que permitió el diagnóstico etiológico. En la literatura también se ha documentado en dos publicaciones la infección por *Burkholderia pseudomallei* como agente causal de prostatitis[20,21]. Otro aspecto a considerar en este contexto es la detección de una infección por *K. pneumoniae* BLEE en un paciente procedente de Sri Lanka sin antecedentes de interés. También existen datos similares en la literatura, describiéndose en Canadá un caso de prostatitis por *E. coli* multirresistente (New Delhi metalo-ß-lactamasa, NDM-1) en un paciente de 32 años procedente de Nueva Delhi[22] y en Francia un caso de infección del tracto urinario por *E. coli* BLEE en un viajero procedente del sudeste asiático sin antecedente de hospitalización en dicho destino turístico y sin empleo previo de antibioterapia[23]. Por último, cabe destacar una orquitis urliana en un viajero que realmente correspondió a una infección autóctona previa con manifestaciones clínicas durante el viaje lo que supuso una complicación en el diagnóstico del paciente[24]. Por todo ello, se recomienda incluir, en casos de fiebre de duración intermedia y viajeros paucisintomáticos, un despistaje de infecciones genitourinarias.

En cuanto a las características del viaje, el lugar de destino claramente influye en la patología encontrada, hecho principalmente determinado por la alta frecuencia de malaria detectada proveniente de África Subsahariana. En el caso de Latinoamérica cabe destacar la presencia de casos de dengue y de malaria por *P. vivax,* por lo que en caso de fiebre procedente de dicha región, deben incluirse ambas entidades en el diagnóstico diferencial. Asimismo, otras características epidemiológicas, como los baños en agua dulce (en el caso de la fiebre de Katayama)[25] la realización de actividades acuáticas como *rafting* (leptospirosis*)*, o la ingesta de agua o alimentos no controlados (por ejemplo, gastroenteritis, fiebre tifoidea, brucelosis), pueden sugerir algunas posibilidades diagnósticas.

Otro aspecto a mencionar es la escasa realización de la consulta previa al viaje, observando cómo solo uno de cada diez pacientes había acudido a consulta para una adecuada prevención, independientemente del motivo del viaje. Otras series registran mayor número de consulta previa (34%-44%), tal vez por la mayor sensibilización en los países de estudio[13]. Por ello, parece lógico inferir que la realización de dicha consulta supone un potencial beneficio para evitar la patología secundaria al viaje.

Finalmente, señalar, con respecto a otros estudios[8], el bajo número de ingresos, probablemente influido por la estructura de la unidad y la facilidad de seguimiento de los pacientes a nivel ambulatorio, y la ausencia de casos de mortalidad.

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. Cordero Sánchez M, Iglesias Gómez A, Pérez Arellano JL, Muro Álvarez A. Geografía médica. En: Pérez Arellano JL, Muro Álvarez A. Manual de Enfermedades Importadas. Barcelona: Elsevier; 2012.p.13-22.
2. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. Open Med 2014;8e20-32.
3. iet.tourspain.es. Instituto de Estudios Turísticos [internet]. Movimientos turísticos de los españoles. Acceso 30 abril 2017. Disponible en: http://estadisticas.tourspain.es/es-es/estadisticas/fichadecoyuntura/paginas/default.aspx
4. Santana Fernández AJ, Redondo Cruz Z, Muro Álvarez A, Pérez Arellano JL. Aspectos generales de la medicina del viajero. Precauciones generales. Preparando el equipaje. En: Pérez Arellano JL, Muro Álvarez A. Manual de Enfermedades Importadas. Barcelona: Elsevier; 2012.p.25-33.7.
5. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, et al. Surveillance for travel-related disease--GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. MMWR Surveill Summ 2013; 62:1-23.
6. Hagmann SH, Han PV, Stauffer WM, Miller AO, Connor BA, et al. Travel-associated disease among US residents visiting US GeoSentinel clinics after return from international travel. Fam Pract. 2014;31:678-87.
7. Odolini S, Parola P, Gkrania-Klotsas E, Caumes E, Schlagenhauf P, López-Vélez R et al. Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009. Clin Microbiol Infect 2012;18:468-74.
8. Warne B, Weld LH, Cramer JP, Field VK, Grobusch MP, Caumes E et al. Travel-Related Infection in European Travelers, EuroTravNet 2011. J Trav Med 2014, 21: 248-54
9. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. Lancet Infect Dis. 2015;15:55-64.
10. Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. Enf Infecc Microbiol Clin 2012; 30:528-34

11. Jaén-Sánchez N, Suárez-Hormiga L, Carranza-Rodríguez C, Hernández-Cabrera M, Pisos-Álamo E, García-Reina L, et al. Características demográficas, quimioprofilaxis antimalárica e inmunoprofilaxis en 6.783 viajeros internacionales atendidos en una unidad monográfica. Rev Esp Quimioter 2016 ;29:249-54.

12. Zubero Sulibarría Z, Santamaría Jáuregui JM, Muñoz Sánchez J, Teira Cobo R, Baraia-Etxaburu Arteche J, Cisterna Cáncer R. Enfermedades tropicales importadas: experiencia de una Unidad especializada en un Hospital General. Rev Clin Esp 2000; 200;533-7.

13. Wilson ME, Weld LH, Keystone JS, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in Returned Travelers: Results from the Geosentintel Surveillance Network. Clin Infect Dis 2007; 44:1560-8.

14. Zamarrón Fuertes P, Pérez-Ayala A, Pérez Molina JA, Norman FF, Monge-Maíllo B, Navarro M, et al. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in spanish travelers. J Trav Med 2010; 17: 303–9.

15. Espinosa-Vega E, Martín-Sánchez AM, Elcuaz-Romano R, Hernández-Febles M, Molina-Cabrillana J, Pérez-Arellano JL. Malaria in paradise: characterization of imported cases in Gran Canaria Island (1993-2006). J Travel Med. 2011;18:165-72.

16. Johnson LR, Gould LH, Dunn JR, Berkelman R, Mahon BE, Foodnet Travel Working Group. *Salmonella* infections associated with international travel: a Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) study. Foodborne Pathog Dis. 2011;8:1031-7.

17. Bottieau E, Clerinx J, Vlieghe E, Van Esbroeck M, Jacobs J, Van Gompel A, et al. Epidemiology and outcome of *Shigella, Salmonella* and *Campylobacter* infections in travellers returning from the tropics with fever and diarrhoea. Acta Clin Belg. 2011;66:191-5.

18. Angel-Moreno A, Bolaños M, Santana E, Pérez-Arellano JL. Tifus murino importado de Senegal en un inmigrante viajero. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24: 406-7.

19. Novo-Veleiro I, Hernández-Cabrera M, Cañas-Hernández F, et al. Pauci-symptomatic infectious prostatitis as a cause of fever without an apparent origin. A series of 19 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 ;32:263-8.

20. Heyse AM, Dierick J, Vanhouteghem H, Ameye F, Baert D, Burvenich P, et al. A case of imported melioidosis presenting as prostatitis. Infection. 2003 ;31:60-2.

21. Demar M, Ferroni A, Dupont B, Eliaszewicz M, Bourée P. Suppurative epididymo-orchitis and chronic prostatitis caused by *Burkholderia pseudomallei:* a case report and review. J Travel Med. 2005;12:108-12.

22. Peirano G, Ahmed-Bentley J, Woodford N, Pitout JD. New Delhi metallo-beta-lactamase from traveler returning to Canada. Emerg Infect Dis. 2011;17:242-4

23. Wayenberg L, Epelboin L, London J, Bricaire F, Caumes E. Urinary tract infection with *Escherichia coli* producing extended-spectrum β-lactamase in a traveler returning from Southeast Asia. Bull Soc Pathol Exot. 2013 ;106:1-4.

24. Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, García-Delgado Y, Angel-Moreno A, Carranza-Rodríguez C et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. Medicine (Baltimore). 2010 ;89:96-116.

25. Roca C, Balanzó X, Gascón J, Fernández-Roure JL, Vinuesa T, Valls ME et al Comparative, clinico-epidemiologic study of *Schistosoma mansoni* infections in travellers and immigrants in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21:219-23.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Ángel Martín-del Rey[1]
María García-Moro[2]
Enrique García-Sánchez[3]
Enrique García-Merino[4]
José Elías García-Sánchez[1,5]

Simulación de la propagación de un brote por *Acinetobacter baumannii* en entornos hospitalarios

[1]Universidad de Salamanca, Departamento de Matemática Aplicada
Instituto de Física Fundamental y Matemáticas, Salamanca.
[2]Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia, Salamanca.
[3]Universidad de Salamanca, Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Facultad de Medicina. Salamanca.
[4]IES Martínez Uribarri. Salamanca.
[5]Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* se han convertido en un hecho habitual y preocupante en los ambientes hospitalarios. Consecuentemente son de especial importancia aquellas aplicaciones que permitan no sólo simular la aparición y propagación de un brote, sino también evaluar las posibles medidas de control. El desarrollo de modelos matemáticos juega un papel decisivo en esta tarea.

Material y métodos. Se desarrolló un modelo matemático determinista basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, cuyas variables y parámetros fueron identificados a partir del conocimiento de la epidemiología y de las características de *A. baumannii*. Dicho modelo fue analizado cualitativamente e implementado computacionalmente.

Resultados. La implementación computacional del modelo teórico posibilitó obtener múltiples simulaciones a partir de diferentes condiciones iniciales. El análisis cualitativo de las mismas permitió definir de manera explícita las medidas de control más efectivas a la hora de controlar esta infección nosocomial.

Conclusiones. La herramienta desarrollada es de gran utilidad en la gestión (predicción del comportamiento y evaluación de contramedidas profilácticas) de brotes por *A. baumannii*. Se demuestra de manera teórica la eficacia de medidas higiénicas y de cribado.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*. Modelo matemático. Medidas de control y prevención. Infecciones hospitalarias.

Simulation of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in hospitals

ABSTRACT

Introduction. *Acinetobacter baumannii* infections have increased over time becoming a significant issue. Consequently, those applications that allow to predict the evolution of an outbreak and the relevance of the different control methods, are very important. The design of mathematical models plays a central role in this topic.

Material and methods. Development of a deterministic mathematical model based on ordinary differential equations whose variables and parameters are defined upon the basis of knowledge of the epidemiology and characteristics of *A. baumannii*. This model is analyzed from a qualitative point of view and, also, its computational implementation is derived.

Results. Several simulations were obtained developed from different initial conditions. The qualitative analysis of these simulations provides formal evidence of most effective control measures.

Conclusions. The implementation of the computational model is an extremely useful tool in terms of managing *A. baumannii* outbreaks. There is mathematical proof of the fact that the observance of efficient hygiene and screening rules reduces the number of infected patients.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, mathematical model, control and prevention measures, hospital infections.

Correspondencia:
José Elías García Sánchez
Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58-182, 37007-Salamanca, España.
E-mail: joegas@usal.es

INTRODUCCIÓN

El género *Acinetobacter* pertenece a la familia *Moraxellaceae* dentro del orden de las *Pseudomonadales*, siendo más de 25 las especies descritas dentro de dicho género. La más importante en patología humana es *A. baumannii* ya que suele encontrarse implicada en brotes infecciosos nosocomiales. De hecho, aunque en las últimas décadas las infecciones nosocomiales debidas a *A. baumannii* ocurrían de manera ocasional, en los últimos años se está convirtiendo en un importante patógeno nosocomial. Se encuentra caracterizado especialmente por sus cualidades como bacteria oportunista y resistente a la acción de los antimicrobianos, afectando fundamentalmente a pacientes en situación crítica que se encuentran sometidos a procedimientos invasivos tales como vías centrales y periféricas, ventilación mecánica, etc. En Estados Unidos según el CDC el 80% de las infecciones por *Acinetobacter* son debidas a *A. baumannii*[1]. Este gramnegativo oportunista está implicado en las unidades de cuidados intensivos neumonías asociadas a ventilación mecánica, infecciones de piel y partes blandas incluidas heridas, infecciones del tracto urinario, meningitis y bacteremia[2]. Para la OMS es critica la necesidad de obtener nuevos antimicrobianos para tratar las infecciones por esta bacteria[3].

Acinetobacter es una especie ubicua en la naturaleza encontrándose en multitud de objetos, animales y humanos. En este último caso, *A. Baumannii* se ha aislado en la piel (axilas, ingles, fosa antecubital, pliegues interdigitales y área perineal fundamentalmente), cavidad oral, tracto respiratorio superior y recto.

La propagación de *Acinetobacter* se produce a través de las manos del personal sanitario desde objetos inertes del ámbito hospitalario o desde el reservorio formado por los pacientes colonizados e infectados. Los principales factores que favorecen la colonización de los pacientes y trabajadores en el ambiente sanitario son los siguientes: el estado clínico de los pacientes y la duración de su estancia, el uso de técnicas invasivas y la presión antimicrobiana, la concentración y planificación del trabajo del personal sanitario, y los procedimientos higiénicos implementados.

La prevención y el control de los brotes por *Acinetobacter* se encuentran fuertemente condicionados por tres características fundamentales de esta bacteria: su prolongada supervivencia en el ambiente hospitalario, su resistencia a los antimicrobianos y su transmisión por contacto (manos, instrumental, equipamiento) que favorece la colonización.

Existen múltiples trabajos de naturaleza empírica en los que se analiza la repercusión de diferentes medidas para el control y prevención de estos brotes[4-6]: establecimiento de medidas de higiene, gestión laboral del personal sanitario, control de los pacientes colonizados, planificación de los tratamientos antimicrobianos. Los resultados obtenidos en dichos trabajos varían sensiblemente de unos a otros ya que se encuentran condicionados por el lugar de realización, la tipología de los pacientes estudiados, la metodología utilizada, etc.

Existen multitud de modelos matemáticos propuestos en la literatura científica para estudiar la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. o *Clostridium difficile*[7-9], aunque hay muy pocos desarrollados para el análisis del comportamiento de *A. baumannii*. De hecho, hasta donde llega nuestro conocimiento se han propuesto cuatro modelos dignos de mención: dos de ellos son modelos deterministas basados en ecuaciones diferenciales ordinarias[10,11], mientras que los otros dos son modelos estocásticos basados en cadenas de Markov[12] y autómatas celulares[13], respectivamente. En el modelo propuesto por Wang et al.[10] se demostraba que la proporción enfermeras-pacientes juega un papel fundamental para el control de la infección en ambientes relativamente limpios, mientras que en aquellos con gran presión colonizadora, las mejores medidas son las higiénicas. Doan et al.[11] propusieron una modificación del anterior estudiando la exposición a los antibióticos. Los resultados obtenidos en ambos modelos son importantes y corroboran lo estimado a partir de estudios empíricos, pero presentan sus limitaciones: en el trabajo de Wang et al. sólo se considera la colonización y no la infección, mientras que en el trabajo de Doan et al. no se distinguen entre pacientes y personal sanitario.

Nuestro objetivo es diseñar un nuevo modelo matemático que solvente las deficiencias presentadas por los dos anteriores, de manera que la demostración teórica de la eficacia de las diferentes medidas profilácticas se encuentre basada en un modelo lo más realista posible. Así, se distinguirá entre pacientes y personal sanitario (enfermeras y médicos) y se tendrán en cuenta diferentes estados clínicos: colonizados, no colonizados, infectados y pacientes dados de alta. Este modelo será de naturaleza determinista y basado en un sistema de nueve ecuaciones diferenciales ordinarias, y su desarrollo se basará en el modelo individual y estocástico desarrollado previamente por los autores[13].

Consecuentemente los objetivos de este trabajo son dos: por una parte predecir de manera eficaz el comportamiento de la dinámica de un brote de *A. baumannii* en el ambiente hospitalario teniendo en cuenta el mayor número de condicionantes posible, y por otro demostrar de manera formal la eficacia de las diferentes medidas de control y prevención que se derivan de los estudios empíricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del modelo matemático. El modelo matemático desarrollado para simular la dinámica de un brote por *A. baumannii* es un modelo determinista basado en el uso de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se trata además de un modelo compartimental en el que la población se clasifica en varios grupos o estados mutuamente excluyentes: pacientes no colonizados (P_S), pacientes colonizados (P_C), pacientes infectados (P_I), pacientes dados de alta (P_D), pacientes muertos (P_M), enfermeras no colonizadas (E_S), enfermeras colonizadas (E_C), médicos no colonizados (M_S) y médicos colonizados (M_C).

La dinámica del modelo se articula teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

(1) La unidad de tiempo, *t*, se mediará en horas.

(2) El número total de camas será *B*, de manera que el número total de pacientes ingresados será siempre inferior a *B*:

$$P_S(t) + P_C(t) + P_I(t) \leq B.$$

(3) Un paciente no colonizado pasa a estar colonizado con probabilidad pt_{EP} (*resp.* pt_{MP}) al entrar en contacto con una enfermera (*resp.* médico) colonizado. Asimismo, se colonizará con probabilidad pt_{OP} si entra en contacto con un objeto contaminado.

(4) Una enfermera (*resp.* médico) no colonizada pasará a estar colonizada con probabilidad pt_{PCE} ó pt_{PIE} (*resp.* pt_{PCM} ó pt_{PIM}) cuando entre en contacto con un paciente colonizado o infectado, con probabilidad pt_{EE} (*resp.* pt_{EM}) cuando entre en contacto con una enfermera colonizada, con probabilidad pt_{ME} (*resp.* pt_{MM}) cuando entre en contacto con un médico colonizado, o con probabilidad pt_{OE} (*resp.* pt_{OM}) cuando entre en contacto con un objeto colonizado.

(5) Un paciente colonizado se infectará con probabilidad *pi*.

(6) El personal sanitario (médicos y enfermeras) se descontaminará con probabilidad *pd*.

(7) Un paciente infectado se recuperará con probabilidad *pr* una vez que se haya iniciado el tratamiento antimicrobiano. En este caso, una vez recuperado de la infección causada por *A. baumannii*, el paciente volverá a encontrarse en estado de susceptible (y seguirá estando ingresado debido a su cuadro clínico original) con probabilidad *prs* o será dado de alta (si está también recuperado de su cuadro clínico original) con probabilidad 1-*prs*.

(8) Un paciente sano (no colonizado) o colonizado (no infectado) será dado de alta (al estar recuperado del cuadro clínico que le llevó a ingresar en la unidad de cuidados intensivos) con probabilidad *prc*.

(9) El número total de pacientes que ingresan viene definido por la variable $A(t)$ de manera que una porción *cl* de estos se encontrarán colonizados. Consideraremos además que el número de nuevos ingresos será igual al número de pacientes que han sido dados de alta o que han muerto:

$$A(t) = (1 - pr \cdot prs) \cdot P_I(t) + prc \cdot \big(P_C(t) + P_S(t)\big).$$

(10) Los diferentes actores del sistema (pacientes, personal sanitario y objetos) entrarán en contacto entre sí según unas determinadas funciones dependientes del tiempo: $c_{EP}(t)$: contacto entre enfermeras y pacientes; $c_{MP}(t)$: contacto entre médicos y

Tabla 1 **Valores de los parámetros utilizados en el modelo.**

Parámetro	Descripción	Valor	Fuente
t	Unidad temporal de contacto	1 día	Supuesto
pt_{PCE}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera	= pt_{EP}	Supuesto
pt_{PIE}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera	= 0.6 pt_{EP}	Supuesto
pt_{PCM}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a médico	= pt_{MP}	Supuesto
pt_{PIM}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a médico	= 0.6 pt_{MP}	Supuesto
pt_{EE}	Probabilidad de transmisión entre enfermeras	= 2 pt_{EP}	Estimado
pt_{EM}	Probabilidad de transmisión de enfermera a médico	= pt_{EE}	Estimado
pt_{ME}	Probabilidad de transmisión de médico a enfermera	= pt_{EE}	Estimado
pt_{MM}	Probabilidad de transmisión entre médicos	= pt_{EE}	Estimado
pt_{OP}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a paciente	0.128548 (por día)	Estimado referencia[14]
pt_{OE}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a enfermeras	0.128548 (por día)	Estimado referencia[14]
pt_{OM}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a médicos	0.128548 (por día)	Estimado referencia[14]
pt_{EP}	Probabilidad de transmisión de enfermeras a pacientes	0.01078	Referencia[15]
pt_{MP}	Probabilidad de transmisión de médicos a pacientes	= 0.33 pt_{EP}	Estimado
pi	Probabilidad de infección de un paciente colonizado	0.00008	Estimado referencia[16]
pd	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con un paciente	0.6	Referencia[17]
pr	Probabilidad de recuperación	[0.28, 0.84]	Estimado referencia[18]
prs	Tasa de reincorporación al estado de susceptible	0.5	Estimado
prc	Probabilidad de dar de alta a un paciente colonizado (no infectado)	0.0357	Estimado
cl	Tasa de nuevos ingresos colonizados	0.01	Estimado

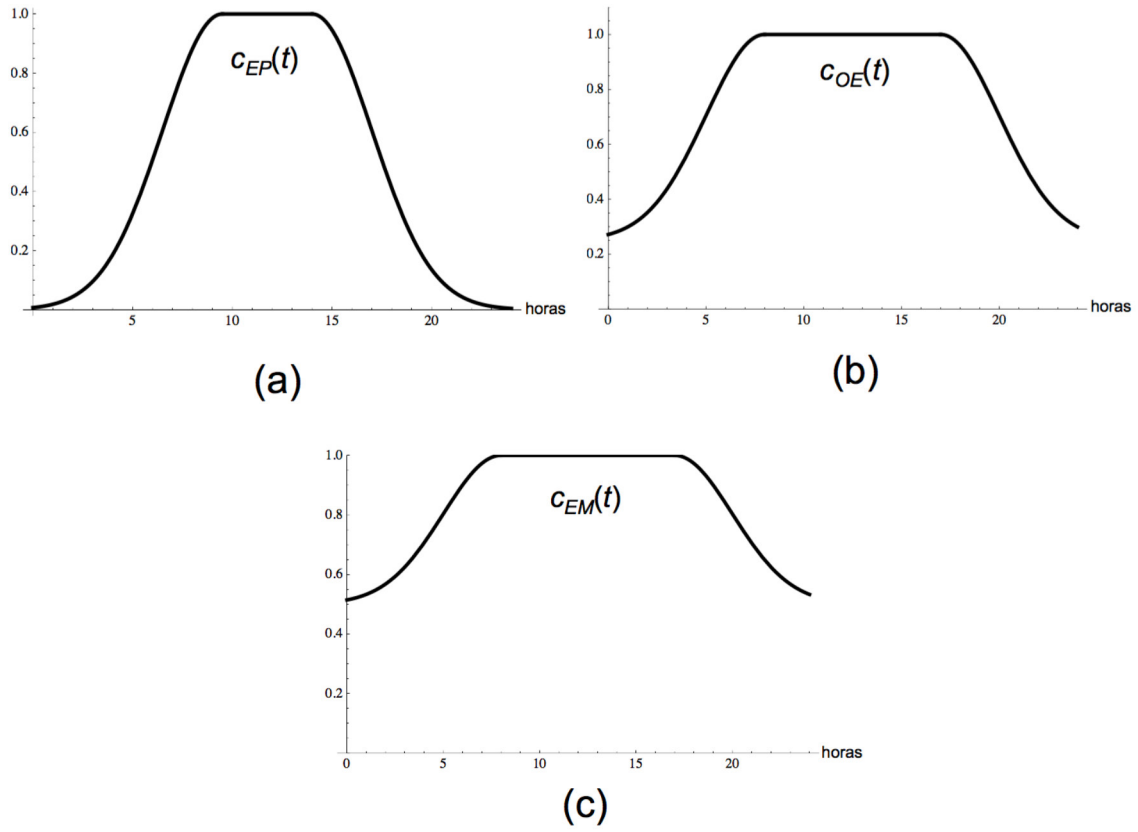


Figura 1 | **Funciones que determinan el contacto entre enfermeras y pacientes, objetos y pacientes, objetos y personal sanitario, y entre el personal sanitario.**

pacientes; $c_{OP}(t)$: contacto entre objetos y pacientes; $c_{OE}(t)$: contacto entre objetos y enfermeras; $c_{OM}(t)$: contacto entre objetos y médicos; $c_{EM}(t)$: contacto entre enfermeras y médicos; $c_{EE}(t)$: contacto entre enfermeras, y $c_{MM}(t)$: contacto entre médicos.

En el apéndice 1 se encuentra detallado de manera explícita el sistema de ecuaciones diferenciales que rige este modelo.

Estimación de los parámetros. Los valores de los parámetros utilizados en el modelo se encuentran referenciados en la tabla 1. La mayor parte de estos valores se han obtenido a partir de una revisión de la bibliografía existente, mientras que otros han sido estimados a partir de las características del modelo.

Los contactos entre los pacientes, el personal sanitario y los objetos dependerán de una serie de funciones que dependen del tiempo y que presentan un comportamiento periódico de manera diaria (figura 1). Su formulación matemática aparece en el apéndice 2. Se está suponiendo que el contacto entre los diferentes actores del modelo se produce con mayor intensidad en las horas centrales del día (de 8-9 de la mañana a 17 de la tarde), de manera que fuera de ese intervalo las tasas de contacto son menores. Además consideraremos lo siguiente:

(1) El contacto entre médico y paciente será un tercio inferior al contacto entre enfermera y paciente: $c_{MP}(t) = 0.33 \cdot c_{EP}(t)$.

(2) No se harán distinciones a la hora de considerar el contacto entre el personal sanitario entre sí: $c_{EM}(t) = c_{EE}(t) = c_{MM}(t)$.

(3) Análogamente supondremos que $c_{OE}(t) = c_{OM}(t)$.

(4) El contacto entre objetos y pacientes debe ser algo inferior al contacto entre enfermeras y pacientes ya que la mayor parte de las manipulaciones se realizan a través del instrumental. Consecuentemente $c_{OP}(t)=0.95 \cdot c_{EP}(t)$.

RESULTADOS

Características generales de las simulaciones. Se han llevado a cabo múltiples simulaciones partiendo de diferentes condiciones iniciales, de manera que se han ido variando los siguientes parámetros: las funciones contacto $C_{EP}(t)$, $C_{OE}(t)$ y $C_{EM}(t)$, la tasa de nuevos ingresos colonizados *cl*, la tasa de descontaminación del personal sanitario *pd*, y el número de pacientes inicialmente colonizados.

Se ha considerado como unidad temporal de contacto a t = 1 hora de manera que todas las simulaciones se corresponden a un periodo de tiempo de una semana (168 unidades temporales).

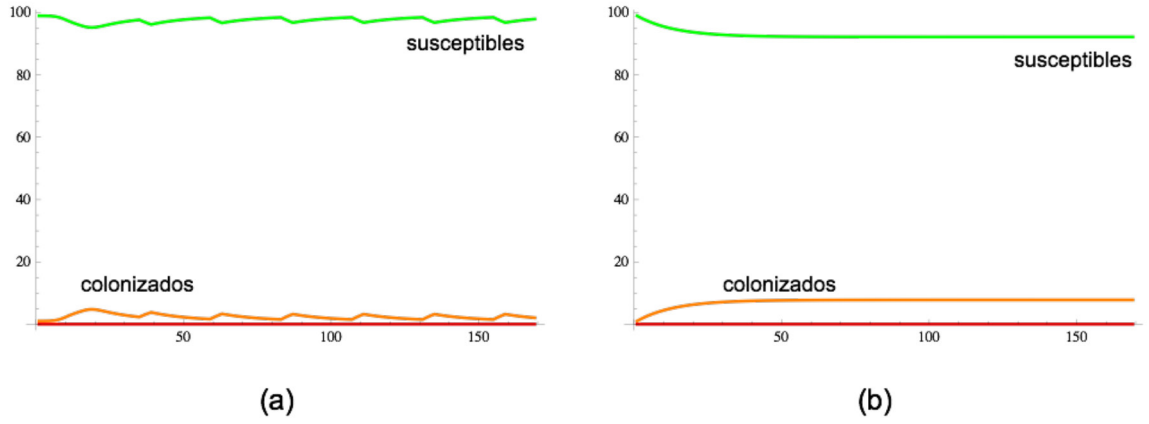


Figura 2 (a) Evolución temporal del número de pacientes susceptibles y colonizados cuando se supone que los contactos no son homogéneos. (b) Evolución temporal del número de pacientes susceptibles y colonizados cuando suponemos que las funciones que determinan los contactos son homogéneas y constantes.

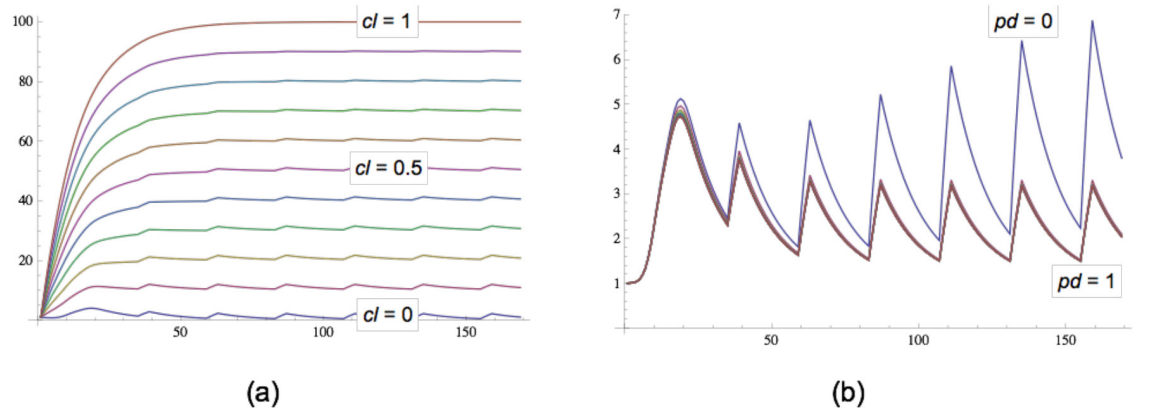


Figura 3 (a) Evolución del número de pacientes colonizados cuando se hace variar la tasa de ingreso de pacientes colonizados (cl). (b) Evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se hace variar la tasa de descontaminación del personal sanitario (pd).

En todas las simulaciones supondremos que el número de camas es $B = 100$, el número de enfermeras es 25 y el número de médicos 5. Además supondremos que, inicialmente, existe un único paciente colonizado y el resto es susceptible.

Finalmente, el valor de los parámetros involucrados en el modelo vienen definidos en la tabla 1.

Resultados de las simulaciones. En la figura 2 se muestra la evolución temporal del número de pacientes susceptibles, colonizados e infectados teniendo en cuenta dos escenarios: uno homogéneo y otro no homogéneo. En la figura 2(a) se supone que el contacto entre los pacientes, el personal sanitario y los objetos no es homogéneo y viene dado por las funciones $C_{EP}(t)$, $C_{OE}(t)$ y $C_{EM}(t)$ definidas anteriormente. En la figura 2(b) se supone que los contactos entre los diferentes actores son homogéneos y constantes, esto es: $C_{EP}(t) = C_{OE}(t) = C_{EM}(t) = 1$.

En la figura 3(a) se refleja la evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se varía la tasa de nuevos ingresos colonizados. Así se supone que $cl = 0, 0.1, 0.2, 0.3,...,0.9, 1$. Finalmente, en la figura 3B se muestra la evolución del número de pacientes colonizados cuando lo que varía es la tasa de descontaminación del personal sanitario: $pd = 0, 0.1,...,0.9, 1$.

DISCUSIÓN

El contacto entre los pacientes susceptibles y los agentes contaminados (personal sanitario colonizado y/o

objetos contaminados) marca la tendencia evolutiva del número de pacientes tanto susceptibles como colonizados. Esto es, si suponemos que el contacto no es homogéneo, sino que varía con el tiempo según de una determinada función entonces dicha variación queda reflejada en el comportamiento del número de pacientes de cada tipo (figura 2). Asimismo, si no se adopta ninguna medida profiláctica sobre la población global de pacientes ingresados y sólo se actúa sobre aquellos pacientes en los que se ha detectado la colonización, se seguirán produciendo brotes epidémicos de manera periódica (este efecto se ve claramente en la figura 2(a)), llegándose en este caso a una situación de equilibrio endémico.

El cribado en la admisión de pacientes es también un factor fundamental que influye sobremanera en la evolución de los pacientes colonizados. El incremento en el porcentaje de pacientes de nuevo ingreso colonizados da lugar a un incremento significativo en el número de pacientes colonizados en la unidad de cuidados intensivos. Como se puede apreciar en la figura 3(a) el comportamiento de las distintas evoluciones (para los distintos valores del parámetro *cl*) es similar alcanzándose un estado de equilibrio endémico (ya que no estamos considerando medidas de control de la infección). Se puede apreciar como para valores bajos de *cl*, la evolución del número de pacientes colonizados refleja de manera clara el tipo de contacto existente entre los pacientes y los actores contaminantes, aunque dicha tendencia se va difuminando a medida que el número de pacientes de nuevo ingreso colonizados aumenta.

Finalmente, el efecto que tienen los hábitos de higiene del personal sanitario sobre la dinámica del brote por *A. baumannii* se ha estudiado también y las simulaciones más representativas se muestran en la figura 3(b). Como se puede observar, a medida que la probabilidad de descontaminación sube, se reduce el número de pacientes colonizados. Obsérvese que dicha disminución es muy acentuada en el paso de $pd = 1$ a $pd = 0.9$, mientras que es poco significativa cuando el parámetro *pd* se encuentra en el intervalo [0, 0.9]. Así pues, podemos obtener las siguientes dos conclusiones: (1) El mantenimiento de unos rigurosos y constantes hábitos de higiene disminuye el impacto del brote infeccioso, aunque por sí sola esta medida no es capaz de erradicarlos ; y (2) Existe una gran diferencia entre no mantener ninguna medida de higiene ($pd = 0$) y llevar a cabo alguna por mínima que sea ($pd > 0$), esto es, aunque sean mínimas las medidas de higiene desarrolladas entre el personal sanitario, el impacto sobre el desarrollo del brote infeccioso es considerable.

El modelo propuesto no sólo nos permite formalizar matemáticamente los resultados que se derivan de otros estudios experimentales sino que también nos proporciona una herramienta para predecir el comportamiento de un determinado brote bajo unas condiciones específicas.

Apéndice 1

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que rige la dinámica del modelo propuesto es el siguiente:

$$\frac{dP_S(t)}{dt} = (1-cl)\cdot A(t) - pt_{EP}\cdot c_{EP}(t)\cdot P_S(t)\cdot E_C(t) - pt_{MP}\cdot c_{MP}(t)\cdot P_S(t)\cdot M_C(t) - pt_{OP}\cdot c_{OP}(t)\cdot P_S(t) + pr\cdot prs\cdot P_I(t) - prc\cdot P_S(t)$$

$$\frac{dP_C(t)}{dt} = cl\cdot A(t) + pt_{EP}\cdot c_{EP}(t)\cdot P_S(t)\cdot E_C(t) + pt_{MP}\cdot c_{MP}(t)\cdot P_S(t)\cdot M_C(t) + pt_{OP}\cdot c_{OP}(t)\cdot P_S(t) - pi\cdot P_C(t) - prc\cdot P_C(t)$$

$$\frac{dP_I(t)}{dt} = pi\cdot P_C(t) - pr\cdot P_I(t) - (1-pr)\cdot P_I(t)$$

$$\frac{dP_D(t)}{dt} = pr\cdot(1-prs)\cdot P_I(t) + prc\cdot\left(P_C(t)+P_S(t)\right)$$

$$\frac{dP_M(t)}{dt} = (1-pr)\cdot P_I(t)$$

$$\frac{dE_S(t)}{dt} = -E_S(t)\cdot c_{EP}(t)\cdot\left(pt_{PCE}\cdot P_C(t) + pt_{PIE}\cdot P_I(t)\right) - pt_{EE}\cdot c_{EE}(t)\cdot E_S(t)\cdot E_C(t) - pt_{ME}\cdot c_{EM}(t)\cdot E_S(t)\cdot M_C(t) - pt_{OE}\cdot c_{OE}(t)\cdot E_S(t) + pd\cdot E_C(t)$$

$$\frac{dE_C(t)}{dt} = E_S(t)\cdot c_{EP}(t)\cdot\left(pt_{PCE}\cdot P_C(t) + pt_{PIE}\cdot P_I(t)\right) + pt_{EE}\cdot c_{EE}(t)\cdot E_S(t)\cdot E_C(t) + pt_{ME}\cdot c_{EM}(t)\cdot E_S(t)\cdot M_C(t) + pt_{OE}\cdot c_{OE}(t)\cdot E_S(t) - pd\cdot E_C(t)$$

$$\frac{dM_S(t)}{dt} = -M_S(t)\cdot c_{MP}(t)\cdot\left(pt_{PCM}\cdot P_C(t) + pt_{PIM}\cdot P_I(t)\right) - pt_{MM}\cdot c_{MM}(t)\cdot M_S(t)\cdot M_C(t) - pt_{EM}\cdot c_{EM}(t)\cdot M_S(t)\cdot E_C(t) - pt_{OM}\cdot c_{OM}(t)\cdot M_S(t) + pd\cdot M_C(t)$$

$$\frac{dM_C}{dt} = M_S(t)\cdot c_{MP}(t)\cdot\left(pt_{PCM}\cdot P_C(t) + pt_{PIM}\cdot P_I(t)\right) + pt_{MM}\cdot c_{MM}(t)\cdot M_S(t)\cdot M_C(t) + pt_{EM}\cdot c_{EM}(t)\cdot M_S(t)\cdot E_C(t) + pt_{OM}\cdot c_{OM}(t)\cdot M_S(t) - pd\cdot M_C(t)$$

Apéndice 2

$$c_{EP}(t) = \begin{cases} e^{-\frac{(t-9.5)^2}{18}}, & 0 \le t \le 9.5, \\ 1, & 9.5 \le t \le 14, \\ e^{-\frac{(t-14)^2}{18}}, & 14 \le t \le 24, \end{cases}$$

$$c_{OE}(t) = \begin{cases} 0.25 + 0.750011\cdot e^{-\frac{(t-8)^2}{18}}, & 0 \le t \le 8, \\ 1, & 8 \le t \le 17, \\ 0.25 + 0.750011\cdot e^{-\frac{(t-17)^2}{18}}, & 17 \le t \le 24, \end{cases}$$

$$c_{EM}(t) = \begin{cases} 0.5 + 0.500008\cdot e^{-\frac{(t-8)^2}{18}}, & 0 \le t \le 8, \\ 1, & 8 \le t \le 17, \\ 0.5 + 0.500008\cdot e^{-\frac{(t-17)^2}{18}}, & 17 \le t \le 24, \end{cases}$$

BIBLIOGRAFÍA

1. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centre for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29 : 996-1011.
2. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. Semin Respir Crit Care Med 2011, 32, 115-38.
3. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneve: WHO; 2017. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
4. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferro S, D'Alessandro D, Grillo OC *et al*. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections within the Italian netwrok SPIN-UTI. J Hosp Infect 2013; 84: 52-8.
5. Apisarnthanarak A, Rujanavech S, Luxamesathaporn P, Mundy LM. Intensified infection control measures to minimize the spread of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 445-7.
6. Hong KB, Oh HS, Song JS, Lim JH, Kang DK, Son IS *et al*. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 685-90.
7. Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del Rey A, Rodríguez-Encinas A, Rodríguez-Sánchez G, García-Sánchez JE. Modelos matemáticos en el estudio de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas a partir de un metaanálisis. Rev Esp Quimioter 2012; 25: 172-79.
8. Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Marquess J, Clements AC. Assessing control bundles for *Clostridium difficile*: a review and mathematical model. Emerg Microbes Infect. 2014; 3: e43. doi: 10.1038/emi.2014.43.
9. Chang, Qiuzhi; Lipsitch, Marc; Hanage, William P. Impact of host heterogeneity on the efficacy of interventions to reduce *Staphylococcus aureus* carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016; 37: 197-204.
10. Wang X, Chen Y, Zhao W, Wang Y, Song Q, Liu H, et al. A data-driven mathematical model for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in an intensive care unit. Sci Rep 2015; 5: 9478.
11. Doan TN, Kong DCM, Marshall C, Kirkpatrick CMJ, McBryde ES. Modeling the impact of interventions against *Acinetobacter baumannii* transmission in intensive care units. Virulence 2016; 7(2): 141-52.
12. Doan TN, Kong DCM, Marshall C, Kirkpatrick CMJ, McBryde ES. Characterising the transmission dynamics of *Acinetobacter baumannii* in intensive care units using Hidden Markov Models. PloS ONE 2015; 10(7): e0132037.
13. García-Sánchez JE, Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del Rey A, Rodríguez Encinas A, Rodríguez Sánchez R. Prevención de un brote de *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos. Rev. Esp. Quimioter. 2015; 28: 10-20.
14. Álvarez Lerma F, editor. *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España; 1998.
15. Hawkshead J, Bowles J, Figueroa J. Reduction in MDRA transmission in an adult ICU via a multifaced approach including universal gown and gloves. Proc. SHEA 2011; 2011, abstract 272.
16. García-Ortega L, Arch O, Pérez-Canosa C, Lupión C, González C, Rodríguez-Baño J. Control measures for *Acinetobacter baumannii*: A survey of Spanish hospitals. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 36-38.
17. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: Stochastic and management effects. J Hosp Infect 1999; 43: 131-47.
18. Bou R, Gomar S, Hervás F, Amorós A. Erradicación de un brote nosocomial de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente tras el ajuste de cargas de trabajo y refuerzo de precauciones específicas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 584-9.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original

Laura López-González[1]
Francisco Javier Candel[1,3]
José Manuel Viñuela-Prieto[1]
Juan María González-Del Castillo[2,3]
Ana Belén García[1]
Irene Pena[1]
Iciar Rodríguez-Avial[1]

Useful independent factors for distinguish infection and colonization in patients with urinary carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation

[1]Clinical Microbiology Department. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. Complutense University.
[2]Emergency Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain. Complutense University.
[3]Health Research Institute, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain.

ABSTRACT

Objective. The aim of this study is to know epidemiologic and clinical differences among those patients colonized or infected by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) and develop a predictive model to facilitate the clinical approach concerning to start antimicrobial therapy.

Methods. Observational retrospective cohort study was performed involving all patients with Urine carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation (UCPEI) between November 2013 and July 2015. Patients were classifieds as colonized or infected considering Center for Disease Control and Prevention (CDC) definition for urinary tract infection (UTI).

Results. A total of 72 patients were included, mean age 76.4 (IQR 23-99) years and 40 (55.6%) were women. Thirty-four (47.2%) were colonized and 38 (52.8%) met the criteria of UTI and were considered infected. The independent variables associated to infection were female sex, peripheral vascular disease, admission in medical ward, permanent urinary catheter carrier, previous antimicrobial therapy, and length of stay. Isolation of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae behaved as a non UTI (colonization) factor in comparison with KPC or VIM CPE. The developed predictive model showed an area under the curve (AUC) of 0.901 (95% CI: 0.832-0.970; $p < 0.001$).

Conclusion. The predictive model that includes all this factors has demonstrated a good accuracy for infection diagnosis in these patients, an important issue considering that establishing the diagnosis of infection is not always easy in the profile of patients in which a CPE is isolated.

Key words: Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, complicated urinary infection, colonization, urinary catheter, risk factors, therapy

Correspondence:
Francisco Javier Candel MD PhD
Department of Clinical Microbiology. Hospital Clinico San Carlos.
Health Research Institute. Universidad Complutense.
Avda. profesor Martín Lágos s/n. 28040 Madrid. Spain.
Mail: fj.candel@gmail.com
Phone: +34 91 330 3486

Factores independientes útiles para distinguir colonización e infección en pacientes con aislamiento urinario de enterobacterias portadoras de carbapenamasas

RESUMEN

Objetivo. El objetivo de este estudio es conocer las diferencias epidemiológicas y clínicas entre los pacientes colonizados e infectados por Enterobacterias productoras de carbapenemasa y desarrollar un modelo predictivo para facilitar el abordaje clínico para iniciar la terapia antimicrobiana.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo observacional que incluyó a todos los pacientes con aislamiento de Enterobacterias productoras de carbapenemasa de la orina entre noviembre de 2013 y julio de 2015. Los pacientes fueron clasificados como colonizados o infectados considerando la definición de CDC para la infección del tracto urinario (UTI).

Resultados. Se incluyeron un total de 72 pacientes, con edad media de 76,4 años (IQR 23-99) y 40 (55,6%) mujeres. Treinta y cuatro (47,2%) fueron colonizados y 38 (52,8%) cumplieron con los criterios de UTI y se consideraron infectados. Las variables independientes asociadas a la infección fueron el sexo femenino, la enfermedad vascular periférica, el ingreso en una planta de medicina, el ser portador de catéter urinario permanente, haber recibido terapia antimicrobiana previa y una estancia media prolongada. El aislamiento de Enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo OXA-48 se comportó como un factor de colonización en comparación con el aislamiento de KPC o VIM. El modelo predictivo desarrollado mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,901 (IC del 95%: 0,832-0,970, p <0,001).

Conclusión. El modelo predictivo que incluye todos estos factores ha demostrado una buena precisión para el diagnóstico de infección en estos pacientes, una cuestión importante teniendo en cuenta que establecer el diagnóstico de infección

no siempre es fácil en el perfil clínico de los pacientes con aislamiento de una enterobacteria portadora de carbapenemasa.

Palabras Clave: Enterobacteria portadora de carbapenemasa, infección urinaria, colonización, sonda urinaria, factores de riesgo, tratamiento.

INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is the most common healthcare-associated infection. In our country, as the ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) showed in 2012, UTI represented 18.82% of all nosocomial infections[1]. Nosocomial UTI has been related to the presence of a urinary catheter in more than 80% of the cases, as long as with the duration and the permanent catheterization[2]. In patients undergoing multiple antibiotic treatments or admitted to a social-health centre, isolation of multiresistant gram-negative agents is frequent, such as extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL) and AmpC β-lactamases[3-5].

In the last 3 years, the CPE isolation has emerged in a wide range of infections, including UTI, hospital acquired pneumonia, intra-abdominal infections, and primary bacteriemia[6]. The urine is the sample where the majority of CPE are isolated, such as *Klebsiella pneumoniae,* and displays different types of carbapenemases such as KPC (class A), VIM (class B) and OXA (class D). OXA-48 is by far the most common type of carbapenemase circulating in Spain[5,7]. CPE UTIs represents a growing nosocomial infection.

However, the isolation of a microorganism in urine does not necessarily imply the presence of infection and may simply be related to the status of been colonized. Deciding if a patient is infected or colonized is not always easy in patients with CPE isolation, since they are usually elderly, invasive devices carriers and with significant comorbidity. In this patient profile the clinical and analytical manifestations could be very inexpressive, which makes it difficult to decision-making regarding the initiation or not of antibiotic treatment. Several studies have evaluated the risk factors for infection caused by CPE such as previous antibiotic therapy, presence of an indwelling urinary catheter, surgery, procedures like cardiac catheterization and endoscopy, and admission to an ICU[3]. While lot is known regarding the risk factors for selecting a CPE, little is known to discern among colonization and infection.

Therefore, the aim of this study is to know if there is any different in the epidemiology and clinical characteristics between patients colonized and infected by CPE and develop a predictive model in order to help in the decision-making concerning antibiotic treatment.

MATERIAL AND METHODS

Study design. An observational retrospective cohort study was performed involving all patients with UCPEI in a tertiary hospital between November 2013 and July 2015. Patients were identified through the Microbiology Department database and only a single episode per patient, the first one, was considered during the study period. Study was approved by Ethical Committee in Hospital Clínico San Carlos.

Patient selection. Data were collected from the microbiology laboratory records of patients with UCPEI. Each patient was included only once, at the time of the first UCPEI from clinical samples, and was evaluated and classified either as infected (UTI) or colonized (asymptomatic bacteriuria). UTI was defined as the combination of a positive urine culture growing (≥10^5 CFU/ml) of CPE and ≥ 2 of the following symptoms: urinary symptoms, fever without other demonstrable focus and / or pathological urine analysis (pyuria, leucocytes and nitrites)[8].

Study setting. Hospital Clínico San Carlos is a tertiary, urban, teaching hospital, with an assigned area of approximately 500,000 patients in Madrid.

Definition and collection of variables. Clinical data were obtained by both fulfilling a clinical protocol and consulting medical records, demographic data (age and gender) and comorbidities (Charlson comorbidity index). Severity in comorbidity was defined as a Charlson index ≥3. Risk factors considered selectors of multiresistant pathogens (CPE) were prior antibiotic or hospital admission, indwelling invasive devices, length of stay, type of admission ward, intraabdominal surgery, urological procedures, and selective bowel decontamination. Permanent urinary catheter were defined as urinary catheter with duration of more than 30 days, double J or Pigtail catheter insertion.

Concerning previous antimicrobial therapy, type of antibiotic was also registered (penicillin, penicillin with penicillinase inhibitors, cephalosporines, carbapenems, and fluoroquinolones). It was defined if patients had taken 1 course of antibiotic therapy or more. The ecological impact derived from the usage of carbapenems, define as isolation of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa or Stenotrophomonas maltophilia* within the previous two months, and ESBL-producing Enterobacteriaceae isolation within the previous 6 months of UCPEI were also registered.

A follow-up was carried out, by consulting the electronic clinical history, to determine length of hospital stay, antibiotherapy administered after UTI and the 30-day and 90-day mortality after the index event. The variables were registered in an electronic data collection notebook. The dependent variable consisted on the classification of patients either as colonized or infected.

Microbiological procedures. Enterobacteriaceae strains recovered from urine with imipenem minimum inhibitory concentration (MICs) ≥1 mg/L were prospectively collected. Bacterial identification were performed using MALDI-TOF biotyper mass spectrometry (Bruker, Co), and antibiotic susceptibility testing using Wider® (Fco. Soria Melguizo, Madrid, Spain) or VITEK® (bioMérieux) systems. Imipenem MICs were confirmed by Etest (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). Isolates were categorized as susceptible or resistant to the antibiotics tested according to the interpretative criteria of the CLSI[9]. Breakpoints for tigecycline, fosfomycin and colistin were those of the Euro-

Table 1 **Characteristics of the patients based on the established classification of infected or colonized**

VARIABLE	UTI	COLONIZED	OR (95% CI)	P value
Age (years) [76.4(29-99)]	81.5 (69-84)	80 (68-85)		0.756
Female sex [40 (55.6)]	25 (65.8)	15 (44.1)		0.065
COMORBIDITY				
Charlson Index ≤ 3 [48 (66.6)]	24 (63.2)	24 (70.6)	0.71 (0.26-1.92)	0.504
Diabetes without end-organ damage [10 (13.8)]	3 (7.9)	7 (20.6)	0.33 (0.07-1.39)	0,12
Diabetes with end-organ damage [8 (11.1)]	3 (7.9)	5 (15.2)	0.48 (0.10-2.18)	0,335
Moderate or severe renal disease [13(18)]	7 (18.4)	6 (17.6)	1.05 (0.31-3.51)	0,932
Myocardial infarction [8(11.1)]	4 (10.5)	4 (11.8)	0.88 (0.20-3.83)	0.867
Congestive heart failure [15(20.8)]	11 (28.9)	4 (11.8)	3.05 (0.86-10.73)	0.073
Peripheral vascular disease [13(18)]	5 (13.2)	8 (23.5)	0.49 (0.14-1.68)	0.253
Cerebrovascular disease [6(8.3)]	3 (7.9)	3 (8.8)	0.88 (0.16-4.71)	0.887
Hemiplegia [8(11.1)]	7 (18.4)	1 (2.9)	7.45 (0.86-64.09)	0.037
Connective tissue disease [4(5.5)]	2 (5.3)	2 (5.9)	0.88 (0.11-6.68)	0.909
Dementia [15(20.8)]	7 (18.4)	8 (23.5)	0.73 (0.34-2.29)	0.594
Chronic pulmonary disease[10(13.8)]	7 (18.4)	3 (8.8)	2.33 (0.55-9.86)	0.24
Moderate or severe liver disease [3(4.1)]	1 (2,6)	2 (5.9)	0.43 (0.03-4.99)	0.491
Mild liver disease [5(7)]	2 (5.3)	3 (8.8)	0.57 (0.90-3.66)	0.553
Peptic ulcer disease[3(4.1)]	2 (5.3)	1 (2.9)	1.83 (0.15-21.17)	0.623
Leukemia	0	0		
Lymphoma [3(4.1)]	2 (5.3)	1 (2.9)	1.83(0.15-21.17)	0.623
Tumor without metastasis [15(20.8)]	7 (18.4)	8 (23.5)	0.73 (0.23-2.29)	0.594
Metastatic solid tumor [8(11.1)]	6 (15.8)	2 (5.9)	3 (0.56-15.99)	0.182
AIDS	0	0		
SITE OF ADMISSION				
Medical ward [38(52,8)]	25 (65.8)	13 (38.2)	3.10 (1.18-8.13)	0.019
Surgical ward [19(26.4)]	7 (18.4)	12 (35.3)	0.41 (0.14-1.22)	0.105
Emergency room [4(8.6)]	2 (5.3)	2 (5.9)	0.88 (0.11-6.68)	0.909
Admission in ICU [11(15.2)]	4 (10.5)	7 (20.6)	0.45 (0.12-1.71)	0.236
RISK FACTORS				
SBD [14(19.4)]	7 (18.4)	7 (38.2)	0.36 (0.12-1.06)	0.061
Digestive endoscopy [21(29.1)]	12 (31.6)	9 (26.5)	1.28 (0.46-3.56)	0.634
Mechanical ventilation [19(26.4)]	9 (23.7)	10 (29.4)	0.74 (0.26-2.12)	0.583
Intraabdominal surgery [12(16.6)]	4 (13.2)	8 (23.5)	0.77 (0,30-1,97)	0,598
Urinary catheter [54(75)]	30 (78.9)	24 (70.6)	1.56 (0.53-5.57)	0.413
Permanent urinary catheter [10(13.9)]	8 (21.6)	2 (6.2)	4.13 (0.81-21.14)	0.070
Central venous catheter [25 (34.7)]	14 (36.8)	11 (32.4)	1.22 (0.46-3.23)	0.690

UTI: urinary tract infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IQR: Interquartile range; UCPEI: Urine carbapenem-producing Enterobacteriaceae isolation; ICU: intensive care unit; SBD: Selective bowel decontamination; ESBL: extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae.

pean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for Enterobacteriaceae[10].

Carbapenemase production was screened by the modified Hodge test (MHT). The presence of MBL was detected by the combined disk test with imipenem and EDTA (10 µL, 100 mM), and the combined disk test with meropenem and phenylboronic acid (PBA) (10 µL/µL, 40 µg/µL) was used to screen for production of class A carbapenemases. All of the isolates in which carbapenemase production was detected were characterised by molecular methods. PCR was used for identification of the carbapenemase genes *bla*KPC, *bla*VIM, *bla*IMP, *bla*NDM-1and *bla*OXA-48[11,12].

Statistical analysis. To analyse all variables between colonized and infected patients univariate analysis were carried out. The Student t and Mann-Whitney U tests were used to compare normally and non-normally distributed continuous variables, respectively. Comparison of proportions for categorical variables was performed by Fisher's exact test or chi-square test. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated for all valid associations. Multivariate logistic regression models (backward stepwise) were performed using the presence of infection as the dependent variable and including those significantly ($p \leq 0.20$) associated in the univariate analysis as independent variables. To identify the variables independently associated with infection, a significance level of $p \leq 0.05$ was considered. The power of the logistic regression model to discriminate between colonized and infected patients was expressed as the area under the receiver-operating characteristics curve (AUROC). The statistical analyses were performed using the statistical package SPSS 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Table 1 **Characteristics of the patients based on the established classification of infected or colonized (cont.)**

VARIABLE	UTI	COLONIZED	OR (95% CI)	P value
MICROBIOLOGICAL RESULTS				
Length of stay to UCPEI (days) [22.21(0-96)]	21.5 (7-34)	15.5 (9-30)		0.520
Isolation of ESBL- producing bacteria [17(23.6)]	9 (23.7)	8 (23.5)	1 (0.33-2.99)	0.988
Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* [5(6.9)]	2 (5.3)	3 (8.8)	0.57 (0.90-3.66)	0.553
Stenotrophomonas maltophilia [2 (2.8)]	1 (2.6)	1 (2.9)	0.89 (0.54-14.83)	0.936
KPC [31 (43.1)]	17 (44.7)	14 (42.2)	1.15 (0.45-2.94)	0,761
VIM [10 (13.9)]	7 (18.4)	3 (8.8)	2.33 (0.55-9.86)	0.240
OXA [30 (41.7)]	13 (34.2)	17 (50)	0.52 (0.20-1.34)	0.175
ANTIBIOTIC THERAPY				
One full course of antibiotics [53(73.6%)]	31 (81.6)	22 (64.7)	2.41 (0.82-7.11)	0.105
Penicilin [3(4.1)]	0 (0)	3 (7.9)	0.39 (0.30-0.50)	0.036
Penicillin with penicillinase inhibitors [16(22.2)]	9 (16.7)	7 (18.4)	0.88 (0.29-2.63)	0.827
Cephalosporines[17(23.6)]	11 (20.4)	6 (15.8)	1.36 (0.45-4.07)	0.577
Carbapenems [31(43)]	20 (37)	11 (28.9)	1.44 (0.59-3.52)	0.419
Fluoroquinolones [25(34.7)]	14 (25.9)	11 (28.9)	0.85 (0.34-2.17)	0.748
CLINICAL OUTCOME				
Length of stay (days) [34.19(1-100)]	34.5 (21-53)	25.5 (13-41)		0.112
30-day-mortality [17(23.6)]	13 (34.2)	4 (11.8)	1.36 (0.45-4.07)	0.577
90-day-mortality [10(13.9)]	7 (18.4)	3 (8.8)	1.44 (0.59-3.52)	0.419

UTI: urinary tract infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IQR: Interquartile range; UCPEI: Urine carbapenem-producing Enterobacteriaceae isolation; ICU: intensive care unit; SBD: Selective bowel decontamination; ESBL: extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae.

RESULTS

Seventy-two patients with CPE isolates from urine samples were finally included. The mean age was 76.4 (IQR 23-99) years and 40 (55.6%) were women. Moreover, 38 (52.8%) isolates corresponded to patients hospitalized in medical wards, 19 (26.4%) to patients from surgical wards, 11 (15.2%) from the ICU, and 4 (8.6%) from the emergency room. Thirty-four (47.2%) patients were colonized and 38 (52.8%) met the criteria of UTI and were considered infected.

Concerning the evolution of the clinical processes, a total of 27 (37.5%) patients died, 17 (23.6%) of them within 30 days from admission and 10 (13.9%) within 90 days. After adjusted by comorbidity using the Charlson score, the mortality rate was higher among the patients admitted to medical wards than those admitted to surgical wards (13 of 38 vs 4 of 36; p=0.017).

Our study showed that 24 (33.3%) patients had a Charlson index ≥ 3. Among patients that had suffered instrumentalization, 54 (75%) an indwelling urinary catheter, 10 (13.9%) a permanent urinary catheter, 21 (29.1%) undergone digestive endoscopy, 12 (16.6%) intraabdominal surgery, and 3 (4.1%) undergone urological procedures. Moreover, 14 (19.4%) patients received selective bowel decontamination, 19 (26.4%) underwent mechanical ventilation, and 25 (34.7%) bore central venous catheter. The median length of stay was 34.19 (IQR: 1-100) days. Mean time from admission to UCPEI was 22.21 (IQR: 0-96) days. Twenty-four (33.3%) patients had been admitted in the ICU, and the mean stay was 8.18 (IQR: 0-95) days.

Regarding the previous antibiotic therapy, 53 (73.6%) patients had received at least one full course of antibiotics, mainly with carbapenems [31 (43%) patients], followed by fluoroquinolones [25 (34.7%) patients], cephalosporines [17 (23.6%) patients], penicillin with penicillinase inhibitors [16 (22.2%) patients], and penicillins [3 (4.1%) patients]. ESBL-producing Enterobacteriaceae were isolated in 17 (23.6%) of patients within the previous 6 months to UCPEI, carbapenem-resistant *P. aeruginosa* in 5 (6.9%) and *S. maltophilia* in 2 (2.8%), both two last within the previous 2 months to UCPEI.

The most frequent antimicrobial treatments used were fosfomycin (23%), in combinations with extended infusion of meropenem (EIM) (18%), or tigecycline (12%) prescribed at high dose (100 mg twice a day).

Microbiological results. In relation to the isolated pathogens, 58 (80.6%) were *K. pneumoniae*, 2 (2.8%) *Klebsiella oxytoca*, 7 (9.7%) *Enterobacter cloacae*, 2 (2.8%) *Enterobacter aerogenes*, 2 (2.8%) *Serratia marcescens*, and 1 (1.4%) *Providencia stuartii*.

The genotyping testing characterized 31 (43.1%) isolates as positive for KPC, 30 (41.7%) isolates as OXA-48 enzyme, 10 (13.9%) as VIM, and 1 (2.1%) as KPC + VIM. About antimicrobial resistance, 70 (97.2%) isolates showed imipenem resistance, and in 37 (51.4%) isolates MICs were ≤ 8 mg/L. Ciprofloxacin resistance was found in 69 (95.8%) of the isolates. Twenty-four (33.3%) isolates were resistant to colistin, 32 (44.4%) to tigecycline, 26 (36.1%) to fosfomycin and 7 (9.7%) to amikacin.

Infection and colonization. Table 1 shows the characteristics of the patients and the univariate analyses based on the established classification of infected or colonized.

UTI was more frequent among women (62.5% vs 40.6%,

Table 2 Independent variables associated to infection in patients with UCPEI

VARIABLE	OR (95% CI)	P value
Sex	8,595 (1,776-41,592)	0.007
Peripheral vascular disease	0.055 (0.006-0.5)	0.010
Medical ward admission	24,599 (2,605-232,260)	0.005
Permanent urinary catheter	41,216 (2,348-723,443)	0.011
One course of antibiotic	11,957 (1,752-81,604)	0.011
Length of stay	1,049 (1-1,101)	0.049
OXA-48	0.027 (0.002-0.355)	0.006

UCPEI: Urine carbapenem-producing Enterobacteriaceae isolation

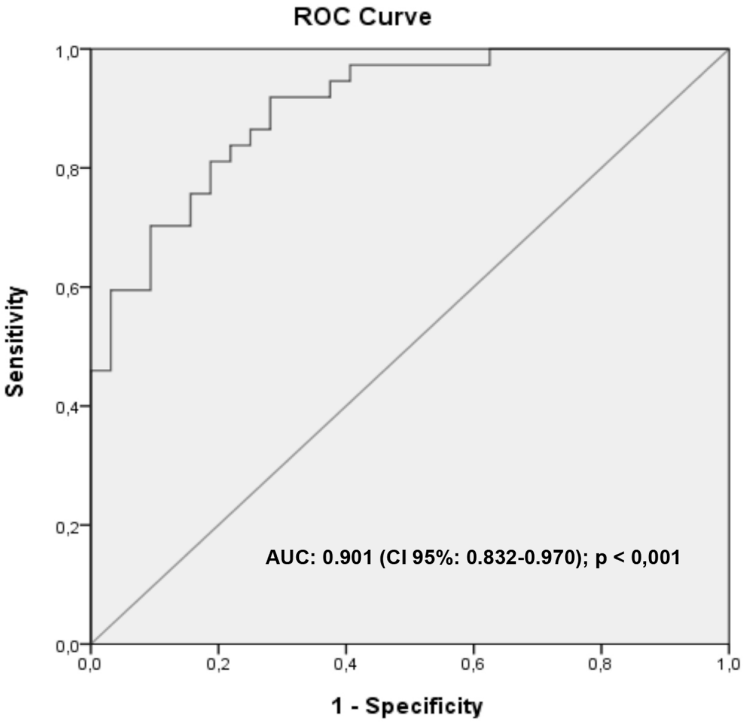


Figure 1 (a) ROC curve and area under curve (AUC) of the predictive model of infection in patients with patients with UCPEI.

ROC: Receiver-operating characteristics
UCPEI: Urine carbapenem-producing Enterobacteriaceae isolation

p=0.065) and patients with co-morbid conditions at the time of admission (58.5% vs 45.2%, p=0.260). The percentage of patients presenting permanent urinary catheter was higher in infected than in those CPE carriers (80% vs 49.2%, p=0.07). Infections were more frequent among medical wards (65.8% vs 38.2%, p=0.019). The median hospital stay prior to culture collection (40.21 vs 32.35 days, p=0.112) and prior antibiotic exposure rate was higher among patients with infection than colonized (58.5% vs 36.8%, p=0.105). Percentage of deaths was higher among infected patients than among colonized in the first 30 days (76.5% vs 45.5%, p=0.025).

Table 2 shows the results of the multivariate analyses. The independent variables selected by the logistic regression model (Nagelkerke R-square = 0.607; p<0,001), Hosmer & Lemeshow: p= 0.966, AUC= 90.1%, associated to infection were sex, peripheral vascular disease, admission in medical ward, length of stay, permanent urinary catheter carrier, and previous antimicrobial therapy.

Isolate of OXA-48 behaved as a factor related to colonization, not to infection (table 2). The logistic regression model displayed a good predictive power, with an overall predictive accuracy of 0.901% (95% CI: 0.832-0.970; $p < 0.001$) (figure 1).

DISCUSSION

The present study has shown some risk factors independently associated with infection in patients with UCPEI like permanent urinary catheter, female gender, prior antibiotic exposure, medical ward admission, length of stay and peripheral vascular disease. OXA-48 producing Enterobacteriaceae isolation was related to colonization, not to infection. The predictive model that includes all these elements has demonstrated a good accuracy for infection diagnosis in these patients.

Firstly, most of studies published about describing risk factors associated to UCPEI, without assessing its clinical signification[6-8,10]. Second, to differentiate colonization from an infection in some clinical profiles is difficult. Frequently these patients have important comorbidities, are immunosuppressed or elderly, factors that can induce atypical clinical manifestations hindering the initial approach. Thirdly, it is well known that early and appropriate treatment has been associated to a better clinical outcomes, both in survival and reduction of health costs, especially but not only, in those patients with worse clinical course. On the other hand, there is a trend of broad-spectrum antimicrobial prescription in this kind of patients due to the complexity of their diagnosis, which can lead in over-cost and ecological impact as a result of unnecessary antibiotic use. Lastly, the treatment of these infections usually requires high doses of antimicrobials, which could increase risks of toxicity[13,14]. Therefore, we need tools to help us in clinical decisions, especially in those patients on which clinical or analytical signs are not enough suggestive of infection, to start antimicrobial therapy in those having these factors, which are independently associated with a higher risk of UTI.

UTI by multidrug-resistant microorganisms are frequently related to the presence of permanent urological devices (catheter, pig-tail, double J), because an adequate environment is generated, favoured by the antibiotic pressure in which the physiological mechanisms of urinary clearance are also avoided. This situation of antibiotic pressure favours selection of resistant strains capable of transferring this resistance to other Enterobacteriaceae in mobile genetic elements. Sometimes this situation also occurs favoured by cross-transmission by hands of health personnel[2,15,16]. In our serie, permanent catheterization had statistical significance as a risk factor for developing CPE UTI and the duration of catheterization was the most important risk factor in any kind of UTI. These data have already been communicated[2,8,15]. Given the difficulty in establishing a diagnosis of UTI in patients with permanent urinary catheter, because of the non-specific symptoms, after UCPEI in patients with permanent urinary devices who have fever and/or leucocytosis, antimicrobial therapy may be justified in the absence of another infectious foci[17,18]. Therefore, it is of great importance for clinicians to consider daily the need of keeping the urinary catheter, in order to avoid unnecessary antibiotic overtreatment and to prevent transferring of resistance genes in these clinical reservoirs. Lastly, any broad-spectrum antibiotic, not only carbapenems, can contribute to CPE selection[5,17] and in our population studied, the majority of patients with CPE UTI had received antibiotic treatment with β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations, fluoroquinolones or carbapenems. Thus, the urinary catheterization, especially in female (because of the anatomic proximity to the rectum), and in elderly patients (who are frequently comorbid) with previous antimicrobial treatment and admission in medical wards were main predisposing combination to suffer a CPE UTI[3,6,9].

From a microbiological point of view, isolation of an OXA-48-producing Enterobacteriaceae in the urine samples of our hospitals is becoming increasingly frequent, often among patients without symptoms. This could be due to the efficient dissemination of the *bla*OXA-48 gene among the faecal flora of our hospitalized patients facilitating a high rate of colonization that leads to an increased dispersion of this enzyme producing a complex epidemiological situation with a high number of colonized individuals[7,19]. The *bla*OXA-48 gene is housed in a conjugated plasmid whose gene encodes a protein that inhibits bacterial conjugation, which leads to an increase in the frequency of plasmid conjugation and efficient dissemination of the *bla*OXA-48 gene[20]. This may be probably the key factor for the successful diffusion of this plasmid[21,22]. Although there are no differences in virulence between the different species of CPE, our results showed that OXA-48 was more frequently associated with the non-infection (colonization) group.

Majority of isolates corresponded to *K. pneumoniae*, most of which expressed KPC and OXA-48. There has been an epidemiological change with respect to CPE in our hospital, being KPC and VIM predominant from 2010 to 2012[23], KPC and OXA during the present study analysis period (2013-2015), emerging OXA-48 from 2015 to present time, as it has been the case in other hospitals in the country[24]. In recent years, outbreaks of KPC-producing strains have been reported in some Spanish hospitals presenting limited therapeutic alternatives[25,26] and new molecules such as ceftazidime-avibactam have already been used in some cases with good results. This new therapeutic option, ceftazidime-avibactam, is highly active against CPE class A, has variability in activity against CPE Class D and none against those harbouring metalloenzymes (Class B)[27]. To complicate this therapeutic scenario, new mechanisms of resistance to colistin have recently been reported such as the horizontal transfer of the *mcr*-1 gene[28].

These reduced susceptibility profiles have therapeutic implications. Thus, combinations of meropenem in extended perfusion, high dose tigecycline and fosfomycin were the most chosen strategies, as reported another authors[14,25]. Although some of these therapeutic regimens are not standardized and have suboptimal pharmacokinetics in UTI, they were used because of therapeutic needs. Specifically in the case of tigecycline at high doses, with which hepatic toxicity has been described[29], we observed in our treated patients an elevation of 3-5 times the value of the liver enzymes, but the withdrawal of the drug was not necessary. Similarly, withdrawal of colistin by standard dose toxicity of 4.5 million units twice daily in cycles of 5-7 days was not required either.

Given that the therapeutic complexity of infections caused by CPE is one of the most difficult challenges in current infectious diseases and due to its rapid spread through the hospitals, it is important to maximize infection control measures and optimize antibiotic policies[30]. Further studies are also needed to specify UTI risk factors after UCPEI that allow us to avoid unnecessary antibiotic treatments that favour the selection of resistant strains.

The present study has certain limitations. First, its retrospective nature may limit the application of some conclusions. Secondly, it is a unicentric study. Despite all of this, we can conclude that the present study emphasize the importance of the permanent urinary catheter, female gender, peripheral vascular disease, prior antibiotic exposure, medical ward admission and length of stay as clinically relevant risk factors to develop a CPE UTI, and can help in a decision-making not always easy.

FUNDING

This study has been funded by grant PI13 / 01471 as part of the National R & D Plan, AES 2013 and co-funded by the ISCIII and the European Regional Development Fund (ERDF).

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare

ACKNOWLEDGEMENTS

Some of the results in this manuscript were presented at the 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, 18-21 September, 2015, San Diego (CA).

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control (2012) http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobialresistance/database/Pages/table reports.aspx
2. Pigrau C. Nocosomial urinary tract infections. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31: 614-24.
3. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. Infection. 2011; 39: 333-40.
4. Gona F, Corona D, Zerbo D, Scriffignano V, Stefani S, Veroux P , et al. *Klebsiella pneumoniae* ESBL producers responsible for severe UTIs in a renal transplant unit. Infection. 2011; 39: 83–85.
5. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI Group for CPE. J Infect. 2016; 72: 152-60.
6. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. Front Microbiol. 2016;7:895.
7. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, *et al.* Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 6344-7.
8. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 3100-3104.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement. Document M100-S22. Wayne, PA: CLSI; 2012.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1; 2013. http://www.eucast.org/clinicalbreakpoints
11. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-β-lactamase in Spain: toward endemicity? Clin Infect Dis 2007; 45: 1171–8.
12. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597–602.
13. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):654-63. doi: 10.1128/AAC.01222-13. Epub 2013 Sep 30.
14. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2108-13. doi: 10.1128/AAC.06268-11.
15. Shilo S, Assous MV, Lachish T, Kopuit P, Bdolah-Abram T, Yinnon AM, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study. Infection. 2013; 41: 503-9.
16. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2007; 45: 1179-81.
17. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case–control study. J Antimicrob Chemother. 2011; 66: 1383-91.
18. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic. A prospective study of 1497 Catheterised Patients. Arch Inter Med. 2000; 160: 678-682.
19. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. Euro Surveill. 2013; 18 (28).
20. Carrer A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 1369-73.
21. Giani T, Conte V, Di Pilato V, Aschbacher R, Weber C, Larcher C, et al. *Escherichia coli* from Italy producing OXA-48 carbapenemase encoded by a novel Tn1999 transposon derivative. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 2211-3.
22. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 467-71.
23. Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a tertiary hospital in Madrid, Spain: high percentage of colistin resistance among VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates. Int J Antimicrob Agents. 2014; 43: 460-4.
24. J. Oteo, A. Ortega, R. Bartolomé, G. Bou, C. Conejo, M. Fernández-Martínez. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59: 3406-12.
25. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of *bla* KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 1608-14.
26. González-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae.* J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 905-13.
27. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for In-

fections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61. doi: 10.1128/AAC.01964-16.

28. Mediavilla JR, Patrawalla A, Chen L, Chavda KD, Mathema B, Vinnard C, et al. Colistin- and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Harboring mcr-1 and blaNDM-5, Causing a Complicated Urinary Tract Infection in a Patient from the United States. MBio. 2016;7. doi: 10.1128/mBio.01191-16.
29. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 75: 331-6.
30. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. Farm Hosp. 2012; 36: 1-30.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original Breve

Marcos López-Dosil[1]
Cornelia Bischofberge[2]
David Sáez[3]
Luisa García-Picazo[1]

Epidemiología de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid

[1]Unidad de Microbiología, Hospital de El Escorial, Madrid
[2]Unidad de Medicina Preventiva Hospital de El Escorial, Madrid
[3]Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) es creciente en España. El objetivo de este trabajo ha sido describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos de infección y/o colonización por EPC en dos centros sanitarios del noroeste de Madrid: un hospital comarcal de agudos (HCA) y un hospital de media estancia (HME).

Material y métodos. Se recogieron durante los años 2013 y 2014 datos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de todos los pacientes colonizados o infectados por EPC. Desde la aparición del primer caso, en marzo de 2013, se detectaron un total de 197 nuevos casos.

Resultados. Un 33,5% de los pacientes presentaron infección clínica y el 66,5% restante fueron colonizaciones. *Klebsiella pneumoniae* fue la especie predominante (87,8%) y OXA-48 la carbapenemasa más frecuente (91,9%), observándose diferencias entre ambos centros. El análisis de las cepas mostró una mayor diversidad genética en el HME con respecto al HMA.

Conclusión. Al estudiar el patrón de transmisión se encontró un aumento de la incidencia en un corto periodo de tiempo y una rápida diseminación de las cepas entre ambos hospitales. Esto pone de manifiesto la necesidad de estandarizar medidas de cribado de posibles portadores y de instaurar programas de control de la infección en este tipo de hospitales.

Palabras clave: Enterobacterias resistentes a carbapenems; Carbapenemasa; Epidemiología; Hospital comarcal; Hospital de media estancia

Correspondencia:
Marcos López Dosil
Unidad de Microbiología, Hospital de El Escorial.
Crta M-600 de Guadarrama a San Lorenzo de El Escorial, km. 6,255.
28200 San Lorenzo de El Escorial (Madrid).
Tfno.: 91 897 30 00
E-mail: mldosil@salud.madrid.org

Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid

ABSTRACT

Introduction. In Spain, the overall prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) is increasing. We describe the epidemiological, clinical and microbiological characteristics features of patients with colonization or infection due to CRE in two hospitals in the north-west of Madrid during two years. One hospital was a community acute hospital and the second one was a non-acute rehabilitation hospital.

Material and methods. A total of 197 CPE isolates were detected during 2013-2014. Microbiological, epidemiological and clinical data were collected, since the first isolate was found in March 2013.

Results. A 33.5% of patients with CRE had symptomatic infection and the remaining 66.5% were colonizations. *Klebsiella pneumoniae* (87.8%) was the most prevalent species and OXA-48 the most frequent carbapenemase (91.9%). We found intra-interhospital spread and some differences in the epidemiology of CRE depending on the hospital, such as more genetic variability in the non-acute rehabilitation hospital.

Conclusions. Studying the CRE transmission we founded an increased incidence in a short period of time and a rapid dissemination of strains between both hospitals. This highlights the need to standardize screening measures for potential carriers and infection control programs in our hospitals.

Keywords: CarbapenemResistant Enterobacteriaceae; Epidemiology; Community acute hospital, Non acute rehabilitation hospital.

INTRODUCCIÓN

En 2003 se describieron los primeros casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en España, una cepa de *Klebsiella pneumoniae* (KPN) y otra de *Escherichia coli* productoras de VIM-1[1]. La presencia de EPC en España se limitó a casos esporádicos hasta 2009-2010, cuando se detectaron los primeros casos de otras carbapenemasas como OXA-48, KPC, NDM[2] y algunos brotes debidos a VIM[3,4]. Desde entonces la incidencia ha aumentado notablemente[5], al igual que la dispersión geográfica que afectó a más del 68% de las provincias a finales del año 2013. En la Comunidad de Madrid tuvo lugar uno de los primeros grandes brotes, debido a OXA-48 en 2011 en el Hospital La Paz[6]. El objetivo de este trabajo es describir la diseminación de EPC en dos hospitales de pequeño tamaño, diferentes pero relacionados entre sí, del área noroeste de Madrid y la comparación del tipo de caso en ambos centros.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital El Escorial es un hospital comarcal de agudos (HCA) con 90 camas que atiende una población de 90.000 habitantes. El Hospital de Guadarrama es un hospital geriátrico rehabilitador de media estancia (HME) de 160 camas con pacientes procedentes del HCA y también de otros hospitales de la Comunidad de Madrid. Ambos hospitales comparten las Unidades de Microbiología y Medicina Preventiva. En el estudio se incluyeron todos los casos catalogados como colonizados o infectados por EPC desde enero 2013 a diciembre 2014. Se clasificaron como colonizados los pacientes en los que se detectó una EPC en las muestras de exudado rectal y como infectados en los que se detectó una EPC en algún cultivo de muestra clínica. A su vez se clasificaron como caso nosocomial aquellos identificados a partir de las 72 horas del ingreso, nosocomial al ingreso los que se identificaron en las primeras 72 horas del mismo, procedentes de un hospital o posiblemente relacionados con un ingreso hospitalario reciente, asociado a cuidados los identificados al ingreso, en pacientes institucionalizados en una residencia sanitaria, sin antecedente de hospitalización reciente y comunitario, en el resto de los casos.

El cribado se realizó mediante una toma rectal a todos los pacientes al ingreso en el HME y de forma periódica a los pacientes hospitalizados en aquellas plantas donde se detectaron nuevos casos en el HCA. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante cultivo en medio selectivo cromogénico (*Brilliance® CRE, Thermo Fisher Scientific*) en las muestras remitidas para cribado y mediante cultivo en medios habituales en las muestras enviadas para cultivo bacteriológico. La identificación y sensibilidad de las cepas aisladas se realizó mediante el sistema Vitek 2® (*BioMerieux, Francia*) siguiendo los criterios del CLSI vigentes[7] Todos los microorganismos con resistencia a uno o más antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem y/o ertapenem) o que mostraron crecimiento en el medio cromogénico fueron remitidos al Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III para la caracterización molecular del mecanismo de resistencia a estos antibióticos[8], no realizándose pruebas fenotípicas adicionales previas. El estudio de clonalidad se realizó en el mismo centro de referencia mediante la determinación del perfil molecular por electroforesis en campo pulsado (PFGE) tras digestión del ADN total con la enzima de restricción *Xba*I. Se realizó análisis mediante *Multilocus Sequence Typing* (MLST) según el esquema del instituto Pasteur de aislamientos representativos de los perfiles mayoritarios de PFGE.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas recogidas para caracterizar la población en estudio, y un análisis bivariante para estudiar las variables relacionadas con el tipo de hospital. Para las variables cuantitativas se utilizó un test no paramétrico (Mann Whitney) y para las cualitativas el test x2 de Pearson. El software estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistics 21.

RESULTADOS

En marzo de 2013 dos pacientes ingresados en el HME fueron diagnosticados de infección urinaria (ITU) nosocomial causada por una cepa de KPN resistente a carbapenémicos, uno de ellos con ingreso anterior en un hospital donde existía un brote de EPC. Se realizó una investigación epidemiológica y un estudio de los pacientes en contacto, identificándose 6 pacientes colonizados por una KPN con igual antibiograma por lo que ante la sospecha de la existencia de un brote se pusieron en marcha las medidas de cribado previamente descritas. Simultáneamente empezaron a detectarse en el HCA pacientes infectados por KPN con el mismo perfil de resistencia a antibióticos en el antibiograma.

Durante los años 2013 y 2014 se detectaron en los dos hospitales un total de 197 nuevos casos, 101 en el HCA y 96 en el HME (tabla 1). La incidencia mensual de nuevos casos detectados fue creciente en ambos centros, siendo la media en el HCA de 2 y 6,4 nuevos casos/mes en 2013 y 2014, respectivamente, y en el HME de 3,4 y 4,6 en 2013 y 2014, respectivamente (figura 1).

La media de edad de los pacientes del HCA era mayor que los del HME (85,3 vs 81,8 años, p<0,05) y también el porcentaje de pacientes institucionalizados previamente (67,3% vs 32,7% p<0,05) (tabla 1). Globalmente, 66 casos (33,5%) eran muestras clínicas de pacientes con infección sintomática y 131 (66,5%) colonizaciones, detectadas mediante vigilancia activa. De las infecciones, 57 (86,4%) eran ITU, siendo ésta la infección más frecuente en ambas series. *K. pneumoniae* fue la especie más aislada (87,8%), seguida de *E. coli* (5,6%). La distribución por especies fue similar en ambos centros.

El mecanismo de resistencia predominante fue la producción de la carbapenemasa de clase D OXA-48 (91,9%), seguida de VIM-1 (6,6%), KPC (1%) y NDM (0,5%). La distribución no fue homogénea en ambos hospitales: en el HCA las cepas productoras de OXA-48 representaban el 97% de los casos, mientras que en el HME representaban el 86,5% seguidas de la carbapenemasa VIM-1 (11,4%); estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,05). Un 80% de las EPC de

Tabla 1 **Datos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de los pacientes con colonización o infección por EPC 2013-2014, total y por tipo de hospital.**

	TOTAL N= 197 (%)	HCA n=101 (%)	HME n= 96 (%)	Valor de P
Sexo (%)				
Hombres	65 (33)	30 (29,7)	35 (36,4)	NS
Mujeres	132 (67)	71 (70,3)	61 (63,5)	
Edad	83,6±9,5	85,3± 7,73	81,8±10,9	P<0,05
Institucionalizado				
Si	100 (50,8)	68 (67,3)	32 (33,3)	P<0,05
No	97 (49,2)	33 (32,7)	64 (66,7)	P<0,05
Microorganismo				
KPN	173 (87,8)	88 (87,1)	85 (88,5)	NS
ECO	11 (5,6)	6 (5,9)	5 (5,2)	
ENT	9 (4,6)	5 (5)	4 (4,2)	
CTR	3 (1,5)	2 (2)	1 (1)	
KOX	1 (0,5)	0	1 (1)	
Carbapenemasa				
OXA-48	181 (91,9)	98 (97)	83 (86,5)	P<0,05
KPC	2 (1)	0	2 (2,1)	
VIM	13 (6,6)	2 (2)	11 (11,4)	
NDM-7	1 (0,5)	1 (1)	0	
BLEE				
CTX-M-14	2 (1)	1 (1)	1 (1)	NS
CTX-M-15	160 (81,2)	82 (81,2)	78 (81,3)	
SHV	1 (0,5)	0	1 (1)	
No realizado	34 (17,3)	18 (17,8)	16 (16,7)	
Infección				
Si	66 (33,5)	47 (46,5)	19 (19,7)	P<0,05
No	131 (66,5)	54 (53,5)	77 (80,2)	P<0,05
Tipo de infección y adquisición				
Inf -IACS	36 (54,5)	34 (72,3)	2 (10,5)	P<0,01
Inf- NAI	11 (16,7)	4 (8,5)	7 (36,8)	P<0,01
Inf- N	19 (28,8)	9 (19,2)	10 (52,6)	P<0,01
Tipo de colonización y adquisición				
Col-IACS	20 (15,3)	10 (18,5)	10 (13)	P<0,01
Col-NAI	57 (43,5)	8 (14,8)	49 (63,6)	P<0,01
Col- N	54 (41,2)	36 (66,6)	18 (23,4)	P<0,01
Tipo de infección				
ITU	57 (86,4)	41 (87,2)	16 (84,2)	NS
Bacteriemia	3 (4,6)	1 (2,1)	2 (10,5)	
Herida	2 (3,0)	2 (4,3)	0	
Ulcera	2 (3,0)	1 (2,1)	1 (5,3)	
Esputo	2 (3,0)	2 (4,3)	0	
Persistencia de colonización (3m)				
Si	25 (71,4)	15 (62,5)	10 (90,9)	NS
No	10 (28,6)	9 (37,5)	1 (9,1)	

KPN, *Klebsiella pneumoniae*; ECO: *Escherichia coli*; ENT: *Enterobacter* spp; CTR: *Citrobacter* spp; KOX: *Klebsiella oxytoca*; IACS: infección asociada a cuidados sanitarios; NAI: nosocomial al ingreso; N: nosocomial; ITU: infección del tracto urinario.

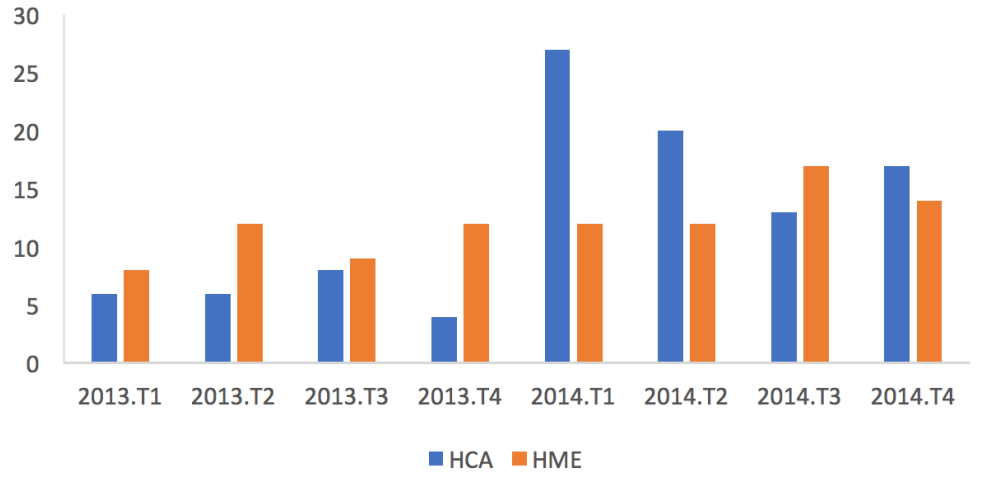


Figura 1 Número de casos nuevos por trimestre y hospital

Evolución temporal de los nuevos casos de enterobacterias resistente a carbapenémicos detectados en los dos hospitales estudiados. T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3: tercer trimestre, T4: cuarto trimestre, HCA: hospital comarcal de agudos, HME: hospital geriátrico rehabilitador de media estancia.

ambos hospitales se asociaban además a una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) del tipo CTX-M-15, principalmente las cepas productoras de OXA-48.

En el caso de KPN, mediante PFGE, se detectaron 18 perfiles diferentes entre los 84 aislamientos estudiados en el HCA, y 32 perfiles entre los 85 aislamientos del HME. En éste último había más diversidad genética (32 perfiles de 85) que en el HCA (18 perfiles de 84) lo que podría indicar más diseminación hospitalaria en el HCA y más casos adquiridos de fuera en el HME. En ambos centros se observó un predominio de dos de los perfiles que en conjunto abarcaban 23 y 25 aislamientos del HCA y HME, respectivamente. El estudio mediante MLST de 5 representantes de cada uno de esos dos perfiles mostró que pertenecían al ST15 y al ST11.

Se encontraron diferencias significativas en el tipo de caso. En el HME fueron más frecuentes los clasificados como nosocomial al ingreso y en el HCA los casos nosocomiales. También se detectaron diferencias en el porcentaje de casos que eran infecciones clínicas, un 46,5% en el HCA y 19,7% en HME (tabla 1).

DISCUSIÓN

Al analizar el patrón de transmisión de las EPC en el área estudiada se observó un rápido aumento de la incidencia en un corto periodo de tiempo y una rápida diseminación entre los dos hospitales. En ambas series la especie predominante fue *K. pneumoniae* (>85%) y la carbapenemasa más frecuente la OXA-48 (91,9%), en concordancia con los resultados obtenidos en otras series[9,10].

En cuanto a la epidemiología molecular, el estudio de las KPN por PFGE mostró dos clones predominantes en los dos hospitales incluidos en el estudio. Algunos trabajos a nivel nacional describen seis clones de KPN que corresponden a seis secuenciotipos (ST), de los que dos son los más frecuentes en España[8,11]: el ST11, portador de 4 carbapenemasas (VIM-1, OXA-48, KPC-2 y OXA-245) y ST405, sólo portador de OXA-48[12]. Aunque ST405 también circuló durante el periodo del estudio en los dos hospitales analizados (resultados no mostrados) los clones predominantes fueron ST11 y ST15.

Sin embargo, los patrones de colonización e infección diferían significativamente entre ambos hospitales: la colonización fue más frecuente en el HME mientras que la infección lo era en el HCA. La explicación a estos resultados podría hallarse en el origen de los pacientes que recibe cada hospital: mientras que en el HCA el 67,3% procedían de residencias geriátricas en el HME sólo un 33,3%.Esto se relacionaría con la atención a pacientes agudos procedentes de instituciones geriátricas del área en el HCA frente a la recepción de pacientes procedentes de grandes hospitales, estabilizados de su proceso agudo en el HME. También existían diferencias significativas ($p<0,01$) en el patrón de colonización: en el HCA la mayor parte fueron de adquisición nosocomial, con 36 nuevas colonizaciones en el periodo de estudio y 18 en el HME. La eficacia de las medidas de aislamiento en éste último centro parece clara, aunque se precisan más estudios que analicen el papel de dichas instituciones en la transmisión de estas cepas.

En el HME se establecieron como medidas de control el cribado sistemático al ingreso y la cohorte de aislamiento en una única unidad, junto con el estudio de contactos en todos los casos ingresados, no siendo así en el HCA. Los resultados

obtenidos podrían apuntar a la eficacia que representa el disponer de dicha cohorte, manejada por personal específico, como se ha descrito en otros brotes de naturaleza nosocomial[13-15], aunque se precisan nuevos estudios para confirmarlo ya que en nuestro caso los métodos de cribado no fueron iguales y el tipo de hospital tampoco.

Los brotes de EPC fueron descritos inicialmente en los hospitales de agudos y posteriormente en los centros de media y larga estancia[16,17], que han sido señalados como facilitadores potenciales de la transmisión entre centros sanitarios relacionados[18]. Las estrategias de control coordinadas entre centros son fundamentales para alcanzar los objetivos de contención de la epidemia y la dispersión de estas cepas en las áreas geográficas extensas[19]. Todo parece indicar que la estandarización de estrategias de cribado de posibles portadores de microorganismos multirresistentes y la implementación de métodos rápidos y fiables de detección de los mismos es fundamental, así como la utilidad que los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) podrían tener en el control de este tipo de brotes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(8):3492-4.
2. Oteo J, Miró E, Pérez-Vazquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future?. Enferm Infecc Microbiol Clin2014;32 (Supl 4): 17-23.
3. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex Clonal and Plasmid Epidemiology in the First Outbreak of Enterobacteriaceae Infection Involving VIM-1 Metallo-β-Lactamase in Spain: Toward Endemicity?. Clin Infect Dis 2007; 45 (9): 1171-8.
4. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequencetype 15: molecular basis, clínical risk factors and outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(1):420-7.
5. Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica 2016 (Protocolo-MMR), disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-MMR.pdf
6. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al.Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. J Antimicrob Chemother 2013;68:89–96.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22th Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
8. Oteo J, Ortega A, Bartolome R, Bou G, Conejo C, Fernandez-Martinez M, et al.Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. Antimicrobial Agents Chemother 2015;59(6): 3406-12.
9. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernandez-Martinez M, et al.Comprehensive clinical and epidemiological assesment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. J Infection 2016;72: 152-160.
10. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013; 13(9): 785-96.
11. Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, Fleites A, Saez D, et al. Emergence of OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemoter 2013;68: 317-321. http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks383.
12. Lopez-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: reservoirs and transmission mechanism. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014; 32 (Supl 4): 10-6.
13. Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. EnfermInfecc Microbiol Clin. 2014; 32Suppl 4:61-6. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70176-4.
14. Arana DM, Saez D, García-Hierro P, Bautista V, Fernández-Romero S, Ángel de la Cal M, et al. Concurrent interspecies and clonal dissemination of OXA-48 carbapenemase. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(2):148.e1-4 . doi: 10.1016/j.cmi.2014.07.008. Epub 2014 Oct 29.
15. Ben-David D, Masarwa S, Adler A, Mishali H, Carmeli Y, Schwaber M, et al. A National Intervention to Prevent the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Israeli Post-Acute Care Hospitals. Infection Control and Hospital Epidemiology 2014; 35(7): 802-9.
16. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. The importance of long term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae. Clin Inf Dis 2013; 57(9):1246-52.
17. MarchainD, Chopra T, Bogan C et al. The burden of multidrug-resistant organisms on tertiary hospitals posed by patients with recent stays in long-term acute care facilities. Am J Infect Control 2012; 40: 760-5

18. Marquez, P Terracita D. Long term acute care hospitals and carbapenem resistant enterobacteriaceae: a reservoir for transmission. Clin Inf Dis 2013;57(9):1253-5.

19. Gupta N, Limbago B, Patel J, et al. Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011; 53:60-7.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original Breve

Concepción Fernández-Roldán[1]
Javier Rodríguez-Granger[2]
Rosario Javier Martínez[1]
Miguel Ángel López-Ruz[1]
José María Navarro-Marí[2]
José Gutiérrez-Fernández[2, 3]

Comportamiento de la prueba KAtex en el cribado y diagnóstico de la leishmaniasis visceral en un hospital de referencia

[1]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.
[2]Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.
[3]Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

RESUMEN

Introducción. La utilización de pruebas diagnósticas simples empleando muestras no invasivas en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral (LV) en nuestro entorno puede resultar muy útil, siendo necesario compararlas con los métodos tradicionales. El objetivo de este trabajo fue conocer la utilidad diagnóstica de la prueba KAtex en la orina de pacientes con sospecha de LV en nuestro medio.

Material y métodos. De forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas de los pacientes con sospecha de LV a los que se les realizó la prueba KAtex entre 2009 y 2015. Para la evaluación de su capacidad diagnóstica se seleccionaron los pacientes a los que se les había investigado la presencia del parásito en médula ósea.

Resultados. De los 110 pacientes estudiados, en 44 (40%) se realizó biopsia de médula ósea para la investigación de *Leishmania*. En estos pacientes la sensibilidad de la prueba KAtex fue del 50%, la especificidad del 96,7%, el valor predictivo positivo del 87,5% y el valor predictivo negativo del 80,5%.

Conclusiones. La sensibilidad de la antigenuria KAtex es demasiado baja para recomendarla como único método en la detección de LV en nuestro medio.

Palabras clave: antigenuria, leishmaniasis, KAtex

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Laboratorio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2.
E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

Performance of the KAtex test in screening and diagnosis for visceral leishmaniasis in a reference hospital

ABSTRACT

Introduction. Performing of diagnostic test simple using samples not invasive in the diagnosis of visceral leishmaniasis (VL) may be very beneficial, being necessary comparing to traditional methods. The objective of this study was to know the reliability of test KAtex in the urine of patients with suspicion of VL.

Material and methods. Retrospectively were reviewed the medical histories of patients with suspected of VL to which are performed the test between 2009 and 2015. For its analysis were selected the patients to which is them had made study of the parasite in bone marrow.

Results. A total of 110 patients were studied, and bone marrow biopsy for research of *Leishmania* was performed in 44 (40%). In these patients the sensitivity of the test was 50%, the specificity of 96.7%, positive predictive value of 87.5% and negative predictive value of 80.5%.

Conclusions. KAtex antigenuria sensitivity is too low recommending it as a unique method in the detection of VL in our medium.

Key words: antigenuria, leishmaniasis, KAtex

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad endémica en el conjunto de países del área mediterránea causada por parásitos pertenecientes al género *Leishmania*[1]. Los datos para sospechar una posible LV incluyen fiebre prolongada, esplenomegalia, pancitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hipergammaglobulinemia, hepatopatía y pérdida de peso[2]. Aunque la demostración de la presencia del parasito en los aspirados de

medula ósea sigue siendo el *gold standard* en el diagnóstico de la LV, es una técnica invasiva y dolorosa para el paciente, con una sensibilidad entre 60%-85% en la visualización directa[3]. Por otro lado, existe la posibilidad de realizar un diagnóstico indirecto, mediante la utilización de técnicas serológicas que varían en su formato de presentación (ELISA, IFI, inmunocromatografía, aglutinaciones, WB) así como en el antígeno utilizado, habiéndose reconocido el valor del uso del antígeno rk39, con sensibilidad y especificidad entre 80-100% y 77-100%, respectivamente[3]. Estos métodos serológicos tienen como principales limitaciones que no diferencian entre infección pasada o activa, así como no ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento. Otra alternativa para el diagnóstico de LV es el empleo de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, en muestras de médula ósea, biopsias de tejido o sangre para su realización; estas técnicas han mostrado una sensibilidad y especificidad aceptables pero no están disponibles hoy día en todos los laboratorios[4]. Actualmente se aconseja la utilización de varias técnicas diagnósticas para conseguir optimizar el diagnostico microbiológico de leishmaniasis[2].

Desde hace años se ha comercializado una nueva herramienta para realizar el diagnóstico de LV mediante un test de aglutinación de látex en orina (KAtex) de pacientes con sospecha de LV, comercializada por Kalon Biological Ltd, UK, informándose como un método alternativo y de fácil realización para el diagnóstico de la LV. Su utilización en zonas endémicas de LV por *Leishmania donovan*i, como Sudan, India y Nepal ha sido ampliamente comunicado[5], sin embargo en zonas hipoendémicas de *Leishmania infantum*, como nuestra área, no existen demasiados trabajos que evalúen esta técnica de aglutinación en orina, salvo en dos estudios realizados en nuestro país[6,7] con 49 y 12 pacientes coinfectados por VIH/LV, mostrando una sensibilidad entre 85,7% y 100%, y una especificidad de 98,7%, en el último estudio. El objetivo de nuestro trabajo fue realizar un análisis retrospectivo para conocer la rentabilidad diagnostica de esta técnica KAtex en nuestro medio aplicada al diagnóstico de LV.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado en pacientes asistidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granadal. Este es un hospital de tercer nivel, que asiste a una población cercana a los 440.000 habitantes. De forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas de los pacientes con sospecha de LV a los que se les investigó la antigenuria de *Leishmania* entre 2009 y 2015. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, presencia de inmunodepresión de base, estatus de infección por el VIH, servicio peticionario, presencia de alteraciones hematológicas, visceromegalias, presencia de fiebre sin foco y diagnóstico al alta del paciente.

Para el análisis definitivo de la antigenuria se seleccionaron los pacientes a los que se les había realizado estudio del parásito en médula ósea. El diagnóstico de LV en estos pacientes se estableció mediante la positividad de al menos una de las siguientes pruebas: visualización de formas compatibles con el parásito mediante tinción de Giemsa o en estudio anátomo-patológico, PCR y/o cultivo.

La antigenuria se realizó mediante el equipo KAtex (Kalon Biological Ltd, UK) siguiendo las instrucciones del fabricante y el resto de técnicas empleadas para el diagnóstico LV se realizó conforme a los procedimientos clásicos empleados en los laboratorios[2]. Las determinaciones de PCR de *Leishmania* se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid).

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con el paquete de programa estadístico SPSS por MS Windows versión 19.0 (Chicago, IL, EE. UU.). Las variables cuantitativas se describen como la frecuencia de distribución de cada una de las categorías. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para los estudios con la prueba KAtex, con un intervalo de confianza del 95%.

Consideraciones éticas. El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y la «Comisión de Ética e Investigación Sanitaria de los Centros Hospitalarios y Distritos de Atención Sanitaria». Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó solo para el diagnóstico estándar de la LV, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo de rutina. Se hicieron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima. Por lo tanto, la aprobación fue considerada innecesaria según las pautas de nuestro país. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la «Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica del Complejo Hospitalario Universitario».

RESULTADOS

En los siete años del estudio se realizaron 142 determinaciones de antigenuria procedentes de 115 pacientes. En los pacientes en los que se repitió el estudio se debió mayoritariamente a la sospecha de recurrencia clínica en sujetos inmunodeprimidos (en un nuevo episodio clínico de enfermedad), salvo en 8 pacientes (11 muestras) en los que la prueba se realizó tras el tratamiento, para ver la evolución de este marcador. Se excluyeron del análisis las 11 muestras para control del tratamiento y 9 muestras de 5 pacientes en los que se carecía de información clínica. Así, finalmente se estudiaron 122 muestras de orina de 110 pacientes. Las peticiones se realizaron mayoritariamente por las Áreas de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas (n = 77, 63%), seguida de Hematología (n =13, 11%).

Cuadros clínicos de los pacientes estudiados y resultados de la prueba KAtex. En los 110 pacientes estudiados mediante antigenuria, los diagnósticos al alta fueron: 1 caso de leishmaniasis cutánea, 5 episodios clínicos de leishmaniasis mucosa y 20 episodios de LV. De éstos 20, 7 se diagnosticaron mediante visualización o PCR en muestras de biopsia (5 de ellos con antigenuria positiva), 8 sólo por antigenuria positiva

Tabla 1 **Resultados de la prueba KAtex en los pacientes con biopsia de médula ósea.**

	Biopsia Positiva	Biopsia Negativa	Total
Antigenuria Positiva	7	1	8
Antigenuria Negativa	7	29	36
Total	14	30	44

Tabla 2 **Manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados de leishmaniasis visceral en los que se realizó el estudio en biopsia de médula ósea**

	Características de los 14 episodios de leishmaniasis visceral
Antigenuria diagnóstica (+)	7
Antigenuria diagnóstica (-)	7
Edad (Media/Mediana)	41,8/47,5
Mujeres / Hombres	2/12
Presencia de inmunodepresión de base	9 (34,6%)
Portador del VIH	5 (41,7%)
Alteración hematológica	12 (85,7%)
Biopsia de médula ósea	14 (100%)
Esplenomegalia (+)	7(38,9%)
Fiebre sin foco (+)	9 (47,3%)
Hepatomegalia	3 (33,3%)

y 5 por respuesta al tratamiento específico, a pesar de que las pruebas parasitológicas disponibles entonces en nuestro centro fueron negativas. Destacar que de estos 5 pacientes en sólo uno se realizó PCR que fue negativa.

De las 122 muestras analizadas, la detección de antígeno de *Leishmania* fue positiva en 14 (11,5%) y negativa en las 108 restantes (88,5%). No hubo resultados indeterminados. Las 14 antigenurias positivas procedían de 13 pacientes de los cuales 12 fueron diagnosticados de LV (todos varones, de una edad media de 46 años, con una mediana y moda 48 años). El paciente que presentando una reacción positiva no fue diagnosticado de LV, fue un sujeto VIH (+) que no mejoró al instaurar tratamiento con anfotericina B y finalmente falleció diagnosticado de un síndrome mielodisplásico.

Rentabilidad diagnóstica de la prueba KAtex en pacientes con biopsia de médula ósea. De los 110 pacientes estudiados, se realizó biopsia de médula ósea para investigación de *Leishmania* en 44 (40%) pacientes, que se seleccionaron para nuestra evaluación de la prueba KAtex. Con respecto a la clínica de los paciente que motivó la realización de las pruebas, el 95% presentaron alteraciones hematológicas, fiebre el 45%, esplenomegalia el 43% y hepatomegalia el 21%. De todos ellos, 14 (31,8%) fueron diagnosticados al alta de LV, de los que sólo 7 (50%) tuvieron antigenuria positiva. El 34,6% de los diagnosticados de LV presentaban algún tipo de alteración del sistema inmune, estando el 41,6% de ellos infectado por el VIH. En la tabla 1 se reflejan los resultados de la prueba KAtex en los pacientes con biopsia de médula ósea con diagnóstico objetivo mediante la visualización o PCR. En estos pacientes con estudio en biopsia de médula ósea la sensibilidad de la prueba KAtex fue del 50% (IC: 24,04 - 75,96), la especificidad del 96,7% (IC: 80,95 - 99,83), el valor predictivo positivo del 87,5% (IC: 46,68 - 99,34) y el valor predictivo negativo del 80,5% (IC: 63,43-91,20). La prevalencia de la enfermedad en nuestra muestra cuando se realiza la biopsia dirigida en la población con datos compatibles con LV fue del 31,82% (IC: 19,07- 47,71). Las manifestaciones clínicas de los 14 casos de LV se resumen en la tabla 2. Un paciente era trasplantado.

DISCUSIÓN

La antigenuria de *Leishmania* está basada en la detección de antígenos de este parásito en la orina. Recientemente este ha sido caracterizado y reconocido como un glucoconjugado de bajo peso molecular (5-20 KD)[8]. La prueba KAtex presentó en nuestro medio una sensibilidad inferior a los datos publicados en la bibliografía[6,7,9], que se aproximan a valores del 100% de sensibilidad. Sin embargo, nuestra sensibilidad se acerca a valores obtenidos en otros estudios más recientes[10], que refieren menor sensibilidad

Aunque la detección de antígenos de *Leishmania* en orina tiene una buena especificidad y buenos valores predictivos positivo y negativo, la sensibilidad de la prueba es baja en nuestro medio, al igual que ocurre en zonas de mayor prevalencia, aspecto que ya puso de manifiesto la revisión sistemática publicada por Cochrane[10] para algunas evaluaciones. En esta revisión la prueba KAtex, cuando se utilizó en un entorno clínico en pacientes con esplenomegalia febril, tuvo una sensibilidad general del 63,6% (IC 95%: 40,9-85,6) y especificidad del 92,9% (IC 95%: 76,7-99,2). Esto hace que sea una prueba sub-óptima para el despistaje de la enfermedad, precisando realizar otras pruebas adicionales para el diagnóstico si la sospecha es alta, como es recomendado en la actual guía IDSA[2]. Creemos que en un ambiente epidemiológico de baja prevalencia, como el nuestro, en un país desarrollado y con disponibilidad de más y mejores medios diagnósticos (como la biología molecular), el estudio de los pacientes con sospecha de LV no debe limitarse al uso de la detección de antígenos en orina, sino que debe completarse con otras pruebas, para evitar el riesgo de infradiagnosticar una enfermedad potencialmente mortal. Por lo tanto, la sensibilidad de la aglutinación de látex KAtex en la orina es demasiado baja para recomendarla en las guías de práctica estándar para la detección de LV en un entorno similar al nuestro. No podemos dejar de resaltar el hecho

de que un resultado negativo en la detección de antígenuria podría disuadir erróneamente al clínico de realizar pruebas más cruentas e invasivas (nuestros clínicos realizaron biopsia de médula ósea en menos de la mitad de los pacientes a los que solicitaron la antigenuria). Esto podría implicar un número inaceptable de falsos negativos, como se deriva de su baja sensibilidad. Por otro lado, sólo en algo más de la mitad de los pacientes diagnosticados y con antigenuria positiva se solicitó antigenuria para el control de la respuesta al tratamiento. La realización de ésta segunda prueba (en orina) podría aportar información sobre la respuesta al tratamiento (la negativización) o un mayor riesgo de recidivas (si persiste positiva). Este uso de la antigenuria tendría interés dado que la serología no es útil para seguir la respuesta al tratamiento (menos aun en inmunodeprimidos), ya que no está recomendado repetir las pruebas (invasivas) para confirmar la respuesta al tratamiento[2]. Quizá sea interesante señalar que en nuestra muestra un elevado número de pacientes presentaban alteraciones de la inmunidad, lo que puede alterar las manifestaciones clínicas de la LV y dificultar el diagnóstico. Así, la utilización de distintas pruebas diagnósticas en un paciente, pueden aumentar la posibilidad de un diagnóstico positivo, especialmente si no se dispone de técnicas de biología molecular. Además, la realización de varias antigenurias sucesivas podría aumentar el número de diagnósticos. En conclusión, la sensibilidad de la prueba de antigenuria KAtex es demasiado baja para recomendarla como único método diagnostico en nuestro medio para diagnóstico de LV por el laboratorio de Microbiología.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor D. Juan de Dios Luna del Castillo, de la Universidad de Granada, y a Dª Manuela Expósito Ruiz del Instituto de Investigación Sanitaria de Granada por el análisis estadístico de los resultados obtenidos.

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. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e302.
2. Aronson N, Herwalt BL, Libman M, Pearson R, Lopez Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Cllinical practice guidelines by the infectious diseases society of america (IDSA) and the american society of tropical medicine and higiene. Clin Infect Dis. 2016;63:e202-e64.
3. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Navarro Mari JM, et al. Diagnosis of leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2014; 8:961–72.
4. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: Current status and future applications. J Clin Microbiol. 2007; 45: 21–5.
5. Boelaert M, El Safi S, Hailu A,, Mukthtar M, Rijal S, Sundar S, et al. Diagnostic test for Kala–Azar: a multicentre study of the freeze dried DAT, rk39 strip test and Katex in east Africa and the Indian subcontinent. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008; 102: 32-40.
6. Vilaplana C, Blanco S, Domínguez J, Giménez M, Ausina V. Noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples. J Clin Microbiol. 2004; 42:1853-4.
7. Riera C, Fisa P, Lopez P, Ribera J, Carrio V, Falco I, et al. Evaluation of latex agglutination test (KAtex) for detection of leishmaniasis antigen in urine of patients with HIV-*Leishmania* coinfection: value in diagnosis and post-treatament follow-up. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:899-904.
8. Sarkari B, Chance M, Hommel M. Antigenuria in visceral leishmaniasis: detection and parcial characterization of a carbohydrate antigen. Acta Trop. 2002; 82:339-48.
9. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Canavete C, Figueres M, et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric mediterranean visceral lesihmaniasis. J Clin Microbiol. 2006; 44:2343-7.
10. Boelaert M, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, van Griensven J, Chappuis F, et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(6):CD009135.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Original Breve

Rocío Trastoy Pena
José Javier Costa Alcalde
Javier Rodríguez Calviño
Daniel Navarro de la Cruz
Gema Barbeito Castiñeiras
Antonio Aguilera Guirao

Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo

Servizo de Microbioloxía e Parasitoloxía do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

RESUMEN

Introducción. La edad y sexo a la que se produce la primoinfección por VEB en España es un tema poco estudiado. El objetivo de este trabajo es conocer su relación con la presencia de la primoinfección por VEB entre los años 2006 a 2015 en nuestra área sanitaria.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 578 pacientes del área sanitaria de Santiago de Compostela con patrones serológicos de primoinfección por VEB, resultados serológicos de IgM-VCA positivo, IgG-VCA positivo y EBNA negativo correspondientes a los años 2006 a 2015.

Resultados. Se encontraron 260/578 (45%) adolescentes (11-19 años). En número de casos por edad se observaron dos máximos, a los 2 y 16 años. Entre los 14-19 años, un 62% (79/127) de mujeres tenían entre 14-16 años, mediana de edad 15,8 años (IQ: 14,8-16,4) frente a un 48% (49/102) de hombres, mediana de edad 16 años (IQ: 15,7-16,6) (p=0,032, p=0,02, respectivamente).

Conclusiones. Como en nuestro estudio, en los países desarrollados la mayoría de primoinfecciones por VEB ocurren en la adolescencia y se observa una distribución bimodal en relación a la edad. Durante la adolescencia las mujeres adquieren antes que los hombres la primoinfección por VEB.

Palabras clave: Virus Epstein-Barr; adolescentes; mononucleosis; epidemiología; España.

Infection by the Epstein-Barr virus between the years 2006-2015 in the health area of Santiago de Compostela. Relationship with age and sex

ABSTRACT

Introduction. In Spain, the age and sex to which the primary infection by EBV is produced is poorly studied. The objective of this work is to know its relation with the presence of the primary infection by EBV between the years 2006 and 2015 in our health area.

Patients and methods. From the Santiago de Compostela health area between 2006 and 2015, 578 patients with serological patterns of EBV primoinfection were selected. This patients presented serological results of IgM-VCA positive, IgG-VCA positive and EBNA negative.

Results. We found 260/578 (45%) adolescents (11-19 years). In the number of cases by age the maximum was observed, at 2 and 16 years. Between 14-19 years, 62% (79/127) of women between 14-16 years of age, median age 15.8 years (IQ: 14.8-16.4) compared to 48% (49/102) of men, median age 16 years (IQ: 15.7-16.6) (p = 0.032, p = 0.02, respectively).

Conclusions. As in our study, in the developed countries the majority of primary infections by EBV occur in adolescence and a bimodal distribution is observed in relation to age. During adolescence women acquire before men the first infection by EBV.

Key words: Epstein-Barr virus; adolescents; mononucleosis; epidemiology; Spain

Correspondencia:
José Javier Costa Alcalde
Servizo de Microbioloxía e Parasitoloxía do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Rúa Choupana s/n, Santiago de Compostela, A Coruña. CP: 15706
Tfno: 981 950 350 - Fax: 981 980 369
E-mail: xosexabier@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El virus Epstein-Barr (VEB), de la familia Herpesviridae, presenta una prevalencia de infección a escala mundial que sobrepasa el 95%[1]. La infección por VEB en general suele producirse a través de secreciones orales durante los primeros años de vida[2]. Esta primera infección transcurre sin manifestaciones clínicas en la mayor parte de los casos. Sin embargo, en los países occidentales, donde las condiciones higiénicas son mejores, la primoinfección por VEB puede retrasarse hasta la adolescencia causando entonces la mononucleosis infecciosa en el 45-65% de los casos[3].

El diagnóstico de la primoinfección se basa fundamentalmente en la presencia de anticuerpos específicos tipo IgM frente al antígeno de la cápside viral (IgM-VCA)[4-6].

Dado que la edad y sexo a la que se produce la primoinfección por VEB en España es un tema poco estudiado[7], el objetivo de este trabajo es conocer su relación con la presencia de la primoinfección por VEB entre los años 2006 a 2015 en nuestra área sanitaria.

PACIENTES Y MÉTODOS

A partir de los archivos microbiológicos e historias clínicas del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, se estudiaron retrospectivamente los patrones serológicos compatibles con la primoinfección por el VEB en 578 pacientes del área sanitaria de Santiago de Compostela. De esta manera se seleccionaron para el VEB los resultados serológicos de IgM-VCA positivo, IgG-VCA positivo y EBNA negativo correspondientes a los años 2006 a 2015.

Se consideraron tres grupos de edad: infancia (<11 años), adolescencia (entre 11 y 19 años) y adultos (entre 20 y 59 años). Los casos con más de 59 años no se tuvieron en cuenta. A su vez, el periodo de adolescencia se dividió en tres grupos: adolescencia temprana (11-13 años), adolescencia propia (14-17 años) y adolescencia tardía (17-19 años) según la clasificación de la OMS.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas. Los análisis se realizaron con el programa Stata 13.1 (Stata Corp, USA).

RESULTADOS

En total se estudiaron 578 pacientes diferentes, 283 hombres (49%) y 295 mujeres (51%). No se observaron diferencias en la distribución entre sexos a lo largo de los años del estudio (p=0,46).

En la distribución de casos por edad se observaron dos máximos, uno a los 2 años y otro a los 16, ambos separados por un mínimo entre los 9 y los 12 años (figura 1).

En menores de 11 años (50% hombres) se encontraron 188 casos, 33% del total, con una edad mediana de 4.7 años (IQ: 2,6 a 7,5 años). No se encontraron diferencias en la edad entre niños y niñas (p=0,4197).

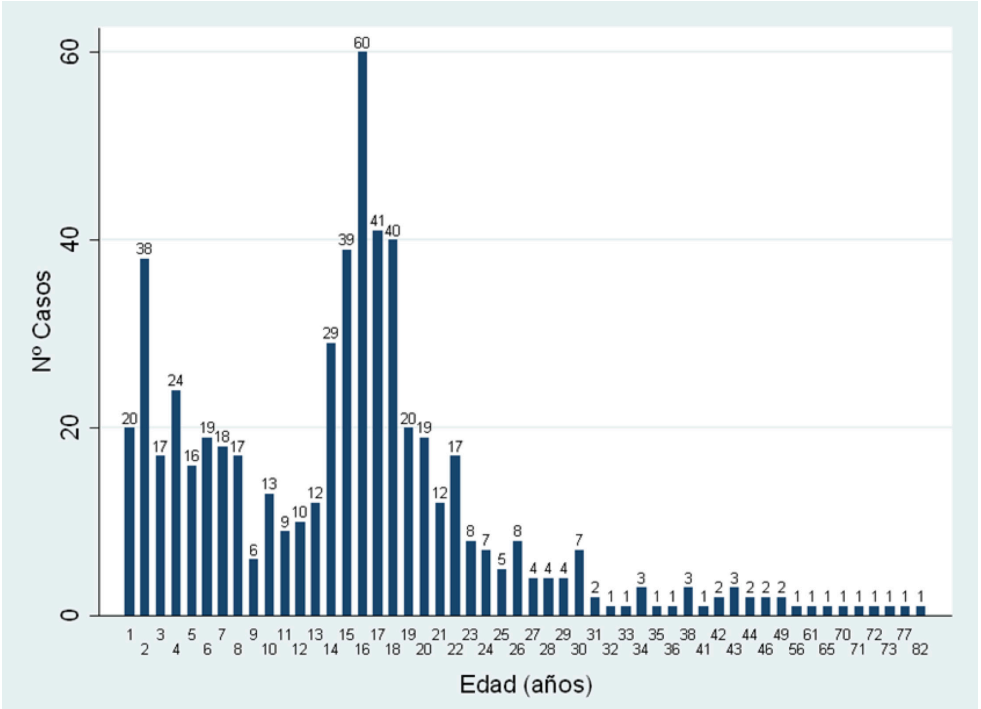


Figura 1 Distribución de los casos por edad.

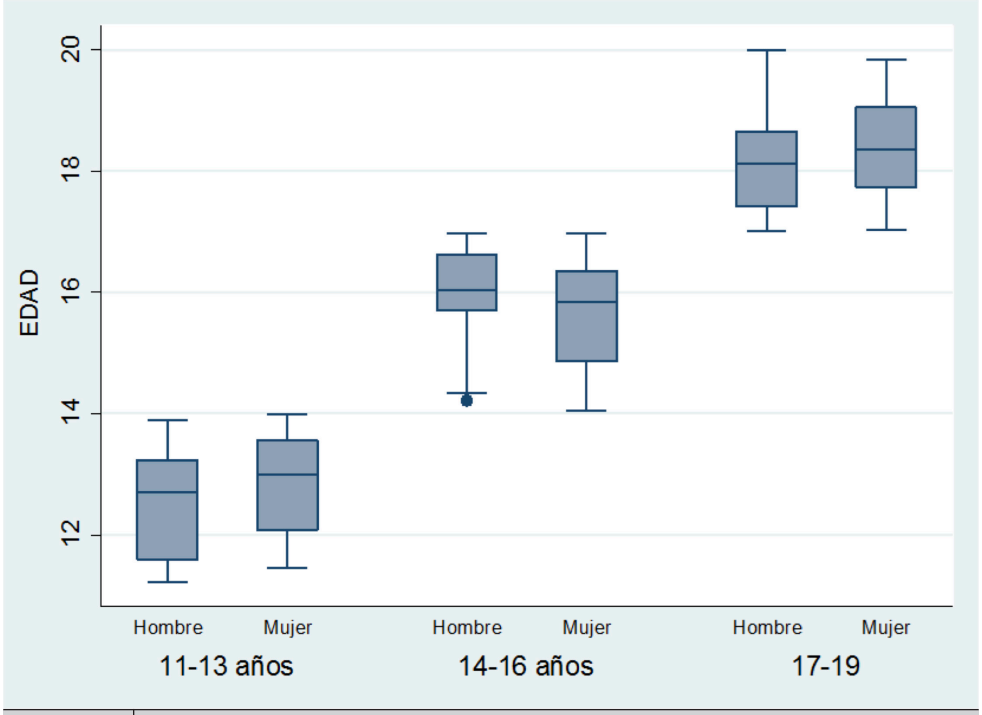


Figura 2 | **Distribución de edad en la adolescencia entre hombres y mujeres.**

Entre 11-19 años (45% hombres) se encontraron 260 casos, 45% del total, con una mediana de edad de 16.5 años (IQ: 15,2 a 17,9 años). No se encontraron diferencias en la edad entre hombres y mujeres (p=0,1062).

Cuando se compararon los grupos de 14-16 años y 17-19 años se observó que en las mujeres había un 62% (79/127) entre los 14-16 años frente a un 48% (49/102) entre los hombres (p=0,032).

Con respecto a la edad en los grupos de adolescentes sólo se encontraron diferencias significativas en el grupo de 14-16 años (p=0,02) donde los hombres (n=49) presentaron una mediana de edad de 16 años (IQ: 15,7 a 16,6 años) y las mujeres (n=79) de 15.8 años (IQ: 14,8 a 16,4 años) (figura 2).

En el grupo 20-59 años (69% hombres) se encontraron 120 casos, 22% del total de casos, con una mediana de edad de 24,8 años (IQ: 20,1 a 46,3 años). No se encontraron diferencias en la edad entre hombres y mujeres (p=0,5659).

Cuando se consideraron sólo los adolescentes y el grupo 20-59 años se observó que el 63% de los hombres adquirieron el VEB entre los 11 y los 19 años mientras que esta proporción alcanza el 73% en las mujeres (p=0,034).

DISCUSIÓN

Durante los años que comprende el estudio (2006-2015) no se encontró relación entre la presencia de IgM-VCA y ser hombre o mujer, como también se vio en otros estudios[2].

Cuando se estudió la distribución de casos por edad, lo primero que se observó fue que no se encontró ningún caso IgM-VCA positivo en niños menores de un año. La razón sería la presencia de anticuerpos protectores procedentes de la madre[8].

Sin embargo, sí que se observó una distribución bimodal con un máximo en el número de casos a los 2 y otro a los 16 años. Esta distribución bimodal también se encontró en otros estudios del Reino Unido[3,9] o España[7].

Al igual que en los países desarrollados, la mayor parte de los casos IgM-VCA positivo se encuentran en el periodo de edad comprendido entre los 11-19 años (45%) donde cerca del 90% de los casos suceden entre los 14-19 años. Entre los 14-16 años y 17-19 años hay más mujeres que hombres con 14-16 años y además estas mujeres son algo más jóvenes que los hombres.

Cuando se estudió la relación con el sexo en adolescentes y adultos se vio que una mayor proporción de mujeres que de hombres desarrolló IgM-VCA durante la adolescencia. Hay estudios que señalan que esta diferencia en edad podría deberse a que las mujeres tienden a tener relaciones sexuales con hombres de mayor edad que ellas[3,7].

Entre las limitaciones de nuestro estudio se incluyen el hecho de que el diagnóstico de la infección por VEB en la mayoría de adolescentes se realiza por la clínica presente, linfocitos atípicos en sangre y una prueba de anticuerpos heterófilos positivo[10], con la consiguiente pérdida de casos. También debe-

mos tener presente que en el caso de los menores de 10 años en general no muestran clínica con lo que también es posible que en este grupo de pacientes estemos infradiagnosticando casos.

A pesar de las limitaciones señaladas, el estudio incluye los resultados obtenidos en nuestro laboratorio durante diez años.

Como conclusiones de nuestro estudio, vemos que se observa una distribución bimodal en relación a la edad de la primoinfección por VEB en la que, al igual que en los países desarrollados, la mayor parte de las primoinfecciones por VEB ocurren durante la adolescencia. Además, y en relación al sexo de los pacientes, nuestros resultados muestran que durante la adolescencia las mujeres adquieren antes que los hombres la primoinfección por VEB.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Gallart-Catalá A. Infecciones por el virus de Epstein-Barr: mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p.449-55
2. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectiousmononucleosis. N Engl J Med. 2010;362(21):1993-2000. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363:1486.
3. Crawford DH. The Epstein-Barr virus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, editors. Principles and practice of clinical virology. London: John Wiley & Sons; 2000. p. 117-40.
4. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000;343:481-92.
5. Bascones-Martinez A, Pousa-Castro X. Herpevsirus. Av Odontoestomatol 2011;27:11-24.
6. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol.2012;1:31-43
7. Pariente M, Bartolomé J, Lorente S, Crespo MD. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:108-10.
8. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. Am Fam Physician. 2015;91:372-6
9. Edwards JMB, Woodroof M. EB virus–specific IgA in serum of patients with infectious mononucleosis and of healthy people of different ages. J Clin Path 1979;32:1036-40.
10. Bell AT, Fortune B, Sheeler R. Clinical inquiries. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? J FamPract. 2006;55: 799–802.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Rocío Kohan[1]
Teresa Delgado[1]
Ismail Zakariya-Yousef Breval[1]
Ainara Arbesú Cruz[2]

Mucormicosis pulmonar por *Cunninghamella* spp. en paciente trasplantado renal

[1]Servicio de Microbiología y Control de la Infección, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.
[2]Unidad de Vigilancia Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

Sr. Editor: La importancia de la mucormicosis ha crecido en los últimos años debido al acusado aumento de pacientes con factores predisponentes (inmunodeprimidos, diabetes mellitus, trasplante de órganos, neutropenia o en diálisis)[1]. Los géneros causantes de infecciones en humanos más frecuentes son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*, seguidos de los géneros más anecdóticos cómo *Cunninghamella*, *Absidia*, *Saksenaea* y *Apophysomyces*. Las hifas de los Mucorales son muy características y permiten ofrecer un diagnóstico presuntivo. Son hifas anchas (5 a 15 micras de díametro) no septadas con ramificaciones irregulares[2].

La mucormicosis pulmonar es una infección de curso rápido, como consecuencia de la inhalación de esporas en bronquiolos y alveolos. La mayoría de pacientes cursan con fiebre y hemoptisis grave. Suele tener un mal pronóstico, especialmente en infecciones por especies de *Cunninghamella* (81% mortalidad). Concretamente el género *Cunninghamella* se trata de un hongo saprofítico comúnmente encontrado en el suelo de zonas templadas. Las infecciones pulmonares causadas por este género están aumentando en los pacientes con terapia inmunosupresora y suelen tener un pronóstico fatal[3].

Los macrófagos alveolares, primera línea de defensa, inhiben la germinación de las esporas fúngicas y el crecimiento de las hifas previniendo la invasión del tejido. La inhibición de la función de los macrófagos (inmunosupresores) permitirá la germinación, proliferación e invasión de los tejidos[4]. Entre los factores de riesgo más importantes descritos está el uso de esteroides, episodios de rechazo agudo, tratamiento antibiótico de amplio espectro, segundo trasplante de riñón, estancias largas en unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso previo de voriconazol[5,6].

Correspondencia:
Rocío Kohan
Servicio de Microbiología y Control de la Infección, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Ctra. Ofra s/n, 38320, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.
Teléfono: 922 679063
Fax: 922 679078.
E-mail: kohanrocio@gmail.com

Presentamos un caso de un varón de 56 años, trasplantado renal en dos ocasiones (1999/2015), en hemodiálisis e inmunosuprimido con tacrólimus 3mg/24h, micofenolato de mofetilo 500 mg/12h y prednisona 15 mg/24h, que acude a Urgencias el día 1 de febrero de 2016 con dificultad respiratoria de 4 días de evolución y tos. Se le diagnostica insuficiencia respiratoria secundaria a gripe A (H1N1) y se ingresa en UCI, donde se instaura tratamiento con antibióticos de amplio espectro (piperacilina/tazobactam, cotrimoxazol, linezolid, levofloxacino), oseltamivir y voriconazol empírico y se le retira inmunusupresión. Requiere de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva. A los 3 días empeora y se le extraen muestras de sangre (x3), secreción bronquial (SB) y un lavado broncoalveolar (LBA) para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, siendo todas negativas. Además, se obtiene un resultado positivo para galactomanano en LBA con un índice de densidad óptica (DO) de 1,11 ng/ml (considerándose positivo DO > 0,5 ng/ml). Los días siguientes se percibe una leve mejoría hasta que a los 15 días de ingreso se produce un empeoramiento del infiltrado pulmonar con derrame en pulmón derecho, desaturaciones y episodio de hemoptisis franca con signos de obstrucción de vías aéreas. Se realiza broncoscopia terapéutica de urgencia donde se extrae un extenso coágulo de carina traqueal que se extiende hacia ambos bronquios principales. Se remite muestra de SB en donde se observan hifas en la tinción de Gram directa (figura 1). A las 72h crece en agar Sabouread-cloranfenicol un hongo filamentoso a 30ºC del que se realiza tinción azul de lactofenol (figura 2) observándose hifas no septadas concordantes con *Cunninghamella spp*, miembro de los mucorales. Debido al hallazgo, se añade anfotericina B liposomal al tratamiento. Se realiza una nueva fibrobroncoscopia con visión de lesiones blanquecinas sugerentes de esporas y se vuelven a enviar muestras de SB y LBA, aislándose el mismo hongo filamentoso en ambas muestras.

A los 20 días de ingreso persiste el deterioro respiratorio con radiografía de tórax que evidencia velamiento completo

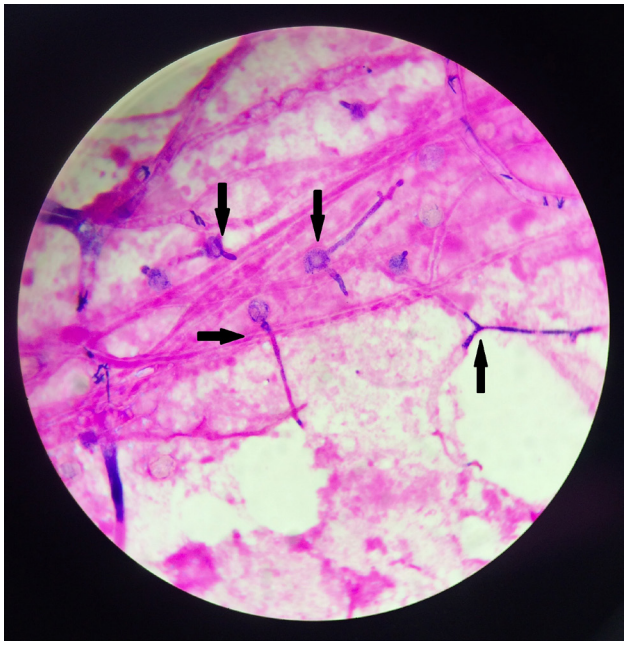


Figura 1 Hifas bajo tinción de Gram sobre muesta directa.

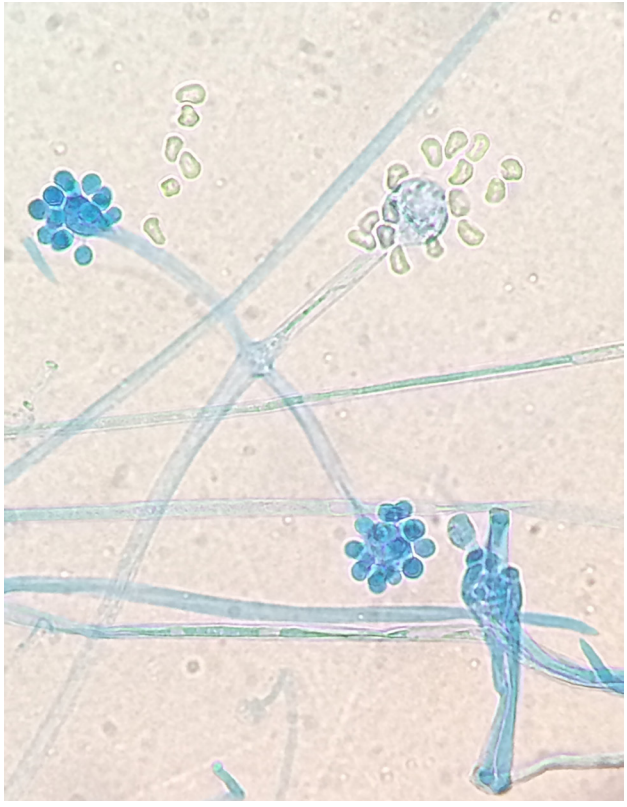


Figura 2 Tinción de azul de lactofenol con evidencia del esporangio del género *Cunninghamella* y sus hifas y esporangióforos no septados.

de hemitórax derecho. El paciente fallece a los 21 días de ingreso por parada cardiorespiratoria secundaria a hipoxemia.

Según la literatura publicada, nuestro paciente cumplía varios requisitos para ser susceptible a infecciones fúngicas, siendo la aspergilosis la más frecuente. Al obtenerse un resultado positivo del galactomanano en LBA, se asumió éste como probable diagnóstico. La no respuesta al tratamiento con voriconazol nos debe hacer pensar en un falso positivo ya que hay que tener en cuenta las posibles reacciones cruzadas descritas en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam o sometidos a hemodiálisis[7], ambas situaciones presentes en nuestro paciente. La obtención de nuevas muestras para cultivo en el momento del empeoramiento del paciente, donde se visualizaron las hifas en muestra directa y donde luego se recuperó el hongo *Cunninghamella,* nos permitió identificar al probable causante de la mala evolución del paciente y poder modificar el tratamiento antifúngico. La obtención de muestras para cultivo microbiológico en los pacientes inmunodeprimidos es crítica para su correcto manejo terapéutico.

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.

BIBLIGRAFÍA

1. Gomes MZR, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species. Clin Microbiol Rev 2011; 24, 411–45.
2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41, 634–53.
3. Bibashi E, Sidi V, Kotsiou M, Makrigiannaki E, Koliouskas D. Pulmonary Zygomycosis caused by Cunninghamella bertholletiae in a child with acute lymphoblastic leukemia. Hippokratia. 2008; 12(1): 43–5.
4. Zeilender S, Drenning D, Glauser FL, Bechard D. Fatal *Cunninghamella bertholletiae* Infection in an Immunocompetent Patient. Chest 1990; 97:1482-83.
5. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. J Infect Dis 2009; 200:1002-11.
6. Badiee P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. Exp Clin Transplant. 2011; 9(6): 355-62.
7. Pemán J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. Mycoses, 53 (2010), pp. 424-433.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Otitis externa por *Turicella otitidis*: a propósito de dos casos

Laura Correa Martínez[1]
Carmen González Velasco[2]
Cristina Eugenia Gaona Álvarez[2]
Julián Sánchez Castañón[2]

[1]Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida.Mérida, Badajoz (España).
[2]Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital de Mérida. Polígono Nueva Ciudad s/n. 06800, Mérida, Badajoz (España).

Sr. Editor: La otitis externa representa un motivo muy frecuente de consulta en atención primaria y en servicios de urgencias. Consiste en un proceso inflamatorio, habitualmente de origen infeccioso, en el que pueden estar implicados distintos microorganismos, siendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* los agentes etiológicos más comunes[1]. Normalmente afecta de forma difusa a todo el conducto y suele cursar con una evolución benigna. Sin embargo, es susceptible de presentar complicaciones importantes, como perforación de la membrana timpánica o diseminación de la infección por contigüidad (celulitis del pabellón auricular, mastoiditis, parotiditis, osteomielitis de la base del cráneo), por lo que debe ser diagnosticada y tratada correctamente[1-3].

En los últimos años se han descrito casos de otitis externa y media en los que se han aislado bacterias corineformes, como *Turicella otitidis* y *Corynebacterium auris*[4].

T. otitidis es un bacilo grampositivo corineforme no fermentador, que forma parte de la flora habitual del canal auditivo externo[5]. Puede considerarse una especie de difícil aislamiento debido a su lento crecimiento. Además, es controvertida su implicación como patógeno en la otitis[6]. Por todo ello, resulta complicado encontrar en la literatura casos de infección asociados a este microorganismo.

A continuación, se describen dos casos de otitis externa por *T. otitidis.*

El primer caso es el de un varón de 53 años que acude a su centro de atención primaria por presentar dolor en el oído derecho. Como antecedente, destacamos episodios de otitis de repetición en los últimos años. En la exploración física se observa otorrea derecha con secreción purulenta, así como un aumento de la otalgia con la masticación y presión del trago, compatible con otitis externa. Dado que el paciente sufre otitis recurrentes, se toma una muestra de exudado del conducto auditivo externo para cultivo microbiológico. En la tinción de Gram, se observan bacilos grampositivos irregulares, que orientan hacia una posible corinebacteria, y se siembra en placas de agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey. Se inicia tratamiento empírico con tobramicina gotas óticas cada 8 horas.

Tras 24 horas de incubación en atmosfera enriquecida al 5% de CO_2, se observan en agar sangre y agar chocolate, unas colonias pequeñas, grisáceas y cremosas en cultivo puro. Para la identificación del microorganismo se realiza en primer lugar, una galería API Coryne (bioMérieux) que indica resultado compatible con *T. otitidis/ C. auris*. Mediante espectrometría de masas en el sistema Vitek MS (bioMérieux), se confirma el aislamiento de *T. otitidis*. El antibiograma se realiza por el método de difusión con discos, mostrando sensibilidad a gentamicina, tobramicina, teicoplanina, vancomicina, rifampicina, tetraciclina, linezolid y penicilina.

Tras los resultados del cultivo, se decide seguir tratamiento con tobramicina hasta completar 8 días. La evolución fue favorable, con seguimiento clínico posterior dentro de la normalidad.

El segundo caso es el de una mujer de 6 años, con antecedentes de otitis media serosa e infecciones de repetición, que acude a su consulta de pediatría en atención primaria por presentar prurito y otalgia. En la exploración física, se observa otorrea en oído derecho y se diagnostica otitis externa. Se toma muestra de exudado ótico para cultivo microbiológico y se inicia tratamiento empírico con ciprofloxacino gotas óticas cada 8 horas. La muestra se procesa de igual forma que en el caso anterior y para la identificación y antibiograma, se llevan a cabo los mismos procedimientos. Se aísla *T. otitidis* en cultivo puro, y el antibiograma muestra sensibilidad a gentamicina, tobramicina, eritromicina, ofloxacina, tetraciclina, clindamicina y penicilina.

Correspondencia:
Laura Correa Martínez
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Polígono Nueva Ciudad s/n. 06800, Mérida, Badajoz (España).
Teléfono: +34661211235
E-mail: correamartinezlaura@gmail.com

En los últimos años, se ha observado un incremento de infecciones oportunistas por *T. otitidis*[2]. Esto puede deberse al hecho de que con mayor frecuencia, se valora como patógeno en los laboratorios de microbiología. Por otra parte, el desarrollo de nuevas técnicas, como la espectrometría de masas, permite discriminar esta especie de forma rápida, diferenciándola de las del género *Corynebacterium* con las que tiene gran similitud.

T. otitidis es un microorganismo habitual del canal auditivo externo, cuya implicación en la etiología de la otitis, especialmente en las formas recurrentes, es controvertida[5,6].

En general, en la otitis sin signos de complicación, se recomienda tratamiento tópico con soluciones de antibióticos combinados o no con corticoides. La evolución es favorable en la mayoría de los casos, por lo que sólo se realiza cultivo de exudado ótico en pacientes con otitis de repetición o que no experimentan mejoría tras el tratamiento[1.]

El aislamiento de *T. otitidis* en cultivos mixtos puede reflejar únicamente la colonización del oído por este microorganismo. Sin embargo, su aislamiento en cultivo puro en presencia de sintomatología, como ocurre en los dos casos que describimos, sugiere su implicación en la etiología de la otitis[5,7].

La mayor parte de los casos descritos en la literatura se refieren a pacientes pediátricos, lo que podría deberse a la mayor prevalencia de la enfermedad en estas edades y a que se remiten más muestras de estos pacientes para cultivo microbiológico. Por tanto, resulta interesante destacar que uno de nuestros pacientes era adulto.

En pacientes con otitis de repetición, resulta importante realizar cultivos de exudado ótico, así como sospechar la participación de *T. otitidis, a* fin de obtener un correcto y rápido diagnostico microbiológico que permita adecuar el tratamiento antimicrobiano, evitar nuevas recidivas y complicaciones graves.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorente-Guerrero J, Sabater-Mata F, Rodríguez-Martínez R, Pou-Fernández J, López-Ávila J, García-Criado E. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las otitis externas. Med Clin 2006; 126(13): 507-13.
2. Sánchez Castilla MA, Carbonero Celis MJ, Cuadrado Caballero MC, Batista Díaz N. *Alloiococcus otitidis* y *Turicella otitidis*: gérmenes emergentes como causa de mastoiditis. Vox Paediatrica 2014; 21(1): 69-70.
3. Jeziorski E, Marchandin H, Jean-Pierre H, Guyon G, Ludwig C, Lalande M, Van de Perre P, Rodière M. *Turicella otitidis* infection: Otitis media complicated by mastoiditis. Arch de Pediatr 2009; 16: 243-247.
4. De Miguel Martínez I, Ramos Macías A, Masgoret Palau E. Implicación bacteriana en la otitis media serosa infantil. Acta Otorrinalaringol Esp 2007; 58(9): 408-12.
5. Poulter MD, Hinnebusch CJ. *Turicella otitidis* in a Young adult with otitis externa. Infect Dis Clin Pract 2005; 13: 31-32.
6. Gómez-Garces JL, Alhambra A, Alos JL, Barrena B, García G. Acute and chronic otitis media and *Turicella otitidis*: a controversial association. Clin Microbiol infect 2004; 10(9): 854-7.
7. Reynolds SJ, Behr M, McDonald J. *Turicella otitidis* as an unusual agent causing a posterior auricular abscess. J Clin Microbiol. 2001; 39(4):1672-3.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Bartolinitis por *Streptococcus pneumoniae*

Laura Sante Fernández
Sara Sánchez-Molowny
María Milagros Cuervo Abarquero
María Lecuona Fernández

Servicio de Microbiología y Control de la Infección. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España

Sr Editor: La bartolinitis es una infección muy común en el ámbito ginecológico. Se presenta con dolor intenso que aumenta con la deambulación. En la exploración se observa un labio mayor abscesificado, que con frecuencia drena espontáneamente. El tratamiento se realiza mediante drenaje del absceso y antibioticoterapia. En ocasiones, si el tratamiento de la fase aguda no es efectivo, puede evolucionar a la cronicidad, con un engrosamiento de la glándula y del tejido que la rodea, siendo el tratamiento definitivo la exéresis de la glándula[1] . El tipo y frecuencia de microorganismos causantes de bartolinitis han variado en el tiempo. En la segunda mitad del siglo pasado *Neisseria gonorrhoeae* fue el agente etiológico en más de un tercio de los casos. También han estado implicadas bacterias anaerobias de la flora vaginal y *Chlamydia trachomatis*[2], aunque en las dos últimas décadas, *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuente[2-4] . En la actualidad existe un incremento en la frecuencia de microorganismos asociados a infecciones del tracto respiratorio, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*[4]. Desde los años 90 hasta la actualidad, se han descrito casos de bartolinitis causada por *S. pneumoniae* [3,5-8].

Presentamos el caso de una paciente mujer de 46 años, con antecedente de atopia y dos gestaciones, que acude a urgencias de ginecología por tumefacción dolorosa en los genitales de 48 horas de evolución, sin otros síntomas. A la exploración, la paciente está afebril y presenta absceso de la glándula de Bartolino de unos 5 cm, a tensión y doloroso a la palpación. Se drenó el absceso mediante una pequeña incisión bajo anestesia local, recogiéndose muestra para cultivo mediante hisopo estéril que fue enviada al Servicio de Microbiología, realizándose marsupialización del absceso. Se pautó tratamiento empírico oral con cloxacilina 500 mg, 1 comprimido/8 horas/7 días, e ibuprofeno 1 comprimido/8 horas/3 días. La evolución fue favorable. La muestra se procesó en medios de cultivo para microorganismos aerobios, anaerobios y hongos según protocolo. A las 24 horas se observó en la placa de agar sangre un crecimiento puro de colonias α-hemolíticas. En la tinción de Gram se visualizaron diplococos lanceolados gram-positivos que se identificaron como *S. pneumoniae* mediante la prueba de la sensibilidad a optoquina siendo identificados por Vitek® MS. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron en disco y E-test, siguiendo las normas del CLSI, resultando sensible a penicilina, cefotaxima, amoxicilina/clavulánico, tetraciclina, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, trimetroprim/sulfametoxazol, vancomicina, rifampicina y meropenem. Se pautó cloxacilina a dosis bajas, la cual tiene una baja biodisponibilidad vía oral y a pesar de que la cepa es sensible a penicilina, no es el tratamiento de elección. Se realizó también un control del foco mediante drenaje, que puede ser suficiente en abscesos localizados para eliminar la infección.

El aumento de infecciones genitales por *S. pneumoniae* y otros microorganismos respiratorios, parece estar asociada con el contacto orogenital como práctica sexual[3,8], ya que se han hallado los mismos patrones de resistencia para los *S. pneumoniae* aislados tanto en abscesos de glándula de Bartolino como en infecciones del tracto respiratorio[3]. Por ello, aunque *S. pneumoniae* forma parte de la flora orofaríngea y se asocia a infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, siendo una de las causas más comunes de meningitis bacteriana[3,] hay que tenerlo en cuenta el papel patógeno que puede jugar en otro tipo de infecciones, como es el caso que nos ocupa.

Correspondencia:
Laura Sante Fernández
Servicio de Microbiología y Control de la Infección. Hospital Universitario de Canarias.
Crtra Ofra s/n. 38320. La Cuesta. La Laguna. España
Teléfono 922679065
Fax 922679078
E-mail: laurasante@hotmail.com

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. Gonzalez-Merlo, J., Gonzalez Bosquet, J., González Bosquet, E. Ginecología 8º edición. España: Masson; 2003
2. Kessous R, Aricha-Tamir B, Sheizaf B, Steiner N, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Clinical and microbiological characteristics of Bartholin gland abscesses. Obstet Gynecol. 2013;122(4):794-9.
3. Saeed NK, Al-Jufairi ZA. Bartholin's Gland Abscesses Caused by Streptococcus pneumoniae in a Primigravida. J Lab Physicians. 2013;5(2):130-2.
4. Krissi H, Shmuely A, Aviram A, From A, Edward R, Peled Y. Acute Bartholin's abscess: microbial spectrum, patient characteristics, clinical manifestation, and surgical outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(3):443-6.
5. Quentin R, Pierre F, Dubois M, Soutoul JH, Goudeau A. Frequent isolation of capnophilic bacteria in aspirate from Bartholin's gland abscesses and cysts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1990;9(2):138-41.
6. Sing A, Roggenkamp A, Kress K, Autenrieth IB, Heesemann J. Bartholinitis due to *Streptococcus pneumoniae*: case report and review. Clin Infect Dis. 1998;27(5):1324-5.
7. Mikamo H, Tamaya T, Tanaka K, Watanabe K. Two cases of Bartholin's gland abscesses caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Jpn J Antibiot. 2005;58(4):375-81.
8. Parvathi S, Imara AS, Thoduka TG. Bartholinitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: case report and review of literature. Indian J Pathol Microbiol. 2009;52(2):265-6.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Diego García Martínez de Artola[1]
Francisco Miranda Saavedra[2]
Víctor Pérez Sabina[2]
Jesús Daryanani Hormiga[2]
Inmaculada Rodríguez Rodríguez[2]
Jonay Suárez Bote[2]

La herramienta de Microsoft® Power BI para la presentación de datos de consumo de antimicrobianos

[1]Sección Microbiología Clínica y Parasitología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
[2]Colegio Oficial de Farmacéuticos de Santa Cruz de Tenerife

Sr. Editor: La visualización de datos de consumo de antimicrobianos la podemos encontrar en la red en forma de mapas estáticos personalizables, como la plataforma European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC-net), del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)[1] y mapas interactivos con información global de países de consumo de antibióticos y de perfiles de sensibilidad de microorganismos como el del "Center for Disease Dinamics, Economics and Policy" (CDDEP) [2].

No obstante, la página con información más completa y personalizable la encontramos englobada en el National Health Service del Reino Unido, con mapas interactivos, estadísticas de distintos indicadores y desglosado por áreas de salud[3]. A nivel español, podríamos destacar al Servicio Andaluz de Salud, con mapas de distintas áreas de salud, con datos globales o algunos grupos concretos de antibióticos[4].

De una forma similar y con el mismo aplicativo que se describe posteriormente, el Serviço Nacional de Saúde de Portugal, en el área de monitorización y transparencia, ha incluido un apartado de consumo de antibióticos[5], analizando cuatro grupos diferentes: carbapenems, cefalosporinas, fluoroquinolonas y consumo global, segmentándolos por distintas áreas de salud, y por meses, conteniendo los datos desde principios de 2016.

Los servicios BI ("Business Intelligence") van enfocados al uso de datos en una empresa para facilitar la toma de decisiones, teniendo como características comunes la accesibilidad a la información y la orientación al usuario final. Su implementación en aspectos sanitarios, aunque escasa, ya empieza a ser importante[6], con resultados positivos en tomas de decisiones, sobre todo a nivel organizacional.

Correspondencia:
Diego García Martínez de Artola
Sección de Microbiología Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Ctra. del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: diegogarciamartinezdeartola@gmail.com

Microsoft® Power BI (MPBI) es un conjunto de aplicaciones que permite analizar datos y compartir información. Fundamentalmente orientado al uso en análisis de negocios (se engloba dentro de los servicios BI), en su inicio fue parte de Microsoft® Office 365 y como añadido de su programa Excel, saliendo al mercado en septiembre de 2013.

Debido a la versatilidad con bases de datos de distinto tipo, aplicaciones gráficas que permiten análisis sencillos y actualización de datos a tiempo real, resulta una herramienta atractiva para el análisis de datos sanitarios, como en este caso el consumo de un grupo de fármacos.

Con los datos anonimizados de facturación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Santa Cruz de Tenerife (COFSCTFE) del grupo terapéutico J01 desde el año 2013 al año 2016, obtuvimos los datos de consumo estandarizado para adultos con edades iguales o mayores de 14 años en dosis diarias definidas por mil habitantes y por día (DHD).

Con el programa MPBI Desktop (la versión de escritorio), pudimos elaborar el informe (figura 1) para luego subirlo al aplicativo web y poderlo publicar en la web del COFSCTFE[7].

El informe publicado incluye una serie de filtros donde poder elegir entre distintos municipios, islas, años, subgrupos terapéuticos o principios activos. También dispone de una tabla con los datos seleccionados en la esquina superior derecha, un gráfico de barras con los elementos seleccionados en la esquina inferior derecha, y un mapa coroplético en la esquina inferior izquierda (figura 1).

Los mapas coropléticos son de un gran impacto visual, con diferencias en intensidad del color en función del mayor o menor consumo de antimicrobianos (a mayor consumo mayor intensidad). Además, el sistema de actualizaciones de MPBI es de una periodicidad mensual o bimensual, con un sistema de retroalimentación a través de su comunidad de usuarios y su plataforma en general[8].

La aplicación práctica principal del aplicativo creado consiste en la capacidad de sintetizar una gran información y con

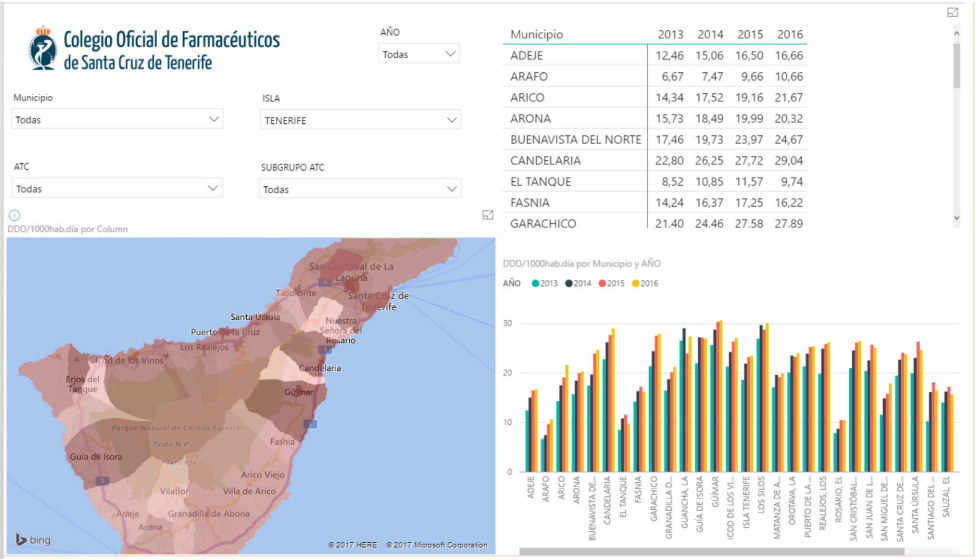


Figura 1 **Tres maneras de visualización de datos en el mismo informe: mapa coroplético (abajo a la izquierda), numérico (arriba a la derecha) y gráfico de barras (abajo a la derecha). Arriba a la izquierda se disponen cinco tipos de filtros distintos para la elección del usuario.**

un gran impacto visual en una misma página web, sin necesidad de acudir a distintos enlaces.

Al ser un informe interactivo, el poder ir seleccionando distintos elementos que van variando los mapas, tabla y gráfico a la vez, nos permite interpretar rápidamente una gran cantidad de información.

MPBI permite muchas otras aplicaciones que se deben tener en cuenta, y que pueden ser útiles para la elaboración de otro tipo de informes, destacando su gran versatilidad: todo tipo de gráficas, capacidad de importar otro tipo de visualizaciones, análisis de "Key Performance Indicator" (KPI) para valorar los cumplimientos de objetivos, etc. Además, en su versión de pago, permite otro tipo de ventajas, como mayor capacidad de límite de datos, y más opciones de interactividad de datos con distintos orígenes y de tipo colaboracional (manejo de datos con otros usuarios)[9].

Además, al ser servicios BI ("Business Intelligence") basados en sistemas de almacenamiento de datos tipo "nube", el informe publicado puede ser visualizado por muchos usuarios sin que esto afecte al rendimiento de la página.

MPBI permite un análisis sencillo de nuestros datos a la población diana (sanitarios), y a partir de aquí se pueden plantear acciones correctoras en localizaciones clave sobre el mal uso de antimicrobianos en general, o de algún grupo terapéutico en particular.

Su interactividad, versatilidad y fácil manejo, hacen de MPBI una herramienta que puede ser muy útil a la hora de informar a la población general o a profesionales de la salud sobre diferentes aspectos (sanitarios o no).

Entre las principales limitaciones de esta herramienta, queremos destacar que actualmente MPBI no permite la descarga de los datos ni de las imágenes desde la visualización del informe, y sólo se pueden descargar desde la posición de "administrador del informe" o con un permiso especial de éste (siempre dentro de la plataforma web de MPBI). No obstante, debido a que es un software relativamente joven y que las actualizaciones son muy frecuentes (mensuales o bimensuales), no es de extrañar que próximamente se pueda acceder a descargar los datos o las imágenes en formatos comúnmente utilizados: csv, xls, jpg, tiff...

Gracias a esta herramienta hemos podido presentar los datos de una manera atractiva, visual, y fácil de entender y manejar para el usuario final, de una manera que anteriormente no se había presentado en este país.

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. European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net); [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx

2. Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP). Resistance Maps and Antimicrobial Consumption; [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php
3. Public Health England (PHE), National Health Service (NHS). AMR local indicators; [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: http://fingertips.phe.org.uk/profile/amr-local-indicators/data#page/8/gid/1938133070/pat/46/par/E39000030/ati/19/are/E38000010
4. Servicio Andaluz de Salud (SAS), Junta de Andalucía. Consumo de medicamentos antibacterianos. Variabilidad geográfica y evolución; [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_mapamedicamento_antib_j01
5. Serviço Nacional de Saúde de Portugal (SNS). Monitorizaçao de Serviço Nacional de Saúde. Medicamentos e Produtos de Saúde; [consultado el 05/07/2017]. Disponible en: https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/medicamentos-e-produtos-de-saude-2/
6. Loewen L, Roudsari A. Evidence for Busines Intelligence in Health Care: A Literature Review. Stud Health Technol Inform. 2017;235:579-583.
7. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Santa Cruz de Tenerife. Observatorio Uso Racional Antibióticos; [consultado el 26/05/2017]. Disponible en: http://www.coftenerife.es/observatorio-antibioticos
8. Microsoft® Power BI community; [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: https://community.powerbi.com/
9. Microsoft® Power BI; [consultado el 17/05/2017]. Disponible en: https://powerbi.microsoft.com/es-es/

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Soledad Salvo[1]
Joaquina Gil[1]
Jessica Bueno[1]
Álvaro Cecilio[2]
José Rojas[3]
Claudia Mendoza[1]
Rafael Benito[1]

Seroconversión a IgG4 en un paciente con brucelosis crónica con focalidad biliar

[1]Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
[2]Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
[3]Vircell, SL, Granada .

Sr. Editor: La brucelosis es una infección que puede producir complicaciones de diversa localización[1]. Su diagnóstico depende frecuentemente de la serología[2-4]. Sin embargo, en ocasiones ésta puede dar unos resultados falsamente negativos, en fases precoces o tardías, o presentar unos resultados difíciles de interpretar[5-7]. Presentamos un caso de brucelosis con unos resultados de serología atípicos.

Varón de 71 años, ingresó para cirugía programada por litiasis biliar sintomática, sin antecedentes de interés. Se le realizó colecistectomía laparoscópica, observándose un absceso en la pared posterior de la vesícula biliar, del que se obtuvo una muestra para cultivo en nuestro laboratorio de Microbiología. A los cuatro días recibió el alta, encontrándose asintomático. En el cultivo del absceso creció *Brucella melitensis*, identificada por MALDI-TOF (Bruker), y con posterior confirmación del Instituto de Salud Carlos III (Madrid). Se contactó con el paciente, que reingresó en nuestro Hospital para ampliar el estudio y comenzar el tratamiento con doxiciclina y gentamicina. El paciente relató el uso de estiércol de oveja como abono. Durante el reingreso presentó clínica característica de brucelosis, con sudoración profusa predominantemente nocturna, sin fiebre, con olor a paja mojada, confirmando el diagnóstico de brucelosis aguda.

Se realizó serología de *Brucella* en un suero de 6,5 meses precirugía (obtenido por otros motivos): Rosa de Bengala (Cromatest) y aglutinación en tubo (AT) (Cromatest) negativos e inmunocaptura (IC) (Vircell) 1/80. Se obtuvieron nuevas muestras de suero de los días 10, 50 y 73 tras la cirugía, con resultado positivo en todas las pruebas, con títulos más elevados en AT e IC a los 10 días (AT 1/320; IC 1/1280), y un pico a los 50 días (AT 1/640; IC 1/5120).

Correspondencia:
Rafael Benito.
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Avda. S. Juan Bosco, 15 50009-Zaragoza.
E-mail: rbenito@unizar.es

Por tanto, sospechamos que nos encontramos frente a un caso de brucelosis crónica asintomática antes de la cirugía, con *Brucella* "secuestrada" en el absceso de la pared de la vesícula biliar. La infección habría pasado desapercibida y recidivó por la manipulación quirúrgica. El exceso de IgA habría motivado el perfil serológico atípico de la serología convencional.

Para confirmar nuestra hipótesis se enviaron sueros del paciente, de los días -195 y +10 respecto de la cirugía, a Vircell (Granada) para un estudio más preciso con realización de EIA (IgM, IgG e IgA) y Chemiluminscent immunoassay (CLIA) (IgM e IgG). Los resultados se reflejan en la tabla 1.

Se observaron índices elevados de IgG e IgA en ambas muestras, sin embargo, éstos últimos no fueron acompañados de títulos altos de EIA. La variación en el título de IgG concuerda con la de AT e IC, pero el título del primer suero cuadra mal con el de IC.

Puesto que los antígenos de EIA y CLIA son lipopolisacáridos (LPS) y los de las pruebas clásicas son antígenos particulados, se practicó en Vircell un EIA para las subclases de IgG2 y IgG4 específicas. La primera, de mayor concentración sérica, se relaciona con antígeno LPS y la segunda con antígenos proteicos (tabla 1). Se observó una seroconversión a IgG4, que justificaría los resultados de la serología clásica y los de EIA expresados como título.

Por tanto, consideramos que es importante destacar que la serología clásica de *Brucella* puede fallar en infecciones crónicas localizadas. El exceso de IgG o IgA puede bloquear la AT, pero esto no explicaría el resultado de la IC. En este caso, la respuesta de los subtipos de los anticuerpos IgG ha sido "diferente", lo que consideramos que puede tener relación con modificaciones en la expresión de antígenos superficiales de *Brucella* en infecciones focales, como los abscesos.

Tabla 1 **Resultados de la serología**

Días cirugía	EIA IgM	EIA IgG		EIA IgA		CLIA IgM	CLIA IgG		EIA IgG2	EIA IgG4
	Índice	Índice	Título	Índice	Título	Índice	Índice	Título	Índice	Título
-195	N 0,49	P 23,92	1/160	P 44,3	1/160	N 0,40	P 6,48	1/640	P 12,48	N 0,70
+10	N 0,96	P 23,75	1/2560	P 46.2	1/160	N 0,76	P 5,95	1/2560	P 16,24	P 2,08

N = Negativo; P = Positivo

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

José Rojas pertenece al Departamento Científico de Vircell, S.L.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buzgan T, Karahocagil M, Irmak H, Baran A I, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010; 14: 469-78.
2. Ariza J, Pellicer T, Pallarés R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. Clin Infect Dis 1992; 14: 131-40.
3. Martín S, Guinea L, Carrero P, Visedo R, García S, Calvo T et al. El diagnóstico de la brucelosis en un área endémica. Valoración de las pruebas diagnósticas habituales. Med Clin (Barc) 1992; 98: 481-5.
4. Gómez MC, Rosa C, Geijo P, Escribano MA. Estudio comparativo del test Brucellacapt con el test de Coombs para *Brucella*. Enf Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 283-5.
5. Benito R, Durán E, Gil J, Rubio MC. Brucelosis osteoarticular: utilidad diagnostica de las técnicas de inmunocaptura. Med Clin 2000; 114: 639-40.
6. Benito R, Durán E, Gil J, Rubio MC. Bacteriemia por *Brucella* con serología convencional negativa. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 348-9.
7. Salvo S, Benito R, de Gregorio MA, Gil J, Cuesta J, Rubio MC, et al. Absceso primario de psoas por *Brucella melitensis* con resultados serológicos inesperados. Rev Esp Quimioter 2012, 25: 164-6.

© The Author 2017. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. All rights reserved. For permissions, please e-mail: info@seq.es

Carta al Director

Álvaro Leal-Negredo
Cristian Castelló-Abietar
Pilar S. Leiva
Javier Fernández

Infección urinaria por *Lelliottia amnigena* (*Enterobacter amnigenus*): un patógeno infrecuente

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo

Sr. Editor. El género *Enterobacter* es ubicuo y muchas de las distintas especies que lo conforman están relacionadas con patología en humanos, encontrándose especialmente en el medio hospitalario y afectando fundamentalmente a pacientes inmunodeprimidos[1]. Dicho género está sometido a constantes cambios taxonómicos y continua reclasificación de las especies que lo componen, siendo en ocasiones compleja su diferenciación y diagnóstico con las herramientas disponibles en los laboratorios de microbiología clínica[2]. Recientemente, una nueva clasificación ha dado lugar a cinco géneros distintos tradicionalmente clasificados dentro de *Enterobacter*: *Cronobacter*, *Enterobacter*, *Kosakonia*, *Lelliottia* y *Pluralibacter*[2,3].

Se presenta la descripción de un caso infrecuente de infección urinaria por *Lelliottia amnigena* (antes *Enterobacter amnigenus*). Se trata de un paciente de 70 años con los antecedentes de adenocarcinoma de próstata (Gleason 9), adenocarcinoma de recto inferior, obesidad y varios episodios de litiasis ureteral. En el último ingreso en el servicio de Urología del Hospital Universitario Central de Asturias en el mes de marzo, al realizar la tomografía axial computarizada (TAC) se observa la presencia de ureterohidronefrosis renal derecha con litiasis de 1 cm por encima del cruce con los iliacos que ocasiona retraso funcional. Se le coloca un catéter doble J de nefrostomía para posteriormente practicar una utereroscopia y así conseguir la fragmentación de la litiasis. Esta última intervención se intenta sin éxito debido a que el paciente sufre una importante estenosis de uréter distal, por lo que se valoran otras posibles soluciones (sustitución con íleon o nefrectomía). El paciente permanece afebril y con buena diuresis por la nefrostomía, en el cultivo de orina enviado al Servicio de Microbiología se aíslan en BBD CHROMagar Orientation Medium (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) 10^4 UFC/mL de un bacilo gramnegativo oxidasa negativo y catalasa positivo (colonias mucosas verde-azuladas) y el mismo recuento de un coco grampositivo (colonias verdosas). La identificación y antibiograma realizado por Microscan (MicroScan; Beckman Coulter, CA, USA) reveló que el primer aislado se trataba de un *Enterobacter intermedius* y el segundo de un *Enterococcus faecalis,* ambos sensibles a todos los antimicrobianos testados. Sin embargo, MALDI-TOF MS (Microflex™; Bruker Daltonik GmbH, Bremen Germany) identificó al primer aislado como *L. amnigena*. Con el fin de resolver esta discrepancia se realizó una galería API 20E (bioMérieux, Marcy L'Etoile) y una PCR del gen codificante de la subunidad ribosomal 16S con posterior secuenciación del fragmento obtenido[4]. El primer método identificó erróneamente al bacilo como *Enterobacter cloacae* mientras que al analizar la secuencia del 16S se encontró una homología del 100% con *L. amnigena* en la plataforma Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). El paciente fue tratado con amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas durante 10 días y se resolvió la infección.

En nuestro conocimiento, se trata de uno de los pocos casos descritos de *L. amnigena* en muestras clínicas. La diferenciación de las distintas especies dentro del género *Enterobacter* o relacionadas por MALDI-TOF MS puede en ocasiones resultar confusa al clínico ya que no está familiarizado con la nueva nomenclatura. Sin embargo, esta diferenciación es de gran relevancia, especialmente en casos como el aquí descrito en el cual existen diferencias en cuanto a resistencia intrínseca a antibióticos o en cuanto a patogenicidad entre los distintos géneros/especies del grupo. *L. amnigena*, al igual que algunas otras especies anteriormente incluidas en el género *Enterobacter*, carece del gen codificante de la betalactamasa cromosómica de tipo *AmpC*, lo que hace que sea sensible de forma natural a la totalidad de antimicrobianos betalactámicos. Por tanto, el abordaje terapéutico de las infecciones causadas por la misma puede ser muy diferente a la de otras especies relacionadas. Esto supone un argumento más sobre la importancia

Correspondencia:
Javier Fernández Domínguez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida Roma s/n, 33011-Oviedo, España.
E-mail: javifdom@gmail.com

de la identificación precisa de los microorganismos a nivel de género/especie y la utilidad que algunas herramientas como el MALDI TOF/MS presenta en los laboratorios de microbiología clínica.

L. amnigena es una bacteria cuyo potencial patógeno y virulencia no se han establecido claramente y por tanto son necesarios futuros estudios que ayuden a expandir el conocimiento sobre ella, así como a interpretar lo que supone el hallazgo de esta bacteria en muestras clínicas y a definir el abordaje terapéutico de las infecciones causadas por la misma.

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. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. Future Microbiol 2012;7:887-902.
2. Brady C1, Cleenwerck I, Venter S, Coutinho T, De Vos P. Taxonomic evaluation of the genus Enterobacter based on multilocus sequence analysis (MLSA): proposal to reclassify *E. nimipressuralis* and *E. amnigenus* into *Lelliottia gen. nov.* as *Lelliottia nimipressuralis comb. nov.* and *Lelliottia amnigena comb. nov.*, respectively, *E. gergoviae* and *E. pyrinus* into *Pluralibacter gen. nov.* as *Pluralibacter gergoviae comb. nov.* and *Pluralibacter pyrinus comb. nov.*, respectively, *E. cowanii, E. radicincitans, E. oryzae* and *E. arachidis* into *Kosakonia gen. nov.* as *Kosakonia cowanii comb. nov.*, *Kosakonia radicincitans comb. nov., Kosakonia oryzae comb. nov.* and *Kosakonia arachidis comb. nov.*, respectively, and *E. turicensis, E. helveticus* and *E. pulveris* into *Cronobacter* as *Cronobacter zurichensis nom. nov.*, *Cronobacter helveticus comb. nov.* and *Cronobacter pulveris comb. nov.*, respectively, and emended description of the genera *Enterobacter* and *Cronobacter*. Syst Appl Microbiol 2013;36:309-19.
3. Bhatti MD, Kalia A, Sahasrabhojane P, Kim J, Greenberg DE, Shelburne SA. Identification and Whole Genome Sequencing of the First Case of *Kosakonia radicincitans* causing a human bloodstream infection. Front Microbiol 2017;8:62.
4. Xu, J., Millar, B.C., Moore, J.E., Murphy, K., Webb, H., Fox, A.J., et al. Employment of broad-range 16S rRNA PCR to detect etiological agents of infection from clinical specimens in patients with acute meningitis – rapid separation of 16S rRNA PCR amplicons without the need for cloning. J. Appl. Microbiol 2003;94:197–206.