



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 31

Número 2

Abril 2018

Páginas: 101 - 202



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 2018
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
acommm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
C. De la Calle (Barcelona)
M. Domínguez-Gil (Valladolid)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)
J. Fortún (Madrid)
E. García Sánchez (Salamanca)

I. García García (Salamanca)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)
J. A. Oteo (Logroño)

E. Palencia Herrejón (Madrid)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

Volumen 31
Número 2
Abril 2018

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revisión	Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? Jordi Reina, Nuria Reina	101
Originales	Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH María Fernández-Prada, Omar Darío Rodríguez-Fonseca, Anahy María Brandy-García, Paula Alonso-Penanes, Ismael Huerta-González, Federico Fernández-Noval	105
	Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en infecciones urinarias por <i>Escherichia coli</i> productor de β-lactamasas de espectro extendido Erika Esteve-Palau, Santiago Grau, Sabina Herrera, Luisa Sorlí, Milagro Montero, Concha Segura, Xavier Durán, Juan P. Horcajada	110
	Antibioterapia profiláctica en la artroplastia de cadera. Estudio de cohortes María Garrote-Garrote, Juan Antonio Del-Moral-Luque, Antonio Checa-García, José Francisco Valverde-Cánovas, Carolina Campelo-Gutiérrez, Javier Martínez-Martín, Ángel Gil-de-Miguel, Gil Rodríguez-Caravaca	118
	Infecciones nosocomiales por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017 Alicia Hernández, Genoveva Yagüe, Elisa García Vázquez, Marina Simón, Laura Moreno Parrado, Manuel Canteras, Joaquín Gómez	123
	Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. 20 años en la provincia de Soria. Rendimiento y oportunidades básicas de mejora Susana García-De Cruz, Carmen Aldea-Mansilla, Ángel Campos-Bueno, Valentín Del Villar-Sordo	131
	Evolución de la sensibilidad y de los aislados productores de β-lactamasas de espectro extendido en microorganismos gramnegativos en el estudio SMART en España (2011-2015) Rafael Cantón, Elena Loza, Javier Aznar, Rubén Barrón-Adúriz, Jorge Calvo, F. Javier Castillo, Emilia Cercenado, Ramón Cisterna, Fernando González-Romo, José Luis López-Hontangas, Ana Isabel Suárez-Barrenechea, Fe Tubau, Brian Molloy, Diego López-Mendoza, and SMART-Spain Working Group	136
Original Breve	Características clínicas y microbiológicas de la infección pulmonar causada por <i>Streptococcus intermedius</i> Fernando Cobo, Antonio Sampedro, Javier Rodríguez-Granger, Luis Aliaga-Martínez, José María Navarro-Marí	146
	Panorama actual de la enseñanza de la Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global en la universidad española Miguel Cabrero-de Cabo, José M. Ramos-Rincón, Miguel Górgolas-Hernández Mora	152
	Brote de <i>Salmonella Typhimurium</i> monofásica asociada al consumo de carne asada de cerdo Mónica de Frutos, Luis López-Urrutia, Clara Berbel, Marta Allue, Silvia Herrera, José Manuel Azcona, Xabier Beristain, Esteban Aznar, Miriam Albert, Cristina Ruiz, José María Eiros	156
	Primer aislamiento clínico en España de <i>Shewanella algae</i> en heces de un paciente con enteritis aguda Eleazar Fernández-Fernández, Alberto J. Martín-Rodríguez, Mariano Hernández, José María Navarro-Marí, Ute Römling, José Gutiérrez-Fernández	160

Sumario

Volumen 31
Número 2
Abril 2018

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director	Distribución del genotipo del Virus de la Hepatitis C en Córdoba	164
	Juan-Bautista Gutiérrez-Aroca, Pilar Ruiz-Martínez, Lucía Rodríguez-Ruiz, Manuel Casal-Román	
	Respuesta a "Profilaxis post-exposición frente VIH: visión desde Urgencias"	166
	Fernando Tornero Romero, M ^a Luisa Docavo Barrenechea-Moxó, Luis Picazo García, María del Carmen Santos, Juan González del Castillo	
	Respuesta autores - Profilaxis post-exposición frente VIH: visión desde Urgencias	167
	Rosa Escudero-Sánchez, Christian J. Kurt Meier-de-Taboada, Emma Bartolome-García, Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan, Juan Emilio Losa-García	
	Primer aislamiento clínico de <i>Mycobacterium iranicum</i> en un hombre en España	170
	M ^a Montserrat Ruiz-García, Mónica Parra Grande, Lucía Zamora Molina, Nieves Gonzalo Jiménez	
	Un caso raro de infección pleural producida por <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>Cutibacterium acnes</i>)	173
	Fernando Cobo, Jaime Borrego, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro, José María Navarro-Mari	
	<i>Blastomonas natatoria</i> en un paciente sometido a diálisis peritoneal	175
	Tamara Soler, Begoña Santos, Lech Mayor, Antonio Fernández, José A. Sánchez, Laura Cardeñoso, Diego Domingo	
	Infección emergente por <i>Moraxella osloensis</i>. A propósito de la infección genital	178
	Cristina Gómez-Camarasa, Jorge Fernández-Parra, José María Navarro-Mari, José Gutiérrez-Fernández	
	Otitis media crónica supurativa por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Un reto diagnóstico	182
	Xabier Camino Ortiz de Barrón, María Toral Cegarra, Sonsoles Goiburu Minguez	
	Cobertura vacunal antigripal en el Cuerpo Militar de Sanidad.	184
	María Julia Ajejas Bazán, Lucía Elena Ballester Orca, Carlos Fuentes Mora	
Documento de consenso	Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias	186
	Agustín Julián-Jiménez, Inmaculada Adán Valero, Alicia Beteta López, Luis Miguel Cano Martín, Olga Fernández Rodríguez, Rafael Rubio Díaz, M ^a Antonia Sepúlveda Berrocal, Juan González del Castillo, Francisco Javier Candel González on behalf of CAP group (community-acquired pneumonia) from the Infections in Emergencies - Sepsis Code working group	



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

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

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

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



Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 31
Number 2
April 2018

Review	Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy? Jordi Reina, Nuria Reina	101
Originals	Use of hepatitis B AS04C adjuvanted vaccine in HIV patients María Fernández-Prada, Omar Darío Rodríguez-Fonseca, Anahy María Brandy-García, Paula Alonso-Penanes, Ismael Huerta-González, Federico Fernández-Noval	105
	Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> Erika Esteve-Palau, Santiago Grau, Sabina Herrera, Luisa Sorlí, Milagro Montero, Concha Segura, Xavier Durán, Juan P. Horcajada	110
	Prophylactic antibiotherapy in hip arthroplasty. Cohort study María Garrote-Garrote, Juan Antonio Del-Moral-Luque, Antonio Checa-García, José Francisco Valverde-Cánovas, Carolina Campelo-Gutiérrez, Javier Martínez-Martin, Ángel Gil-de-Miguel, Gil Rodríguez-Caravaca	118
	Nosocomial infections caused by multiresistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017) Alicia Hernández, Genoveva Yagüe, Elisa García Vázquez, Marina Simón, Laura Moreno Parrado, Manuel Canteras, Joaquín Gómez	123
	Microbiological diagnosis of tuberculosis. 20 years in the province of Soria. Performance and basic opportunities of improvement Susana García-De Cruz, Carmen Aldea-Mansilla, Ángel Campos-Bueno, Valentín Del Villar-Sordo	131
	Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum β-lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015) Rafael Cantón, Elena Loza, Javier Aznar, Rubén Barrón-Adúriz, Jorge Calvo, F. Javier Castillo, Emilia Cercenado, Ramón Cisterna, Fernando González-Romo, José Luis López-Hontangas, Ana Isabel Suárez-Barrenechea, Fe Tubau, Brian Molloy, Diego López-Mendoza, and SMART-Spain Working Group	136
Brief Report	Clinical and microbiologic characteristics of pleuro-pulmonary infection due to <i>Streptococcus intermedius</i> Fernando Cobo, Antonio Sampedro, Javier Rodríguez-Granger, Luis Aliaga-Martínez, José María Navarro-Marí	146
	A current overview of the teaching of Tropical Medicine, International Health and Global Health in the Spanish university Miguel Cabrero-de Cabo, José M. Ramos-Rincón, Miguel Górgolas-Hernández Mora	152
	Monophasic <i>Salmonella</i> Typhimurium outbreak due to the consumption of roast pork meat Mónica de Frutos, Luis López-Urrutia, Clara Berbel, Marta Allue, Silvia Herrera, José Manuel Azcona, Xabier Beristain, Esteban Aznar, Miriam Albert, Cristina Ruiz, José María Eiros	156

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 31
Number 2
April 2018

Brief Report	First clinical isolation report of <i>Shewanella algae</i> from the stools of a patient with acute enteritis in Spain	160
	Eleazar Fernández-Fernández, Alberto J. Martín-Rodríguez, Mariano Hernández, José María Navarro-Mari, Ute Römling, José Gutiérrez-Fernández	
Letters to the editor	Distribution of the genotype of the Hepatitis C Virus in Cordoba-Spain	164
	Juan-Bautista Gutiérrez-Aroca, Pilar Ruiz-Martínez, Lucía Rodríguez-Ruiz, Manuel Casal-Román	
	Comment on: Post-exposure prophylaxis against HIV, a view from emergency	166
	Fernando Tornero Romero, M ^a Luisa Docavo Barrenechea-Moxó, Luis Picazo García, María del Carmen Santos, Juan González del Castillo	
	Post-exposure prophylaxis against HIV: a view from emergency –author’s response	167
	Rosa Escudero-Sánchez, Christian J. Kurt Meier-de-Taboada, Emma Bartolome-García, Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan, Juan Emilio Losa-García	
	First male’s <i>Mycobacterium iranicum</i> clinical isolation in Spain	170
	M ^a Montserrat Ruiz-García, Mónica Parra Grande, Lucía Zamora Molina, Nieves Gonzalo Jiménez	
	A rare case of pleural infection due to <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>Cutibacterium acnes</i>)	173
	Fernando Cobo, Jaime Borrego, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro, José María Navarro-Mari	
	Peritonitis caused by <i>Blastomonas natatoria</i> in a patient submitted to peritoneal dialysis	175
	Tamara Soler, Begoña Santos, Lech Mayor, Antonio Fernández, José A. Sánchez, Laura Cardeñoso, Diego Domingo	
	<i>Moraxella osloensis</i> emerging infection. Visiting to genital infection	178
	Cristina Gómez-Camarasa, Jorge Fernández-Parra, José María Navarro-Mari, José Gutiérrez-Fernández	
	Chronic suppurative otitis media by <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. A diagnostic challenge	182
	Xabier Camino Ortiz de Barrón, María Toral Cegarra, Sonsoles Goiburu Minguez	
	Influenza vaccination coverage in Health Spanish Military Personnel	184
	María Julia Ajejas Bazán, Lucía Elena Ballester Orca, Carlos Fuentes Mora	
Consensus document	Recommendations for the care of patients with community-acquired pneumonia in the Emergency Department	186
	Agustín Julián-Jiménez, Inmaculada Adán Valero, Alicia Beteta López, Luis Miguel Cano Martín, Olga Fernández Rodríguez, Rafael Rubio Díaz, M ^a Antonia Sepúlveda Berrocal, Juan González del Castillo, Francisco Javier Candel González on behalf of CAP group (community-acquired pneumonia) from the Infections in Emergencies – Sepsis Code working group	

Revisión

Jordi Reina¹
Nuria Reina²

Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia?

¹Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

²Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona.

Article history

Received: 4 September 2017; Accepted: 30 October 2017

RESUMEN

Los bacteriófagos son los virus que infectan y parasitan a las bacterias. Pueden presentar un ciclo lítico que determine la lisis de la bacteria infectada. Cada fago es específico de un determinado género o especie bacteriana.

El incremento actual en la incidencia de resistencia antibiótica en las bacterias humanas ha favorecido el estudio de los fagos como alternativa terapéutica (fagoterapia). Los estudios previos habían demostrado la eficacia de estos elementos en las infecciones cutáneas e intestinales. Están en marcha diferentes ensayos clínicos para establecer la seguridad, reactogenicidad y eficacia terapéutica de múltiples fagos.

Al ser elementos activos, los fagos deben someterse a rigurosos controles de calidad para asegurar la ausencia de efectos indeseables. La lisis bacteriana que provocan es de una magnitud inferior a la provocada por los antibióticos. Como problemas a resolver en el futuro están la posibilidad de utilizar mezclas de varios fagos, establecer la ruta idónea de administración y modificarlos genéticamente para que desactiven los genes de resistencia bacterianos.

Palabras clave: Bacteriófagos; Fagoterapia; Resistencia antibiótica.

Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy?

ABSTRACT

Bacteriophages are viruses that infect and parasitize bacteria. They can present a lytic cycle that determines the lysis of the infected bacteria. Each phage is specific to a particular bacterial genus or species.

The current increase in the incidence of antibiotic resistance in human bacteria has favored the study of phages as a therapeutic alternative (phage therapy). Previous studies have shown the efficacy of these elements in cutaneous and intestinal infections. Different clinical trials are underway to establish the safety, reactogenicity and therapeutic efficacy of multiple phages.

Being active elements, phages must undergo rigorous quality controls to ensure the absence of undesirable effects. The bacterial lysis that they cause is of a magnitude inferior to the one provoked by the antibiotics. As problems to be solved in the future are the possibility of using mixtures of several phages, establish the ideal route of administration and modify them genetically to deactivate bacterial resistance genes.

Key words: Bacteriophages; Phage therapy; Antibiotic resistance.

Los bacteriófagos o fagos fueron descubiertos en 1917 [1,2] y son los virus que infectan y parasitan únicamente a las bacterias (huéspedes naturales). Se les considera elementos antibacterianos capaces de regular las poblaciones bacterianas naturales. Los fagos son esenciales para los ciclos biológicos de la naturaleza; se les puede detectar en cualquier ecosistema, habiéndose calculado que son capaces de infectar a más de 140 géneros bacterianos distintos y se considera que son las entidades biológicas más abundantes del planeta con cerca de 10^{31} fagos como masa biológica [1-3].

Correspondencia:

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

Los fagos, como los otros virus, se unen a un receptor existente en la superficie bacteriana e inyectan su material genético, que luego se replica. Se conocen dos posibles ciclos biológicos de los fagos: (a) el lítico, tras la formación de la progenie viral se produce la lisis y muerte de la bacteria infectada; y (b) el latente, el genoma viral se inserta en el cromosoma bacteriano en forma de profago y se trasmite de forma horizontal en cada división celular. Cada tipo de fago es específico de un determinado género bacteriano o incluso de una sola especie dentro del mismo, lo cual determina un estrecho espectro pero independiente de su sensibilidad antibiótica [3,4].

El incremento actual en la incidencia de resistencia antibiótica en las bacterias humanas y animales, ha sido el fenómeno que ha reactualizado el posible papel de los fagos como alternativa terapéutica a los mismos [1,4,5]. En 2015 se celebró una reunión organizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para tratar el posible papel de la fagoterapia en el tratamiento de las bacterias multirresistentes [6]. La fagoterapia ya fue utilizada en Francia y Bélgica hace más de 100 años, una década antes del descubrimiento de la penicilina. Tras un importante interés inicial, incluso por la industria farmacéutica, esta estrategia fue abandonada en 1940 gracias a los avances en la antibioticoterapia [1,2,6,7].

A pesar de ello, la mayoría de los estudios europeos pioneros en este campo se realizaron en Polonia y la Unión Soviética. Slopek et al. [8,9] entre 1983 y 1987 administraron preparaciones de fagos en pacientes con infecciones superficiales (heridas, conjuntiva, nariz o oído) causadas por *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus* y *Pseudomonas*. Los resultados mostraron una curación del 92,4%. En otro estudio realizado en pacientes con cáncer y bacteriemia bacteriana, la administración oral de fagos tres veces al día permitió la curación; en este caso el tratamiento antibiótico había fracasado [10,11]. A pesar de que estos estudios no estaban aleatorizados ni formaban parte de un ensayo clínico controlado, los autores consideran que con una curación cercana al 85%, puede aceptarse que la terapia con fagos muestra una prometedora alta eficacia en pacientes que no responden a los antibióticos [1,3].

La fagoterapia en los últimos años ha tenido una serie de importantes problemas. Así, debido a un escaso interés por parte de la industria farmacéutica no existen preparaciones comerciales de fagos en Europa o EEUU para uso humano; por otro lado las autoridades sanitarias mundiales no han previsto que la fagoterapia pudiera beneficiar a los pacientes y no se han elaborado guías sobre producción, calidad y seguridad de los mismos. El comportamiento de los fagos, al ser elementos infecciosos bacterianos, los hace biológicamente distintos de otras preparaciones farmacéuticas, aunque podrían regularse siguiendo las directrices de las vacunas víricas atenuadas [2,12]. A pesar de ello, existen preparados de fagos que son utilizados en la industria alimentaria para la eliminación de las principales bacterias enteropatógenas y que están aprobados por la FDA como elementos "considerados generalmente como seguros" [13].

Hasta 2005 no se realizó un estudio sobre la seguridad hu-

mana en la administración de preparaciones de fagos. En el trabajo de Bruttin et al. [14] los sujetos recibieron por vía oral el fago T4 en el agua de bebida a una concentración de 10^5 pfu/ml. No se detectaron efectos adversos asociados a la ingesta. Este dato favoreció el inicio en Europa occidental de los primeros ensayos para el tratamiento de las otitis causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados mostraron un 50% de disminución de los síntomas comparado con el 20% de los no tratados. Del mismo modo los pacientes tratados con fagos redujeron la carga bacteriana en un 80% mientras que los no tratados permanecía idéntica a las 3 semanas del análisis [11,14].

También los estudios realizados en modelos animales han mostrado unos resultados muy esperanzadores. Varios fagos han sido capaces de eliminar *Escherichia coli* multirresistentes del intestino murino [15,16] y han obtenido un porcentaje de supervivencia del 100% frente a sepsis por *P. aeruginosa* resistente a imipenem [17]. Sin embargo la mayoría de estudios en animales se han realizado bajo condiciones experimentales totalmente diferentes y no siempre comparables. A pesar de ello, y de forma global estos estudios demuestran la importancia del momento y de la vía de administración de estos fagos. De modo que su eficiencia disminuye a medida que se retrasa su administración y que la vía tópica o local parece obtener más eficacia que la oral [17,18].

La formación de biofilms durante la infección bacteriana es uno de los principales problemas en el control de las mismas. Las bacterias en los biofilms son extremadamente resistentes a los antibióticos, están protegidas de las defensas del huésped y acaban convirtiéndose en infecciones crónicas [19]. Algunos fagos son capaces de penetrar estos biofilms y podrían suplementar al tratamiento antibiótico convencional. Algunos autores han comprobado como una mezcla de diferentes fagos frente a *Clostridium difficile* reducen significativamente los biofilms y previenen la colonización bacteriana de los mismos [20]. También se ha observado una disminución significativa en la formación de biofilms por parte de *Proteus mirabilis* en las infecciones asociadas a catéter urinario [2,16,19].

La sencillez del genoma de los fagos permite realizar innumerables alteraciones mediante ingeniería genética. Así se han modificado para que al utilizarlos conjuntamente con un antibiótico se incremente su actividad bactericida [12]. También su modificación genética ha permitido disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana a ciertos antibióticos; la administración de fagos con genes de resistencia dominantes determina una disminución de la resistencia en las bacterias receptoras [12]. Recientemente se han elaborado fagos genéticamente modificados que incluyen el sistema de edición génica CRISPR-Cas9 para que detecten los genes bacterianos de resistencia y los inactiven [21].

En 2006 la FDA aprobó un ensayo clínico en Fase I con 42 pacientes con úlceras cutáneas para evaluar la seguridad de ocho combinaciones de fagos capaces de lisar a *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*; se obtuvieron unos resultados excelentes tanto en la seguridad como en la eficacia terapéutica (clinicaltrials.gov NCT00663091) [22]. Tres años más tarde se

realizó otro estudio sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la administración oral del fago T4 en el tratamiento de la diarrea toxigénica por *E. coli* en niños; los resultados mostraron ser una alternativa a la terapia antibiótica especialmente en los países en vías de desarrollo sin modificaciones sobre la flora intestinal de los pacientes (clinicaltrials.gov NCT00937274) [22].

En 2013 se puso en marcha el estudio Phagoburn, auspiciado por Comisión Europea bajo el 7º programa de investigación y desarrollo, destinado a evaluar la fagoterapia en las quemaduras infectadas por *E. coli* y *P. aeruginosa*. Además servirá para establecer las guías de utilización de esta nueva terapia en infecciones cutáneas (clinicaltrials.gov NCT0216010) [22]. En 2017 se inició un ensayo clínico para comparar las eficacias del tratamiento convencional mas fagos frente a la terapia sin fagos en el tratamiento de las úlceras del pie diabético infectadas por *S. aureus* (clinicaltrials.gov NCT02664740) [22].

Una de las principales desventajas de la fagoterapia es la necesidad de establecer rápidamente la etiología de la bacteria causante de la infección; ya que la excesiva especificidad de muchos fagos es un problema práctico. Sin embargo podría resolverse con el empleo de los combinados de fagos; la selección de fagos líticos potentes de una colección previa a la caracterización bacteriana constituiría la base de la terapia combinada empírica [5,23].

Otro problema sería el de la seguridad, es decir habría que analizar la habilidad innata potencial de los fagos para transferir ADN de una bacteria a otra. Este proceso de transferencia horizontal, transducción, podría ser la responsable de aportar determinantes de patogenicidad y factores de virulencia, determinado la formación o aparición de nuevas bacterias patógenas o mucho más resistentes. Para ello habría que elegir fagos sin capacidad de transmisión genética o modificarlos previamente para eliminar previamente este proceso natural [2,12,24].

Debe considerarse que el proceso final de la actividad biológica de los fagos es la lisis bacteriana, y ese proceso va a determinar la liberación de elementos bacterianos como las endotoxinas que pueden ser la causa del desarrollo de la cascada del complemento y el shock séptico. Aunque este mismo fenómeno se presenta también con el uso de diversos antibióticos [24-26]. Recientemente Dufour et al. [25] han demostrado que la liberación de endotoxinas por parte de dos fagos específicos de *E. coli* (LM33_P1 y 536_P1) es inferior a la inducida por antibióticos β -lactámicos. Este dato junto a la mayor rapidez del efecto bactericida, confirman la seguridad y eficacia de los mismos.

Los fagos, como otros virus, pueden ser reconocidos por el sistema inmune como elementos invasores y ser rápidamente eliminados del sistema circulatorio por el sistema reticuloendotelial o la inmunidad innata antes de que lleguen a los tejidos infectados, disminuyendo con ello su eficacia, especialmente en administraciones repetidas y prolongadas [2,15]. Estudios en animales han demostrado una reducción significativa de la carga de fagos sanguíneos tras su administración intravenosa; la fagocitosis hemática y hepática serían los responsables de esta rápida disminución [15-17].

Algunos estudios [27,28] han demostrado que la inducción

por parte del huésped de anticuerpos neutralizantes anti-fagos es uno de los principales factores responsables de la eficacia limitada de la fagoterapia. El desarrollo de este tipo de anticuerpos no es un problema significativo en la fase inicial del tratamiento de las infecciones agudas, ya que la cinética fágica es mucho más rápida que la producción de estos anticuerpos. Sin embargo su presencia si puede ser un obstáculo si se precisan administraciones posteriores o tratamientos crónicos [28]. Se han propuesto tres posibles soluciones frente a este fenómeno que son: (a) utilizar una mezcla de fagos distintos; (b) incrementar la concentración de fagos y (c) dosis más frecuentes que dificulten la respuesta del sistema inmune [16].

También debe tenerse en cuenta la posibilidad de que las propias bacterias dianas desarrollen resistencia frente a sus propios fagos. Así se ha comprobado como las bacterias pueden modificar o perder su receptor de membrana para el fago y dejar de ser susceptible al mismo. No se sabe con certeza el tiempo necesario o la dosis de fagos que podría inducir este cambio, pero probablemente pueda seguir un camino semejante al de la resistencia antibiótica [12,16].

Todavía queda por establecer la mejor vía de administración de la fagoterapia, en estos momentos la parenteral, e incluso mucho mejor la intraperitoneal, parece ser la más eficaz para obtener dosis intravenosas terapéuticas [2,6]. La vía oral se reservaría para las diarreas, aunque la acidez gástrica y la actividad proteolítica gástrica podrían reducir la dosis final activa [1,17]. Por otro lado la administración de antibióticos determina una importante afectación y modificación del microbioma intestinal, proceso que no se produciría con la administración oral de los fagos; además evitan el posible sobrecrecimiento bacteriano resultante de esta alteración intestinal [6,20]. Además de ello, y a pesar de la mayor duración de la fagoterapia, su coste siempre se ha demostrado ser inferior al de los antibióticos, por ello supondrían un ahorro [2,10,29].

Es posible que la fagoterapia no sea una panacea, pero es muy probable que encuentre aplicación y utilidad en aquellas infecciones que cumplan condiciones favorables, como las causadas por bacterias multirresistentes sin alternativas, cargas bacterianas elevadas y fácil accesibilidad anatómica al foco de la infección. Para ello deberán mejorarse los controles de calidad y seguridad de los preparados fágicos [30,31]. El incremento progresivo de las bacterias resistentes a los antibióticos (antibioticoterapia) va a obligar a la comunidad médica a explorar otras alternativas a estos fármacos y la fagoterapia no debería descartarse en el futuro.

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

- Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence* 2014; 5:226-35. DOI: 10.4161/viru.25991
- Abedon ST, Garcia P, Mullany P, Aminov R. Phage therapy: past, present and future. *Front Microbiol* 2017; 8:981. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00981
- Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8:162-73. DOI:10.4292/wjgpt.v8.i3.162
- Chanishvili N. Phage therapy: history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res* 2012; 83:3-40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3
- Nobrega FL, Costa AR, Kluskens LD, Azeredo J. Revisiting phage therapy: new applications for old resources. *Trends Microbiol* 2015; 23:185-91. DOI: 10.1016/j.tim.2015.01.006
- Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M, Huys I et al. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363:fnv225. DOI: 10.1093/femsle/fnv225
- Dufour N, Debarbieux L. La phagothérapie. Un arme crédible face à l'antibiorésistance. *Médecine/Sciences* 2017; 33:410-6. DOI:10.1051/medsci/20173304011
- Slopek S, Durlakowa I, Kucharewicz-Krukowska B, Dabrowski M, Biskiewicz R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. *Arch Immunol Ther Ex* 1983; 31:293-327. PMID: 6651485
- Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Arch Immunol Ther Ex* 1987; 35:569-83. PMID: 3455647
- Kingwell K. Bacteriophage therapies re-enter clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14:515-6. DOI: 10.1038/nrd4695
- Górski A, Miedzybrodzi R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogó P et al. Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol* 2016; 7:1515. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01515
- Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, Zedero J, Lu TK. Genetically engineered phages: a review of advances over the last decade. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80:523-43. DOI: 10.1128/MMBR.00069-15
- Endersen I, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5:327-49. DOI: 10.1146/annurev-food-030713-092415
- Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2874-8. DOI: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005
- Lu TK, Koeris MS. The next generation of bacteriophage therapy. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14:524-31. DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.028
- Cisek AA, Dabrowska I, Gregorczyk KP, Wyzewski Z. Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr Microbiol* 2017; 74:277-83. DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.028
- Brüssow H. Phage therapy for the treatment of human intestinal bacterial infections: son to be a reality?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(9):785-788. DOI:10.1080/17474124.2017.1342534.
- Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2326-36. DOI: 10.1093/jac/dku173
- Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J Wound Care* 2014; 23:570-80. DOI:10.12968/jowc.2014.23.11.570
- Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for the removal of infectious biofilms. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9:261-6. PMID: 18691087
- Reardon S. Phage therapy gets revitalized. *Nature* 2014; 510:15-6. DOI: 10.1038/510015a
- Criscuolo E, Spadini S, Lammanna J, Ferro M, Burioni R. Bacteriophages and their immunological applications against infectious threats. *J Immunol Res* 2017; 3780697. DOI: 10.1155/2017/3780697
- Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol* 2013; 8:769-83. DOI:10.2217/fmb.13.47
- Reindel R, Fiore CR. Phage therapy: considerations and challenges for development. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1589-90. DOI: 10.1093/cid/cix188
- Dufour N, Delattre R, Ricard JD, Debarbieux L. The lysis of pathogenic *Escherichia coli* by bacteriophages releases less endotoxin than by β -lactams. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1582-8. DOI: 10.1093/cid/cix184
- O'Flaherty S, Ross RP, Coffey A. Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2009; 33:801-19. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00176.x
- Smith HW, Huggins MB, Shaw KM. Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *J Gen Microbiol* 1987; 133:1127-35. DOI: 10.1099/00221287-133-5-1127
- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:649-59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
- Kutter EM, Kuhl SJ, Abedon ST. Re-establishing a place for phage therapy in western medicine. *Future Microbiol* 2015; 10:685-8. DOI: 10.2217/fmb.15.28
- Merabishvili M, Pirnay JP, Verbeken G, Chanishvili N, Tediashvili M, Lashkhi N et al. Quality-controlled small-scale production of well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One* 2009; 4:e4944. DOI: 10.1371/journal.pone.0004944
- Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, Bucking A, Chanishvili N, Clark JP et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res* 2015; 32:2173-9. DOI: 10.1007/s11095-014-1617-7

Original

María Fernández-Prada¹
Omar Darío Rodríguez-Fonseca²
Anahy María Brandy-García³
Paula Alonso-Penanes⁴
Ismael Huerta-González⁵
Federico Fernández-Noval⁵

Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH

¹Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

⁴Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo (Oviedo, Asturias).

⁵Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias (Oviedo, Asturias).

Article history

Received: 28 June 2017; Revision Requested: 23 November 2017; Revision Received: 2 December 2017; Accepted: 16 January 2018

RESUMEN

Introducción. La coinfección por virus de hepatitis B (VHB) en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta la morbilidad asociada. La vacunación frente al VHB ha mostrado ser el método más efectivo para prevenir esta situación. Los esquemas de vacunación estándar utilizados en esta población no parecen ser suficientemente efectivos. El objetivo es conocer la tasa de respondedores tras el uso de la vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH, así como las posibles reacciones adversas asociadas.

Métodos. Estudio analítico observacional con una cohorte retrospectiva de pacientes VIH positivos vacunados y dados de alta en 2016 de la Unidad de Vacunas de un Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Se incluyeron los pacientes que presentaban antiHBs (-), antiHBcActot (-) y HBsAg (-) a nivel basal, sin haber recibido previamente vacunación frente al VHB. Se utilizó la vacuna frente al VHB adyuvada con AS04C en pauta de 4 dosis (0-1-2-6 meses). Cuando antiHBs <10 IU/mL tras la primovacunación, se aplicaron 2 dosis más de la misma vacuna separadas de 30 días.

Resultados. Se incluyeron un total de 39 pacientes. De ellos, 74,4% fueron hombres. La media de edad fue 47,26 años. Se observó una tasa de respondedores tras la primovacunación superior al 92% y hasta el 100% con las dos dosis posteriores. No se detectó ninguna reacción adversa tras la vacunación.

Conclusión: la administración en pacientes VIH de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C registró una tasa de respuesta del 100% mostrando, además, un excelente perfil de seguridad.

Palabras clave: Vacuna, adyuvante, AS04C, virus de la hepatitis B, VIH.

Use of hepatitis B AS04C adjuvanted vaccine in HIV patients

ABSTRACT

Introduction. Co-infection with hepatitis B virus (HBV) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) increases associated morbidity and mortality. Vaccination against HBV has been shown to be the most effective method to prevent this situation. Standard vaccination schemes used in this population do not appear to be effective enough. The objective is to identify the response rate following the use of AS04C-adjuvanted hepatitis B vaccine in HIV patients as well as the possible associated adverse reactions.

Methods. An observational, analytical study with a retrospective cohort of HIV positive patients discharged in 2016 from the Vaccines Unit of a Preventive Medicine and Public Health Service. Patients with antiHBs (-), antiHBcActot (-) and HBsAg (-) at baseline were included, none of them had received prior HBV vaccination. HBV adjuvanted vaccine was used in a 4-dose regimen (0-1-2-6 months). When antiHBs was <10 IU/mL after primovaccination, two additional doses of the same vaccine were applied with an interval of 30 days.

Results. A total of 39 patients were included. Of them, 74.4% were men. The mean age was 47.26 years. The response rate after primary vaccination was higher than 92% and up to 100% with the two subsequent doses. No adverse reactions were reported.

Conclusion. The administration of AS04C-adjuvanted hepatitis B vaccine in HIV patients showed a 100% response rate, showing an excellent safety profile.

Key-words: Vaccine, adjuvant, AS04C, hepatitis B virus, HIV.

Correspondencia:
María Fernández-Prada.
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Central de Asturias,
Oviedo, España.
Tfno.: (+34) 678.12.02.48
E-mail: mariafdezprada@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo, a día de hoy, un problema importante de Salud Pública [1]. Más aún cuando existe coinfección con otros virus con los que comparte mecanismo de transmisión como el de la hepatitis B (VHB) [2]. A nivel mundial, se estima que 2-4 millones de personas padecen ambos virus [3]. Concretamente en España, la prevalencia de hepatitis B crónica en personas infectadas por VIH es del 4,8% (6,86 veces la de la población general) [4]. La mortalidad en coinfectados por VHB y VIH es de 14,2 muertes/1000 personas-año, cifra 8 veces superior a la de los infectados por VIH y 17 veces superior a la de los infectados por VHB [4].

La vacunación frente a hepatitis B es la medida preventiva más eficaz para evitar la infección [5]. Sin embargo, la respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes VIH es menor que en los adultos no infectados (25-58% vs. >90%) [6-8]. Incluso se ha visto que la variabilidad en la respuesta podría depender de la edad, el sexo, la coinfección con VHC, el tiempo de evolución, el recuento linfocitario de CD4, la carga viral y otras comorbilidades como enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y obesidad [5].

La primera vacuna para el VHB se comercializó en 1982 y fue creada en base a la obtención de antígeno de superficie (HBsAg) del plasma de pacientes con infección crónica. Posteriormente, a partir de 1986, la tecnología del ADN recombinante permitió masificar su producción garantizando una mayor seguridad y efectividad. Las vacunas de hoy en día contienen entre 10 [9] y 40 [10] µg/ml de HBsAg adsorbido en hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, e incluso alguna formulación se encuentra adyuvada con AS04C [11].

Actualmente, son numerosos los estudios relacionados con la respuesta a la vacunación frente a VHB en pacientes con VIH [12-15]. La mayoría de ellos evalúan vacunas de formulación tradicional en pauta estándar (0-1-6 meses) [16,17] y otros lo hacen con pautas reforzadas (0-1-2-6 meses) [18,19] y doble dosis (40 µg/ml) [8,19]. Sin embargo, a día de hoy, no existen estudios sobre la respuesta a la primovacuna con formulaciones adyuvadas en estos pacientes.

Por tanto, los objetivos de la presente investigación son: (1) conocer la tasa de respondedores tras el uso de 4 dosis de la vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH y (2) conocer la incidencia de reacciones adversas tras la vacunación que se hayan declarado al sistema de Farmacovigilancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se ha realizado un estudio analítico observacional con una cohorte retrospectiva.

Muestra y selección. Se han estudiado los pacientes VIH pertenecientes a la Unidad de Vacunas del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de un hospital autonómico de referencia. Se incluyeron aquellos que: (1) estaban en segui-

miento por el Servicio de Medicina Interna del hospital autonómico de referencia; (2) eran mayores de 18 años de edad; (3) habían sido vacunados y dados de alta médica de la Unidad en 2016; (4) a nivel basal presentaban antiHBs (-) antiHBcActot (-) y HBsAg (-) sin haber recibido previamente vacunación antihepatitis B; (5) se les administró la vacuna adyuvada de hepatitis B (FENDRIX®) con una pauta 0-1-2-6 meses. Así pues, se excluyeron los que: (1) hubieran recibido anteriormente una pauta de primovacuna frente a hepatitis B con cualquier vacuna de otra formulación; (2) presentaran marcadores de infección pasada [antiHBcActot (+)]; (3) presentaran marcadores de infección activa frente a hepatitis B [HBsAg (+)] o (4) se hubiera aplicado cualquier vacuna frente al virus de la hepatitis B diferente a FENDRIX®.

Vacuna adyuvada frente a hepatitis B (FENDRIX®) [11].

Esta vacuna fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en el año 2005. Se trata de una vacuna compuesta por 20 µg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B adyuvado con AS04C [3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)], adsorbido en fosfato de aluminio (0,5 miligramos de Al³⁺ en total) y producido por tecnología del ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). Según la ficha técnica, esta vacuna está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 15 años con insuficiencia renal (incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados) para inmunización activa frente a la infección por VHB causada por todos los subtipos conocidos. Se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea.

En el año 2014, la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma del lugar del estudio, y a través de su Programa de Vacunaciones, publicó la actualización del Calendario de Vacunación del Adulto y vacunación en situaciones espaciales (Guía de indicaciones y pautas). En él se indica la primovacuna con 4 dosis con FENDRIX® en pauta 0-1-2-6 meses en los pacientes VIH mayores de 15 años de edad que no hubieran sido inmunizados previamente [20].

Variables de estudio. Se han tenido en cuenta las siguientes variables: edad (años), sexo (hombre/mujer), coinfección con VHC (sí/no), tiempo de evolución VIH (años), recuento de CD4 en el momento de la vacunación (células/mm³), % de CD4 en el momento de la vacunación, carga viral en el momento de la vacunación (copias), títulos de antiHBs (UI/mL) tras la primovacuna y tras la segunda pauta de vacunación (UI/mL); reacciones adversas notificadas al sistema de Farmacovigilancia (sí/no).

Las variables "antiHBs tras la primovacuna" y "antiHBs tras la segunda pauta de vacunación" fueron, a su vez, recodificadas a variables cualitativas (rangos). Igualmente, se crearon las variables dicotómicas secundarias "Respondedor tras primovacuna" (sí/no) y "Respondedor tras dosis de refuerzo" (sí/no) en función de si los títulos correspondientes de antiHBs alcanzaban o no el valor umbral de 10 UI/mL.

Procedimiento de vacunación. Los pacientes que fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios indicados de inclusión/exclusión recibieron 4 dosis de vacuna adyuvada

de hepatitis B con un intervalo de 0-1-2-6 meses. Pasados, al menos, 30 días desde la última dosis se midieron los títulos de antiHBs; concretamente la medición tuvo lugar entre los 30 y los 45 días tras la administración de la última vacuna, considerando "respondedor" un valor de, al menos, 10 UI/mL. Si el paciente presentaba un título de antiHBs < 10 UI/mL, se administraban 2 dosis más de vacuna separadas, al menos, 1 mes entre ambas, llegando a un máximo de 6 dosis. Posteriormente se volvían a medir los títulos de antiHBs a los 30 días. Si el título de antiHBs era de, al menos, 10 UI/mL se consideraba "respondedor"; en caso contrario, el paciente se clasificaba como "no respondedor". Llegada esta situación, se informaba al paciente de la necesidad de tener en cuenta las indicaciones de profilaxis posexposición frente a la hepatitis B haciendo constar esta información en el informe médico.

Se tuvieron en cuenta las reacciones adversas relacionadas con la vacunación que serían declaradas al sistema de Farmacovigilancia a través de www.notificaram.es (Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Consideraciones éticas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Principado de Asturias (57/17).

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de cada variable (análisis univariante), expresando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas investigadas. Se calculó la media como medida de tendencia central, así como la desviación típica. Se realizó análisis bivalente para conocer si las variables de estudio seleccionadas tenían o no asociación. Para las variables cualitativas dicotómicas se aplicó el test exacto de Fisher dado que no se cumplían las condiciones necesarias para la aplicación de la prueba Chi-cuadrado. Se realizaron correlaciones bivariadas para conocer si la edad, el tiempo de evolución de VIH, el recuento de CD4, el porcentaje de CD4 o la carga viral podrían tener relación con una mejor o peor respuesta a la vacunación medida en términos de títulos de antiHBs (UI/mL). Para ello se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman dado que la muestra no seguía los criterios de normalidad según la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 18.0.

RESULTADOS

La población inicial incluía un total de 133 pacientes. Tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión se redujo a 39 pacientes que fueron los que finalmente se incluyeron en el análisis. De ellos, el 74,4% (29) fueron hombres y el 25,5% (10) mujeres. La media de edad fue de 47,26 años, con una desviación típica de 10,31 años. El 44,1% de los pacientes estudiados había sido diagnosticado de VIH en los últimos 5 años, mientras que el 17,6% padecía VIH desde hacía más de 20 años. Solamente el 5,1% (2) de los pacientes padecía coinfección del VIH con el VHC. La media de CD4 en el momento de la vacunación fue de 779,34 células/mm³, con una desviación típica

457,97 células/mm³; la mediana fue de 657 células/mm³, con un valor mínimo de 165 células/mm³ y un máximo de 1907 células/mm³.

El porcentaje de respondedores tras la primovacunación fue del 92,3% (36 pacientes). El 89,8% de los pacientes registraba títulos de antiHBs superiores a 100 UI/mL (tabla 1). Por tanto, el porcentaje de no respondedores a la pauta inicial de vacunación fue del 7,7% (3 pacientes). Sin embargo, tras administrar 2 dosis de refuerzo, con un intervalo mínimo de 30 días entre ambas, el porcentaje de respondedores alcanzó el 100% (tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a la primovacunación con FENDRIX®

Tabla 1 Distribución de la respuesta a la primovacunación con vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C y respuesta a la segunda pauta de vacunación en los "no respondedores" con la primovacunación.

Primovacunación (título de antiHBs en UI/ml)	Frecuencia	Porcentaje
No respondedor	0-9	3
Respondedor	10-100	1
	>100	35
Total		39
Segunda pauta de vacunación (título de antiHBs en UI/ml) en los "no respondedores" con la primovacunación		
No respondedor	0-9	0
Respondedor	10-100	2
	>100	1
Total		3

por sexo ($p=0,556$) ni por presencia de coinfección con el VHC ($p=1,00$) o de otras enfermedades crónicas ($p=0,556$). No hubo correlación entre la respuesta a la primovacunación y la edad ($p=0,255$) o las variables relacionadas con la infección por VIH [años de evolución ($p=0,348$), recuento de CD4 ($p=0,934$), porcentaje de CD4 ($p=0,4$) y carga viral ($p=0,384$)].

No se registró ninguna reacción adversa relacionada con la vacunación en estos pacientes. Por tanto, no se realizó ninguna notificación al sistema de Farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

La coinfección por VHB en pacientes con infección VIH es frecuente debido a sus vías compartidas de transmisión. Adicionalmente, se ha evidenciado que, en estos pacientes, la hepatopatía secundaria a infección crónica por VHB da lugar a que un mayor número de pacientes progresen a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. De igual manera también aumenta la mortalidad, en especial en aquellos pacientes infectados por VIH con bajo recuento de linfocitos CD4 [2].

Son numerosos los estudios que demuestran que la tasa

de respuesta a la pauta convencional de vacunación frente al VHB es menor en los pacientes con infección VIH [6,12]. Esto se explica teniendo en cuenta que la respuesta de anticuerpos frente al antígeno usado en la vacuna de formulación normal frente al VHB es T-dependiente e induce una respuesta inferior y una caída de anticuerpos más rápida en este tipo de pacientes [21]. Por ello, parece lógico pensar que el uso de una vacuna adyuvada, en pauta de cuatro dosis en primovacuna (0-1-2-6 meses) podría obtener beneficios en la primovacuna y no sólo como pauta secundaria tras la falta de respuesta en la primovacuna [22].

La vacuna adyuvada frente al VHB ha mostrado una adecuada respuesta inmune, alcanzando una respuesta superior al 92% con la primovacuna y hasta el 100% con las dos dosis de refuerzo. Hasta la fecha, los porcentajes de respondedores más elevados en VIH se consiguieron aplicando pautas de vacunación con formulación convencional de 4 dosis dobles, siendo estas de un 80% [19]. A pesar de que otros autores han encontrado relación entre las cifras de CD4 y la respuesta a la vacunación [16,20] no ha sido así en la presente investigación dado que la respuesta a la primovacuna ha sido positiva en 36 de los 39 sujetos evaluados. Cabe decir que los 3 pacientes no respondedores a la primovacuna no presentaban ninguna característica diferenciadora del resto que pudiera explicar la falta de respuesta inicial y que con las 2 dosis adicionales los títulos de anticuerpos alcanzaron niveles adecuados.

En cuanto a las reacciones adversas relacionadas con FENDRIX® las más frecuentemente descritas, según la ficha técnica del producto, son dolor de cabeza, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección (observados en 1/10) [11]. En este estudio, el perfil de seguridad ha sido excelente no habiendo registrado ninguna reacción adversa relacionada con la vacunación. Por ello, no se realizó ninguna notificación al sistema de Farmacovigilancia.

Por último, a pesar de lo anterior, la presente investigación no se encuentra exenta de limitaciones, principalmente en relación con el tamaño muestral. Al aplicar los criterios de inclusión, la muestra se redujo a 39 sujetos, debido a que gran parte de los pacientes presentaban marcadores de infección pasada [AntiHBcActot (+)], por lo que ya no estaría indicado iniciar una pauta de vacunación. No obstante, y dado que a día de hoy no existen estudios que evalúen esta vacuna en el grupo de pacientes seleccionado en este estudio, consideramos que la muestra obtenida es suficiente de acuerdo con el objetivo. Por otro lado, la incorporación de un grupo de comparación en el que se hubiera utilizado la vacuna de formulación tradicional hubiera podido ofrecer unos resultados complementarios de posible utilidad. Sin embargo, dado que la indicación de la vacuna adyuvada se incorporó al calendario de vacunación autonómico oficial en el año 2014 no se consideró éticamente apropiado emplear la vacuna tradicional a sabiendas de la limitada tasa de respuesta vacunal obtenida por otros autores [6,12].

En conclusión, la administración en pacientes con infección VIH de vacuna frente a la hepatitis B adyuvada con AS04C

con una pauta a los 0-1-2-6 meses, ha mostrado una respuesta del 100% sin registrarse ninguna reacción adversa relacionada. Si bien actualmente el uso de esta vacuna en pacientes VIH no se encuentra recogido en ficha técnica consideramos que esta investigación podría ser la base de estudios de mayor magnitud que ratifiquen estos resultados.

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. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre VIH/SIDA [sede web]. Ginebra:OMS;2017 [acceso 28 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/71/es/>
2. Cheruvu S, Marks K, Talal AH. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):917-43. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.007
3. Phung BC, Sogni P, Launay O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17360-7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17360
4. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(6): 340-8. PMID: 15970166
5. Whitaker JA, Rouphael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):966-76. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70243-8
6. Ramírez CA, Fernández DG, Valderrama SL, Gómez CH, Támara JR, Álvarez CA. Hepatitis B vaccine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Rev Chilena Infectol*. 2009;26(1):26-33. DOI: /S0716-10182009000100004
7. Rey D, Piroth L, Wendling M, Mialhes P, Michel M, Dufour C, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1283-91. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00220-0
8. Rock C, de Barra E, Sadlier C, Kelly S, Dowling C, McNally C et al. Impact of a new vaccine clinic on hepatitis B vaccine completion and immunological response rates in an HIV-positive cohort. *J Infect Public Health*. 2013;6(3):173-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.11.001

9. Ficha técnica Engerix B10 (Agosto 2015). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60652/FT_60652.pdf
10. Ficha técnica Vaxpro 40 (Abril 2011). Disponible en: http://www.msd.es/static/section/images/ft_HBVaxpro_40mcg_tcm2353-636763.pdf
11. Ficha técnica Fendrix (Noviembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf
12. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1478-84. DOI: 10.1086/420740
13. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Grogor RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1045-8. DOI: 10.1086/433180
14. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heolisa Lopez M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.11.057
15. Pasricha N, Dafta U, Chawla Y, Singh S, Arora SK, Sud A, et al. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect Dis*. 2006;6:65. DOI: 10.1186/1471-2334-6-65
16. Mutwa PR, Boer KR, Rusine JB, Muganga N, Tuyishimire D, Reiss P et al. Hepatitis b virus prevalence and vaccine response in HIV-infected children and adolescents on combination antiretroviral therapy in Kigali, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):246-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e318271b93d
17. Chonwattana W, Raengsakulrach B, Holtz TH, Wasinrapee P, Tongyai J, Chaikummao S, et al. Hepatitis B vaccination uptake and correlates of serologic response among HIV-infected and uninfected men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. *Vaccine*. 2016;34(17):2044-50. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.11.071
18. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose led to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013; 24(2):117-22. DOI: 10.1177/0956462412472309
19. Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuino C et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine*. 2012;30(41):5973-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.028
20. Huerta I. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. [monografía en internet]. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública; 2014 [acceso 4 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunas%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf
21. Wong E K, Bodsworth N J, Slade M A, Mulhall B P, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996;7:490-4. PMID: 9116065
22. De Silva TI, Green ST, Cole J, Stone BJ, Dockrell DH, Vedio AB. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect*. 2014;68(4):397-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.009

Original

Erika Esteve-Palau^{1,2}
Santiago Grau^{2,3}
Sabina Herrera^{1,2}
Luisa Sorli^{1,2}
Milagro Montero^{1,2}
Concha Segura⁴
Xavier Durán⁵
Juan P. Horcajada^{1,2}

Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

¹Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

²CEXS, Universitat Pompeu Fabra, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁴Department of Microbiology, Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat, Spain

⁵Methodological Advisory and Biostatistics, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain

Article history

Received: 27 October 2017; Revision Requested: 19 December 2017; Revision Received: 2 January 2017; Accepted: 22 January 2018

ABSTRACT

Objective. To analyze the clinical and economic impact of an antimicrobial stewardship program (ASP) targeting urinary tract infections (UTI) caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.

Methods. An observational retrospective study that included adults with a diagnosis of UTI caused by ESBL-producing *E. coli* admitted to a tertiary care hospital in Barcelona, Spain, between January 2014 and December 2015. The impact of the ASP was analyzed in terms of clinical and economic outcomes.

Results. A total of 222 patients met the inclusion criteria and an intervention was made by the ASP team in 104 cases (47%). ASP intervention was an independent variable related to clinical cure ($p = 0.008$). Other variables influencing clinical outcomes were the McCabe Jackson score ($p = 0.005$) and outpatient status ($p < 0.001$). The ASP interventions in this study had no economic impact.

Conclusion. Antimicrobial stewardship has a positive clinical impact on UTIs caused by ESBL-producing *E. coli*. Further prospective studies are needed to assess the economic impact of ASPs on UTI caused by ESBL-producing *E. coli*.

Key words: *E. coli*, ESBL, Urinary Tract Infections, Antimicrobial Stewardship

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en infecciones urinarias por *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido

RESUMEN

Objetivo. Analizar el impacto clínico y económico de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en las infecciones del tracto urinario (ITU) causadas por *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Métodos. Estudio observacional retrospectivo que incluye adultos con ITU por *E. coli* BLEE diagnosticados en un hospital terciario en Barcelona, España, entre enero de 2014 y diciembre de 2015. El impacto del PROA se analizó en términos de evolución clínica y consumo de recursos sanitarios.

Resultados. Se incluyeron un total de 222 pacientes, de los cuales se realizó algún tipo de intervención por parte del equipo de PROA en 104 casos (47%). La intervención del PROA resultó ser una variable independiente relacionada con la curación clínica ($p = 0,008$). Otras variables relacionadas con la evolución clínica fueron la clasificación de McCabe Jackson ($p = 0,005$) y el manejo ambulatorio ($p < 0,001$). Las intervenciones del PROA no demostraron tener un impacto económico en este estudio.

Conclusión. Las intervenciones de los PROA tienen un impacto positivo en la evolución clínica de los pacientes con ITU por *E. coli* productor de BLEE. Se necesitan más estudios prospectivos para determinar el impacto económico de los PROA en las ITU por *E. coli* productor de BLEE.

Palabras clave: *E. coli*, BLEE, Infección del tracto urinario, Programa de optimización de antimicrobianos

Correspondence:

Juan P. Horcajada.

Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar.

Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

Tel: +34670499471.

E-mail: jhorcajada@parcdesalutmar.cat

Santiago Grau.

Service of Pharmacy, Hospital del Mar.

Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

Tel: +34600695281.

E-mail: sgrau@parcdesalutmar.cat

INTRODUCTION

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) isolates have been increasing in Europe since the first reported case in 1983. The Spanish Hospital Infection Study Group (GEIRAS/GEIH) has conducted several studies on the epidemiology and evolution of this problem in Spain, showing a growing proportion of urinary tract infections (UTI) caused by ESBL-producing *Escherichia coli*, with a high percentage considered to be community-acquired [1]. In our center, in outpatients and inpatients, ESBL-producing *E. coli* increased from 8% and 11.4%, respectively, in 2010, to 10.9% and 15.1% in 2014. Antimicrobial resistance is known to limit treatment options and to increase the cost of healthcare resources [1–6]. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) have been developing in Spain in recent years to respond to this problem. The Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) drafted a consensus document defining the objectives of antimicrobial stewardship and establishing recommendations for their implementation in Spanish hospitals [7]. Based on a previous study conducted by our group, which showed the significant clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL *E. coli* [2], it was decided to intensify ASP activities, paying particular attention to multidrug-resistant pathogens, including ESBL producers.

Multiple studies have clearly demonstrated that implementation of an ASP has a positive impact on the clinical outcomes of patients and on the consumption of healthcare resources and associated costs [8–18], although specific literature on urinary infections caused by ESBL-producing bacteria is scarce.

The study hypothesis was that ASP activities have a positive impact on the clinical outcome of patients with ESBL-producing *E. coli* UTI and on the use of healthcare resources. The Hospital del Mar, Barcelona, recently started to implement these programs. The aim of this study was to study the clinical and economic impact of an ASP on patients with ESBL-producing *E. coli* UTI admitted to our hospital during 2014 and 2015.

METHODS

An observational retrospective study, conducted from January 2014 to December 2015 in a 420-bed, university-affiliated tertiary care hospital in Barcelona (Spain) serving a population of 300,000 people. The study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Parc de Salut Mar (CEIC - Parc de Salut Mar) (number 2015/6492/I).

A multidisciplinary ASP team started to be built in 2010, comprising a microbiologist, a pharmacist specializing in infectious diseases and two physicians specializing in antimicrobial therapy. Their core strategies include daily review of cultures of clinical samples, informing infection control practitioners and physicians responsible for antimicrobial stewardship by email of multiresistant pathogens and antibiogram once it is

available (On Saturdays, the microbiologist, in addition to the email, makes a phone call to the doctor on call in charge of the patient. This activity was performed from Monday to Friday until early 2016, when it was expanded to include the weekends also). In addition, the ASP pharmacist monitors antibiotic use on a daily basis via a computerized system that collects all data related to antibiotic prescriptions. After the daily review of these data, the pharmacist and/or ASP physician review the adequacy of the prescriptions and assess the need for an intervention, which may involve informing the doctor in charge of a culture positive for a multidrug-resistant microorganism and/or making a recommendation to the prescriber to improve the quality of the prescription, as and when necessary. The system of recommendations is based on non-restrictive or imposed strategies and can be made in writing using the electronic medical records, by telephone, and/or directly with the prescriber. Recommendations may include the appropriateness and adequacy of antibiotic treatment, including adjustment of dose, duration of treatment, discontinuation, de-escalation, switching therapy from intravenous to the oral route, change due to adverse events and use of OPAT. These strategies were intensified significantly during the last 4 months included in the study.

Study population and selection criteria

–Inclusion: Symptomatic episodes of UTI in adult patients (over 18 years old) with a positive urine culture for ESBL-producing *E. coli*, graded at the Hospital del Mar, requiring both hospitalization and outpatient treatment.

–Exclusion: patients with a diagnosis of asymptomatic bacteriuria, another concomitant infection that would make it difficult to interpret the UTI, infection caused by a microorganism other than *E. coli* and/or polymicrobial infections.

Data collection and variables analyzed. Data were retrospectively collected from electronic charts. The following variables were recorded: demographic and epidemiological data (age, gender, underlying diseases, use of immunosuppressive therapy, prior antibiotic treatment), clinical and microbiological data (fever, bacteremia, severe sepsis or shock, hospitalization, ICU admission, antibiotic susceptibility patterns, incidence of ESBL-producing *E. coli* isolated from the UTI, empirical treatment, clinical response after 7 days, need for readmission or re-consultation within 30 days of diagnosis, 30-day mortality rate) and risk factors for ESBL-producing *E. coli* (presence of bladder catheters, previous urologic manipulation, acquisition of infection: community vs. healthcare-related vs nosocomial).

The Charlson index was used to classify comorbidities and the McCabe-Jackson index to classify their severity. The following variables concerning use of healthcare resources were analyzed: length of hospital stay, cost of hospitalization, cost of antibiotics, use of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), number of successive consultations and readmissions within 30 days of discharge.

With respect to the ASP, the following variables were collected: appropriateness of empirical treatment, days to ap-

appropriate treatment when required, directed antibiotic treatment, ASP team recommendations, time to performance of the recommendation, prescriber acceptance rates of recommendations, adequacy of treatment by dosage and other patient characteristics (allergies, obesity, kidney failure, liver failure, use of extrarenal purification techniques, etc.) when required, time to correction of inappropriate treatment, appropriate treatment duration, total duration of antibiotic treatment, de-escalation, sequential therapy, incidence of adverse effects, including *Clostridium difficile*-associated diarrhea, incidence of hypersensitivity and toxicity attributable to antibiotic treatment. To be placed in the care of an infectious diseases specialist was considered an intervention, as these patients are discussed with the ASP team and cultures are reviewed daily, although they are not usually reported in the electronic chart.

Definitions. Symptomatic UTI was established when the patient presented at least one of the following symptoms: increased urinary frequency, urgency, dysuria or suprapubic tenderness associated with a positive urine culture (more than 10^5 colony-forming unit (CFU) of uropathogen per mL urine).

Syndromes:

-Cystitis: the presence of dysuria and increased urinary frequency or urgency, with or without hematuria, in patients without fever (axillary temperature $< 38^\circ\text{C}$).

-Pyelonephritis: presence of fever (axillary temperature $\geq 38^\circ\text{C}$) and back pain or costovertebral angle tenderness.

-Acute prostatitis: a sudden febrile episode characterized by low back or perineal tenderness with increased urination frequency, dysuria and urine retention.

-Orchepididymitis: a febrile episode accompanied by testicular pain and inflammation.

-Urosepsis: A urine and/or blood culture positive for the study uropathogen (*E. coli*) implying clinical evidence of severe infection of the urinary tract (or male genital tract) and presenting with systemic inflammatory response syndrome (definition adapted for this study) [19].

-Septic shock: urosepsis with hypotension that persists despite intravenous fluid treatment.

Table 1

Baseline characteristics

	No ASP N = 118 (%)	ASP N = 104 (%)	p-value
Median age	67	7	0.25
Sex, female	71 (60)	63 (61)	0.95
Charlson	4.9	5.6	0.1
McCabe Jackson	2.4	2.3	0.3
Previous ESBL <i>E. coli</i>	35 (30)	35 (34)	0.52
Outpatient	53 (45)	22 (21)	<0.001
Inpatient	65 (55)	82 (79)	<0.001
ICU	2 (2)	4 (4)	0.3
Diabetes mellitus	43 (36)	48 (46)	0.14
Cirrhosis	1 (1)	12 (12)	0.001
Chronic renal failure	28 (24)	26 (25)	0.82
Previous antibiotic	75 (64)	80 (77)	0.04
Immunosuppression	14 (12)	18 (17)	0.25
Kidney transplant	5 (4)	4 (4)	0.88
Urinary catheter	15 (13)	22 (21)	0.09
Previous urologic manipulation (3 months)	39 (33)	54 (52)	0.004
Obstructive UTI	6 (5)	2 (2)	0.21
Urological condition	68 (58)	55 (53)	0.48
Recurrent UTI	54 (46)	38 (37)	0.16
Syndrome			
Cystitis	33 (28)	20 (19)	0.13
Pyelonephritis	20 (17)	7 (7)	0.02
Urosepsis	48 (41)	53 (51)	0.13
Septic shock	6 (5)	6 (6)	0.8
Prostatitis	1 (1)	9 (9)	0.01
Orchitis	5 (4)	1 (1)	0.33
Other	7 (6)	8 (8)	0.6
Bacteremia	8 (7)	31 (30)	< 0.001
Acquisition			
Community	54 (46)	23 (22)	<0.001
Health care-related	49 (42)	52 (50)	0.2
Nosocomial	15 (13)	28 (27)	0.008
Time to appropriate therapy	1.93	1.14	0.032
OPAT	5 (4)	18 (17)	0.001
De-escalation	12 (34 % of potentials)	30 (71 % of potentials)	0.003
Switch to oral route	15 (35 % of potentials)	28 (56 % of potentials)	0.052
<i>C. difficile</i> diarrhea	0	2 (2)	0.2
Clinical outcome			
Failure	22 (19)	5 (5)	
Cure	74 (63)	95 (91)	<0.001
Indeterminate	22 (19)	4 (4)	
Microbiological outcome			
Persistence	23 (19)	14 (13)	
Negative	24 (20)	25 (24)	0.4
No control	68 (58)	64 (62)	
Re-consultation	30 (25)	18 (17)	0.08
Re-admission	15 (13)	13 (13)	0.62
Mortality	7 (6)	4 (4)	0.4

Table 2 Factors related to clinical outcome

	Failure N = 27 (%)	Cure N = 169 (%)	p-value
Sex, female	14 (51.9)	101 (59.8)	0.44
Age > 60	19 (70.4)	127 (75.1)	0.60
MCJ < 2	4 (14.8)	9 (5.3)	0.085
Previous ESBL <i>E. coli</i>	7 (25.9)	55 (32.5)	0.50
Outpatient	17 (63)	40 (23.7)	< 0.001
Surgical service	6 (22.2)	35 (20.7)	0.86
DM	9 (33.3)	74 (43.8)	0.31
Chronic renal failure	4 (14.8)	44 (26)	0.24
Immunosuppression	3 (11.1)	24 (14.2)	1.00
Urinary catheter	3 (11.1)	31 (18.3)	0.58
Previous urologic manipulation	8 (29.6)	81 (48.5)	0.095
Septic shock	3 (11.1)	9 (5.3)	0.22
Bacteremia	4 (14.8)	35 (20.7)	0.48
Community	10 (37)	53 (31.4)	0.66
Health care-related	14 (51.9)	77 (45.6)	0.54
Nosocomial	3 (11.1)	38 (22.5)	0.21
Inappropriate empirical treatment	14 (53.8)	74 (44.3)	0.36
No ASP intervention	5 (18.5)	95 (56.2)	< 0.001

MCJ: McCabe Jackson score; DM: Difference in Medians

-Other: evidence of active infection with fever or leukocytosis not attributable to a focus other than urinary (catheter-related UTI, UTI in elderly patients)

Acquisition:

- Community-acquired UTI (CA-UTI) was defined as an episode whose symptoms started either before or within 48 hours of being admitted to hospital, but without criteria for HCA.

- Health care-acquired UTI (HCA-UTI) was defined as an episode whose symptoms appeared in the 48 hours prior to hospital admission and the patient met at least one of the following criteria (adapted from Friedman et al's criteria for bloodstream infections):

- The patient had received specialized treatment (including change of an indwelling urinary catheter) at home by a qualified healthcare worker in the 30 days prior to hospital admission.

- The patient had attended a day hospital, hemodialysis clinic or had received intravenous chemotherapy in the 30 days prior to hospital admission.

- Hospitalization for more than 48 hours in the 90 days preceding the current admission.

- Resident in a long-term care facility or nursing home.

- Hospital-acquired UTI (HA-UTI). More than 48h after admission, within 3 days of discharge or 30 days of an operation [20].

Empirical therapy was defined as the antibiotic given before the *in vitro* susceptibility of the uropathogen causing the episode was known, and was deemed inappropriate if the microorganism was not susceptible according to EUCAST criteria.

-Appropriate antibiotic treatment: defined as use of agents with *in vitro* activity against the causative pathogens.

-Adequate antibiotic treatment: this required both administration of the correct (appropriate) antibiotic and also the optimal dose and correct route of administration to ensure that the antibiotic penetrated into the site of infection [7].

De-escalation was considered as streamlining or narrowing the spectrum of antibiotics from empiric treatment to a single culture-directed agent with the following ranking: carbapenem > piperacillin / tazobactam or ertapenem > amoxicillin / clavulanate or co-trimoxazole or ciprofloxacin or fosfomycin [21].

Treatment outcome was defined as clinical failure when the patient showed no improvement, or at least one of the initial symptoms worsened, or needed a switch of antimicrobial therapy, or died. Clinical cure was defined as either the absence of symptoms or a consistent improvement in the signs and symptoms of infection.

Statistical analysis. Quantitative variables were analyzed using the Student's t-test or Mann Whitney test and qualitative variables using the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Multivariate logistic and median regression analysis were used to determine the independent variables related to, respectively the clinical and economic impact of the ASP. For the statistical analysis, a P value of <0.05 was considered significant. All data were analyzed using STATA statistical package.

RESULTS

A total of 667 positive urine cultures for ESBL-producing *E. coli* were analyzed. The following were excluded from analysis: asymptomatic bacteriuria (253), polymicrobial infections (66), cases with concomitant infection that would make the UTI difficult to interpret (50) and cases with missing data in the medical records (76). A total of 222 patients were finally included.

The baseline characteristics and bivariate analysis of intervention vs non-intervention are shown in table 1.

Of the total of 222 cases, an ASP intervention was performed in 104 (47%). Of these, 27 patients were in the care of an infectious diseases (ID) physician and 28 involved an infectious diseases consultation service from another department. 72 (32%) cases were notifications of a urine culture positive for ESBL *E. coli* received within 72h (communicated by telephone and/or a note in the patient's records when the patient

Table 3 Univariate and multivariate analysis of factors related to clinical failure

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Sex, female	0.73 (0.32 – 1.64)	0.44	0.82 (0.30 – 2.25)	0.70
Age > 60	0.79 (0.32 – 1.93)	0.6	0.77 (0.24 – 2.46)	0.66
ICC	0.97 (0.85 – 1.11)	0.67		
MCJ < 2	3.09 (0.88 – 10.86)	0.078	9.83 (1.96 – 49.20)	0.005
Previous ESBL	0.73 (0.29 – 1.82)	0.49		
Outpatient	5.48 (2.33 – 12.93)	< 0.001	13.55 (3.5 – 52.43)	< 0.001
Surgical service	1.09 (0.41 – 2.92)	0.86		
Diabetes mellitus	0.64 (0.27 – 1.5)	0.31		
Chronic renal failure	0.49 (0.16 – 1.51)	0.22		
Immunosuppression	0.76 (0.21 – 2.7)	0.67		
Urinary catheter	0.56 (0.16 – 1.97)	0.36		
Previous urologic manipulation	0.45 (0.19 – 1.08)	0.07		
Septic shock	2.22 (0.56 – 8.79)	0.26	2.88 (0.43 – 19.14)	0.28
Bacteremia	0.67 (0.22 – 2.05)	0.48	2.22 (0.45 – 10.89)	0.33
Community	1.29 (0.55 – 3.00)	0.56		
Health care-related	1.29 (0.57 – 2.90)	0.54	2.62 (0.75 – 9.11)	0.13
Nosocomial	0.43 (0.12 – 1.51)	0.19	2.50 (0.39 – 15.84)	0.33
Inappropriate empirical treatment	1.47 (0.64 – 3.36)	0.37	1.30 (0.49 – 3.4)	0.60
No ASP intervention	5.65 (2.04 – 15.63)	0.001	5.04 (1.52 – 16.76)	0.008

was in the charge of a service other than ID; of note, 87 (39%) cultures were received at weekends, correlating with fewer notifications (72% vs 39%; $P = 0.003$). In 51 (23%) patients from a service other than ID, a therapeutic recommendation was made.

Of all recommendations, 44 (86%) were based on susceptibility testing and 22 (43%) involved a recommendation of a change from inappropriate to appropriate treatment. De-escalation was proposed in 12 (24%) of recommendations and switching from the intravenous to oral route in 9 (18%). In 13 cases (25%), dose adjustment was recommended. In one case, a change due to hypersensitivity was proposed, and withdrawal of treatment in another.

With regard to de-escalation, 77 (34%) cases were identified where de-escalation was possible and it was carried out in 58% of them. De-escalation was mostly carried out when a specific recommendation was made (89% vs 36%, $P = 0.004$). Clinical cure rates were similar in both groups.

With respect to switching therapy from the intravenous to the oral route, 92 (41%) potential cases were identified for a switch to oral therapy, and the conversion was performed in 47%. There were more conversions to oral therapy when a specific recommendation was made (88% vs 39%; $p = 0.019$). There were no differences in clinical cure between switch to oral therapy vs non-switch patients.

Table 2 shows factors related to clinical failure and table 3 the univariate and multivariate analyses of variables involved in the clinical outcome of patients. Twenty-six patients were excluded from the analysis because the outcome was not evaluable (table 4). In multivariate analysis, ASP intervention and inpatient status were independent variables related to clinical cure, while patients with septic shock were related to clinical failure.

It should be noted that during the intensive period when a person was in charge of revising cultures and making recommendations systematically (September to December 2015), the number of interventions was significantly higher than the rest of the study period (74% vs 42%, $P < 0.001$).

Table 4 Patients with non-evaluable outcome.

	Missing UTI data in medical record	Lost to Follow-up	Death not related to UTI ^a	Total
Cystitis	5	5	0	10
Pyelonephritis	0	2	0	2
Prostatitis	1	1	0	2
Urosepsis	4	3	4	11
Other	0	0	1	1
Total	10	9	5	26

^aAll were patients with a severe chronic disease and 4 (80%) were aged ≥ 80

Table 5 Univariate analysis of patient costs: intervention versus no intervention

	No ASP med [P25-P75]	ASP med [P25-P75]	p-value
Hospital stay cost	3,807.93 (2,403.96 – 6,973.3)	5,423.16 (3,684.11 – 9,674.61)	0.056
Cost of antibiotics	22.6 (9.62 – 112.55)	98.28 (14.6 – 288.53)	0.002

Table 6 Univariate and multivariate analyses of costs of hospital stay and antibiotics

	DM (95% CI)	p-value	Adjusted	p-value
Hospital stay costs				
Intervention	1,615.23 (33.14 - 3,197.32)	0.045	1,351.17 (-234.26 - 2,936.60)	0.094
Age	3.26 (-53.83 - 60.36)	0.91	-1.89 (-69.40 - 65.62)	0.956
Sex	-1,047.19 (-2,699.65 - 605.27)	0.21	-691.61 (-2,165.26 - 782.05)	0.355
MCJ	-208.94 (-1,542.48 - 1,124.60)	0.757	608.16 (-952.14 - 2,168.46)	0.442
Shock	2,446.63 (-705.35 - 5,598.61)	0.127	706.32 (-2,087.67 - 3,500.29)	0.618
Bacteremia	53.55 (-2,061.50 - 2,168.50)	0.96	-339.58 (-2,148.91 - 1,469.76)	0.711
HCA or HA	2,081.02 (43.82 - 4,118.22)	0.045	2,089.32 (88.50 - 4,090.13)	0.041
Alternative to carbapenem	-1,043.48 (-3,373.5 - 1,286.54)	0.38	-109.85 (-2,055.35 - 1,835.65)	0.911
OPAT	-805.56 (-3,153.23 - 1,542.11)	0.50	-1,173.23 (-3,179.80 - 833.34)	0.249
Cost of antibiotics				
Intervention	75.68 (29.98 - 121.37)	0.001	-5.2325 (-62.62 - 52.16)	0.857
Age	0.82 (-0.64 - 2.28)	0.27	-0.065 (-2.03 - 1.90)	0.948
Sex	-74.49 (-119.97 - -29.00)	0.001	-14.665 (-70.44 - 41.11)	0.605
MCJ	-45.08 (-78.52 - 11.64)	0.008	-6.5175 (-62.30 - 49.27)	0.818
Shock	146.44 (57.01 - 235.87)	0.001	38.69 (-77.21 - 154.59)	0.51
Bacteremia	168.09 (113.94 - 222.24)	< 0.001	127.31 (51.08 - 203.54)	0.001
HCA or HA	79.23 (28.49 - 129.97)	0.002	3.42 (-66.72 - 73.55)	0.92
Alternative to carbapenem	-254.06 (-327.56 - -180.56)	< 0.001	-96.29 (-176.74 - -15.84)	0.019
OPAT	147.49 (83.53 - 211.45)	< 0.001	119.57 (32.94 - 206.20)	0.007
Inpatient	104 (50.62 - 157.38)	< 0.001	40.81 (-32.14 - 113.76)	0.27

DM: Difference in Medians; MCJ: McCabe Jackson score

In spite of this, the sample is too small to show conclusive results (data not shown).

The ASP interventions did not have a significant impact on length of hospital stay, treatment duration, microbiological eradication, re-admissions or mortality. There was no economic impact as a result of ASP interventions for these infections (tables 5 and 6).

DISCUSSION

This study reviewed cases of UTI caused by ESBL-producing *E. coli* in 2014 and 2015 and the effect of an antimicrobial stewardship program on clinical outcomes and costs. In terms of the clinical outcomes of patients, the results showed a clearly positive impact in cases where there was some kind of intervention compared to those where none was made. Overall, we observed little differences between both groups regarding basal characteristics. However, the prevalence of conditions potentially involving an increased risk of treatment failure (cirrhosis, bacteremia, previous urologic manipulation, previous antibiotic therapy, nosocomial infection) was significantly higher in the ASP group (table 1). In this context, the

results we observed in this group suggests that therapeutic intervention in the framework of an ASP might improve the prognosis of high-risk patients.

A previous quasi-experimental study evaluating the impact of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) on the management of UTI showed improvements in the number of discontinuations of treatment, duration of treatment and adherence to local guidelines. There were no differences with respect to de-escalation, switching therapy from the intravenous to oral route, re-admissions, length of stay and hospitalization costs [22]. In our study, there was only one discontinuation for unnecessary treatment and treatment duration was similar in both groups. This may have been due to the small sample size and its heterogeneity, or to the fact that, after a recommendation was made, the prescription was not exhaustively followed in most cases.

In our study, a higher rate of de-escalation therapy was observed when there was a specific ASP recommendation for de-escalation than when there was none. Similar rates of clinical cure were observed for de-escalated and not de-escalated groups, and the duration of carbapenem therapy was shorter when de-escalated. This is consistent with other stud-

ies [13]. Early switching from intravenous to oral routes has been shown to reduce the economic costs of antimicrobial treatment, the side effects and complications of parenteral therapy and length of hospital stay without compromising the effectiveness of treating infections when it is used [23]. Other studies have shown that early sequential therapy is just as effective for the treatment of acute pyelonephritis and has fewer side effects [24,25]. In our study, a significant reduction in intravenous therapy and length of stay was observed when patients switched from the intravenous to oral route, with a similar rate of clinical cure. Switch therapy was mostly carried out when the ASP team made the recommendation. Despite a higher rate of de-escalation and sequencing in cases of intervention, our study failed to show an overall reduction in carbapenem use or hospital stay when an ASP intervention was performed.

The costs attributable to antimicrobial resistance are considerable, hence the potential economic benefit of prevention programs [26]. Despite the fact that multiple studies have shown that antimicrobial stewardship programs make a positive impact on the consumption of health resources and economic outcomes [8–10,17,27–30], it was not possible to demonstrate this impact in our study.

Our study has several limitations, mainly related to its retrospective nature. The main limitation of the study lies in the potential bias between the groups studied, since during a long period of the study the team worked on ASP only part-time and therefore there is no clear division between candidates and non-candidates for ASP recommendations. Further, since data collection is based on reviewing patients' medical records, all the data may not be available in all cases. Another limitation is the small sample size. It is difficult to assess the long-term benefits of an ASP in a single study. In cases where any intervention is made, the prevention of possible future infections caused by multiresistant pathogens should be considered [31]. In addition, the lack of dedicated full-time staff makes it difficult to optimize the number and quality of interventions. A prospective intervention study with more dedicated staff will be required to overcome these limitations. The costs of implementation should be offset by reductions in the consumption of health care resources and antimicrobial costs.

In our study, there was less clinical failure when some kind of ASP intervention was applied to patients with ESBL-producing *E. coli* UTI. We conclude therefore that antimicrobial stewardship has a positive clinical impact on these urinary tract infections. Further prospective studies are needed to assess the impact on the consumption of health care resources, as well as the long-term ecological impact.

FUNDING

None to declare.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Díaz MA, Hernandez-Bello JR, Rodriguez-Bano J, Martinez-Martinez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Spain: Second Nationwide Study. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(8):2840–5. PMID: 20519460
2. Esteve-Palau E, Solande G, Francisca S, Sorli L. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect*. 2015; 71(6):667–74. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.08.012.
3. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Postera-ro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(6):1987–94. PMID:17387156
4. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4085–91. PMID:20660675
5. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007;55(3):254–9.
6. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med* 2014;9(4):232–8. PMID:24464783
7. Rodríguez Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMP-SPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(1):22.e1–22.e23. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
8. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(1):82–8. PMID: 23517432
9. Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2289–96. PMID: 22623629
10. Gray A, Dryden M, Charos A. Antibiotic management and early discharge from hospital: an economic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2297–302. DOI: 10.1093/jac/dks194
11. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: Davey P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 May 12]. p. CD003543. PMID: 28178770

12. Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* 2017;1-8. PMID: 28345481
13. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):1219-25. PMID: 25473028
14. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015;4:54. PMID: 26634119
15. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Heal Pharm* 2012; 69(17):1500-8. PMID: 22899745
16. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):1245-55. PMID: 25527272
17. Carbo JF, Ruh CA, Kurtzhals KE, Ott MC, Sellick JA, Mergenhagen KA. Male veterans with complicated urinary tract infections: Influence of a patient-centered antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* 2016; 44(12):1549-1553. PMID: 27388268
18. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, et al. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(3):119-21. PMID: 27167764
19. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* 2009;1(1):57-63. PMID: 20300389
20. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med* 2014;12:40. PMID: 24597462
21. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2016;62(8):1009-17. PMID: 26703860
22. Collins CD, Kabara JJ, Michienzi SM, Malani AN. Impact of an Antimicrobial Stewardship Care Bundle to Improve the Management of Patients with Suspected or Confirmed Urinary Tract Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;1-3. PMID: 27573368
23. Vogtlander NPJ, Van Kasteren MEE, Natsch S, Kullberg B-J, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004 Jun 14;164(11):1206-12. PMID: 15197046
24. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46(3):183-6. PMID: 8879853
25. Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(1):56-60. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.014
26. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1175-84. DOI: 10.1086/605630
27. Lin Y-S, Lin I-F, Yen Y-F, Lin P-C, Shiu Y, Hu H-Y, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control* 2013;41(11):1069-72. PMID: 23870295
28. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):22-8. DOI: 10.1093/cid/cit610
29. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(6):703-29. PMID: 24164616
30. Ng CK, Wu TC, Chan WMJ, Leung YSW, Li CKP, Tsang DNC, et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. *Qual Saf Heal Care* 2008;17(5):387-92. PMID: 18842981
31. You J. Antimicrobial stewardship programs – cost-minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(2):155-7. PMID: 25331093

Original

María Garrote-Garrote¹
Juan Antonio Del-Moral-Luque^{1,2}
Antonio Checa-García³
José Francisco Valverde-Cánovas⁴
Carolina Campelo-Gutiérrez⁴
Javier Martínez-Martín³
Ángel Gil-de-Miguel¹
Gil Rodríguez-Caravaca^{1,2}

Antibioterapia profiláctica en la artroplastia de cadera. Estudio de cohortes

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

²Unidad de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

³Área de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

⁴Unidad de Microbiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Article history

Received: 21 September 2017; Revision Requested: 1 March 2018; Revision Received: 2 March 2018; Accepted: 2 March 2018

RESUMEN

Introducción. La infección de herida quirúrgica (IHQ) es la principal causa de infección nosocomial en pacientes quirúrgicos, siendo la profilaxis antibiótica uno de los factores más importantes para su prevención. En este trabajo se evaluó la adecuación de la profilaxis antibiótica en la artroplastia de cadera de acuerdo a la pauta establecida en nuestro centro y el efecto en la IHQ.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohortes prospectivo entre enero de 2011 y diciembre de 2016. Se evaluó el grado de adecuación de la profilaxis antibiótica en cirugía de artroplastia de cadera. Se estudió la incidencia de IHQ tras un periodo máximo de 90 días. El efecto de la inadecuación de la profilaxis antibiótica en la incidencia de IHQ se evaluó con el riesgo relativo (RR) ajustado mediante un modelo de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron un total de 681 pacientes. La incidencia global de IHQ fue del 4% (IC 95%: 2,5-5,5). La profilaxis antibiótica se administró en el 99% de los casos, con una adecuación al protocolo del 74%. La causa más frecuente de inadecuación fue la duración de la profilaxis, con un 22,2% (149 pacientes). El efecto de la inadecuación de la profilaxis sobre la incidencia de infección fue de $RR_{ajustado}=0,47$; IC95%: 0,19-1,17 ($p>0,05$).

Conclusiones. La adecuación de la profilaxis antibiótica fue alta. No se encontró asociación entre adecuación de la profilaxis y la incidencia de infección en artroplastia de cadera. La vigilancia de la infección quirúrgica permite medir su incidencia y evaluar sus factores de riesgo.

Palabras clave: Infección de localización quirúrgica, artroplastia de cadera, profilaxis antibiótica, vigilancia epidemiológica, estudio de cohortes.

Prophylactic antibiotherapy in hip arthroplasty. Cohort study

ABSTRACT

Introduction. The surgical site infection is the main cause of nosocomial infection in surgical patients, being antibiotic prophylaxis one of the most important factors for preventing it. This study evaluates adequacy of antibiotic prophylaxis in hip arthroplasty surgery as well as its effect on preventing surgical site infection.

Material and methods. A prospective cohort study was carried out from January 2011 to December 2016. We assessed the degree of adequacy of antibiotic prophylaxis in hip arthroplasty. Incidence of surgical site infection was studied after a maximum incubation period of 90 days. In order to assess the effect of inadequate prophylaxis on surgical site infection we used the relative risk adjusted with a logistic regression model.

Results. We studied 681 patients. Incidence of surgical site infection was 4% (95% CI 2.5-5.5). Antibiotic prophylaxis was administered in 99% of cases, with an overall protocol adequacy of 74%. The main cause of non-compliance was the length of prescription (22.2%; 149 patients). The effect of inadequate prophylaxis on surgical site infection was $RR_{adjusted}=0.47$; 95%CI 0.19-1.17, ($p>0.05$).

Conclusions. Adequacy of antibiotic prophylaxis was high. No relationship between prophylaxis adequacy and incidence of surgical site infection was founded. Surveillance allows us to assess surgical site infection and risk factors.

Key words: Surgical wound infection, hip arthroplasty, antibiotic prophylaxis, cohort studies, epidemiological surveillance.

Correspondencia:
Gil Rodríguez Caravaca
Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, C/ Budapest 1,
28922 Alcorcón (Madrid).
Tel.: +34 91 6219830
Fax: +34 91 6219901
E-mail: grodriguez@fhalcorcon.es

INTRODUCCIÓN

La infección de herida quirúrgica (IHQ) es la principal causa de infección nosocomial y la causa más frecuente de infección en pacientes quirúrgicos [1-3]. Según la red de vigilancia nacional de incidencia de infección INCLIMECC (Indicadores Clínicos de Mejora Continua de la Calidad), la incidencia global de IHQ se sitúa entre el 1% y el 15% según el tipo de cirugía [4,5]. La incidencia de infección depende del grado de contaminación de la herida quirúrgica y de determinados factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos al paciente [6].

En cirugía ortopédica y traumatológica la incidencia de infección quirúrgica se encuentra entre el 1 y 5% [7]. En la artroplastia de cadera, la IHQ es la segunda complicación más frecuente después del aflojamiento protésico [8]. Los pacientes que la desarrollan tienen mayor probabilidad de reingreso, reintervención para recambio de prótesis y de fallecimiento, elevando de forma considerable los gastos sanitarios [9], estimándose de media entre 2.800 y 5.000 euros por caso [10].

Uno de los factores más importantes para disminuir la incidencia de IHQ es la profilaxis antibiótica. El principal objetivo de la profilaxis antibiótica es mantener concentraciones bactericidas adecuadas, tanto a nivel sérico como en los tejidos, durante la intervención quirúrgica y en las horas inmediatamente posteriores al cierre de la incisión [11,12]. La profilaxis antibiótica está indicada en todas las cirugías limpias-contaminadas, contaminadas y en determinados casos de cirugía limpia (colocación de material protésico, inmunodepresión o localizaciones específicas) [13]. En la mayoría de los casos, la dosis preoperatoria es suficiente y si se considera necesario prolongar la administración, no se aconseja hacerlo más allá de las 24-48 horas [14].

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la adecuación de la profilaxis antibiótica en la artroplastia de cadera y su efecto sobre la incidencia de IHQ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la adecuación de la profilaxis antibiótica en pacientes intervenidos de artroplastia de cadera y el efecto de su inadecuación en la incidencia de IHQ. La evaluación se llevó a cabo por los servicios de Microbiología, Medicina Preventiva y Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

Se incluyeron pacientes intervenidos de artroplastias pri-

marias de cadera desde enero de 2011 a diciembre de 2016. Se hizo una estimación muestral teniendo en cuenta un nivel de confianza del 80%, una potencia del 80%, una incidencia esperada de infección 5% en el grupo con profilaxis inadecuada y del 2% en el grupo con profilaxis adecuada. Así se estimó necesaria una muestra teórica de 676 pacientes, que se incluyeron de manera consecutiva. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del HUFA.

Los criterios de exclusión fueron confirmación/sospecha de infección en la fecha de la intervención o estar en tratamiento antibiótico. Se incluyeron como variables del estudio edad, sexo y otros factores intrínsecos a los pacientes (insuficiencia renal, diabetes mellitus, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunodeficiencia, neutropenia, cirrosis hepática, drogadicción, obesidad y desnutrición). Se registró el cumplimiento de la profilaxis antibiótica prequirúrgica (apropiada o inapropiada) así como el antibiótico de elección, vía, hora de administración, duración, dosis y la presencia o ausencia de IHQ.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente durante el periodo máximo de 90 días [15]. El diagnóstico clínico de IHQ siempre se estableció por parte de un traumatólogo y un médico especialista en medicina preventiva y las infecciones se clasificaron como superficiales, profundas o de órgano-espacio. La identificación de los microorganismos responsables de las infecciones la hizo la Unidad de Microbiología con el analizador MicroScan Walkaway (Siemens®).

Se diseñó una hoja de recogida de datos *ad hoc* y la información se registró en una base de datos normalizada y relacional en Access de Microsoft®. Se hizo un estudio descriptivo de la muestra. Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias y se compararon con la prueba de Pearson o con la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron con su media y desviación estándar (DE) en caso de seguir criterios de normalidad o con la mediana y el rango intercuartil de no ser así. El criterio de normalidad se evaluó con la prueba de Saphiro-Wilk y las variables cuantitativas se compararon con la prueba t de Student o con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Cuando se compararon más de 2 medias se usó el análisis de la variancia (ANOVA) o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

El grado de adecuación de la profilaxis se estudió con la comparación de la profilaxis antibiótica recibida por los pacientes y la establecida en el protocolo hospitalario (tabla 1). Se evaluó la incidencia de IHQ tras el periodo de seguimiento. El efecto de la inadecuación de la profilaxis en la incidencia de

Tabla 1 Protocolo de profilaxis antibiótica en la artroplastia de cadera.

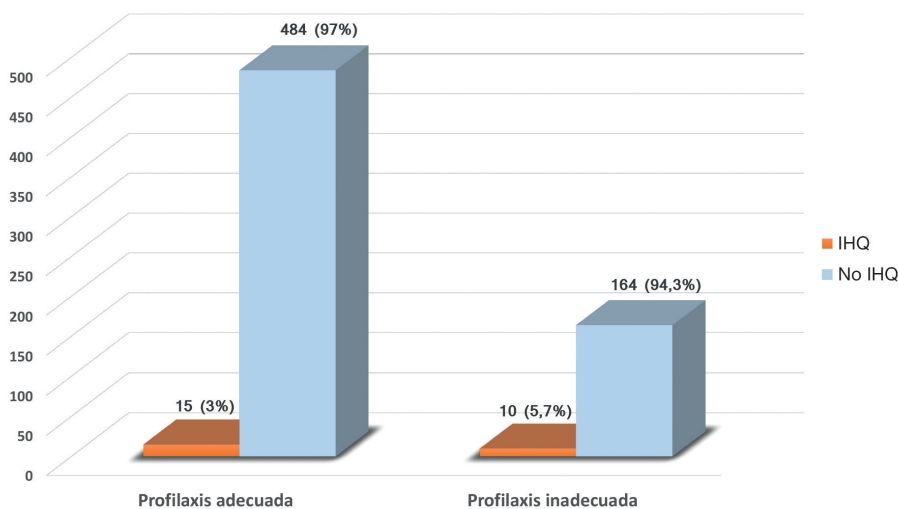
Profilaxis	Antibiótico	Dosis	Duración	Vía	Tiempo de administración
Estándar	Cefazolina	2 g	Una única dosis	intravenosa	30-60 minutos previos a la cirugía
Pacientes alérgicos	Vancomicina	1 g	Una única dosis	intravenosa	60-90 minutos previos a la cirugía

Tabla 2 Adecuación al cumplimiento de la profilaxis antibiótica (n=674)

Criterio	Cumplimiento (n)	Incumplimiento (n)	Adecuación (%)
Duración	523	149	77,8
Inicio	662	10	98,5
Elección	657	15	97,8
Dosis	674	0	100
Vía	674	0	100
Global	499	174	74

en todos los pacientes estudiados. La profilaxis se administró a 674 pacientes (99%) y no pudo ser documentada en 7 de ellos. La adecuación global al protocolo, teniendo todos los criterios en cuenta, fue del 74%. La tabla 2 muestra los porcentajes y el número total de pacientes que cumplieron el protocolo para cada uno de los criterios estudiados. La causa más frecuente de inadecuación fue la duración de la profilaxis (149 pacientes; 22,2%), seguida de la elección del antibiótico con un 2,2% (15 pacientes).

La incidencia global de IHQ al término del periodo de seguimiento fue del 4% (IC95%: 2,5-5,5) con criterios de infección clínica en 27 pacientes. Los factores de riesgo de infección más prevalentes fueron la colocación de drenajes (99,6%), el rasurado (23,2%), la diabetes (17,9%) y la obesidad (9,2%). Según el grado de profundidad de la infección tuvimos un 14,8% de infecciones superficiales, un 66,7% de profundas y un 18,5% de órgano-espacio. Los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones quirúrgicas fueron *Staphylococcus epidermidis* (33,3% de los pacientes infectados), *Enterococcus faecalis* (16,7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13,3%). El 23,3% de los pacientes con IHQ tuvieron infecciones polimicrobianas.

**Figura 1** Infección quirúrgica en función de la adecuación de la profilaxis (n=674) (p>0,05)

IHQ: infección de herida quirúrgica

infección se estimó con el riesgo relativo (RR) ajustado con un modelo de regresión logística. Se han considerado diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$ y todas las estimaciones se han descrito con su intervalo de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 681 pacientes en el estudio, 415 mujeres (60,9%) y 266 hombres (39,1%). La edad media global fue de 73,6 años (DE=13,6); 76,9 años (DE=12) para las mujeres y 68,4 (DE=14,5) años para los hombres ($p < 0,05$). La duración media de la intervención fue de 113 minutos (DE=40,2). La duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes sin infección fue de 10,1 días (DE=7,1) y de 22,5 días (DE=16,6) la de los pacientes con IHQ ($p < 0,001$).

La administración de profilaxis antibiótica estaba indicada

herida quirúrgica (RR_{crudo}: 0,51; IC95%: 0,22-1,15 ($p > 0,05$)). Esta relación también se mantuvo cuando el RR se ajustó para las diferentes covariables (RR_{ajustado}: 0,47; IC95%: 0,19-1,17 ($p > 0,05$)).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos evaluado el efecto de la inadecuación de la profilaxis antibiótica en la IHQ en pacientes intervenidos de artroplastia de cadera y el grado de cumplimiento del protocolo del centro en cuanto al porcentaje de administración de la misma cuando estaba indicada. Este último fue del 99%, superior al encontrado en la bibliografía de referencia [16-19]. El porcentaje de adecuación global al protocolo fue del 74%. Dicho porcentaje fue superior al 97% en los criterios inicio de la profilaxis, elección del antibiótico, vía de administración y dosis, siendo estos porcentajes de adecuación mayores que los comunicados en otros estudios [20]. En cuanto al criterio de duración de la profilaxis antibiótica su adecuación

fue del 77,8% y ello debido a la prescripción prolongada de la misma. La incidencia global de IHQ en cirugía de artroplastia de cadera fue del 4% (n=674), cifra similar a un estudio previo en este mismo centro [21]. Según la profundidad de la infección, destaca la infección profunda en un 66,7% de los casos, contribuyendo de manera importante a todas las IHQ según la literatura [7]. En nuestro trabajo no se demostró asociación entre la inadecuación de la profilaxis antibiótica y una mayor tasa de infección quirúrgica. Este hecho puede deberse a que el factor más importante de inadecuación fue la duración de la profilaxis prolongada. Esto puede suponer un riesgo de desarrollar resistencias bacterianas pero no menor protección antibiótica sino incluso un exceso de cobertura antibiótica, hecho que se refleja también en otros trabajos [22].

La etiología de la IHQ depende de interacciones complejas entre los factores del huésped, la contaminación bacteriana intraoperatoria y las medidas realizadas para evitarla [23]. Respecto del análisis microbiológico, al igual que en otras series, el microorganismo más frecuentemente hallado en los cultivos positivos pertenecía al género *Staphylococcus* [24,25], más concretamente *S. epidermidis*. Cabe también reseñar el porcentaje de infecciones polimicrobianas (23,3%).

A pesar de que algunos estudios evalúan la incidencia de infección al alta de los pacientes sin hacer un seguimiento posterior, en este estudio se analizaron las historias clínicas de los mismos hasta pasado el periodo de riesgo de infección nosocomial atribuible a la cirugía con implante (90 días). Este hecho es muy relevante a la hora de analizar la incidencia alcanzada, en comparación con aquellos estudios cuyo seguimiento de IHQ finaliza al alta del paciente, lo cual subestima su incidencia global de infección. El personal encargado de la administración de la profilaxis no sabía que fue evaluado por lo que fue posible controlar el efecto Hawthorne.

Cuando se pretende evaluar la incidencia de IHQ lo ideal es la realización de estudios de cohortes prospectivos, ya que los registros retrospectivos acarrear importantes limitaciones metodológicas, así como una considerable probabilidad de errores y sesgos. El diseño de este estudio es por tanto de alta evidencia científica, pero puede ser una limitación del mismo el tamaño de la muestra, lo que pudo afectar a la potencia estadística en algunas comparaciones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agraden al Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (FEDER) y al Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) el apoyo económico para la realización de esta investigación.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angeles-Garay U, Morales-Márquez LI, Sandoval-Balanzarios MA, Velázquez-García JA, Maldonado-Torres L, Méndez-Cano AF. Risk factors related to surgical site infection in elective surgery. *Cir Cir* 2014;82:48-62. PMID: 25510791.
2. Rosenberger LH, Politano AD, Sawyer RG. The surgical care improvement project and prevention of post-operative infection, including surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12:163-8. PMID: 21767148.
3. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS 2016. Informe Global de España. Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/> [accedido 10 de septiembre de 2017].
4. Van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, De Boer AS, Gysens IC. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007;44:921-7. PMID: 17342642.
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85. PMID: 15573054.
6. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78. PMID: 10219875.
7. Díaz-Agero-Pérez C, Robustillo-Rodela A, Pita-López MJ, López-Fresneña N, Monge-Jodrá V, Quality Control Indicator Working Group. Surgical wound infection rates in Spain: data summary, January 1997 through June 2012. *Am J Infect Control* 2014;42:521-4. PMID: 24655902.
8. Sanderson PJ. Infection in orthopaedic implants. *J Hosp Infect* 1991;19:367-75. PMID: 1679802.
9. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:725-30. PMID: 10580621
10. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect* 2005;60:93-103. PMID: 15866006
11. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005;189:395-404. PMID: 15820449
12. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;DOI:10.1002/14651858.CD001439.
13. Okuda KV, Hammermann J, Lange BS, Fischer JC, Thielemann F,

- Knöfler R, Suttrop M. Treatment of high-grade osteoblastic osteosarcoma of the humerus in a 5-year-old boy with cystic fibrosis: A case report. *Mol Clin Oncol* 2017;7:148-150. PMID: 28685094.
14. Chuluyán JC, Vila A, Chattás AL, Montero M, Pensotti C, Tosello C, et al. Recommendations for prevention of surgical site infection in adult elective arthroplasty. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(2):143-157. PMID: 28463223.
 15. CDC/NHSN. Procedure-associated Module. Surgical Site Infection (SSI) Event. January 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf>. [accedido 10 de septiembre de 2017].
 16. Molina-Cabrillana J, Chirino-Cabrera A, Rodríguez-Álvarez JP, Navarro-Navarro R, López-Carrió I, Ojeda-García I, et al. Efecto de la vigilancia sobre la tasa de infección de la herida quirúrgica en prótesis de cadera y rodilla. *Rev Clin Esp* 2007;207:489-94. PMID: 17988594.
 17. Allepuz A, Serra-Sutton V, Espallargues M, Salvador X, Pons JMV. Artroplastias de cadera y rodilla en Cataluña desde 1994 a 2005. *Gac Sanit*. 2008;22:534-40. PMID: 19080929.
 18. Del-Moral-Luque JA, Colás-Ruiz E, Gil-Yonte P, Fernández-Cebrián JM, Villar-Del-Campo MC, Delgado-Iribarren A, et al. Assessment of antibiotic prophylaxis adequacy in rectal surgery. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:14-8. PMID: 28010057.
 19. Ozgun H, Ertugrul BM, Soyder A, Ozturk B, Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg*. 2010;8:159-63. PMID: 20026001.
 20. Simon AM, Dzierzek AC, Djossou F, Couppie P, Blaise N, Marie M, et al. Factors associated with non-compliance to surgical antimicrobial prophylaxis guidelines during a prospective audit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:126-31. PMID: 22154453.
 21. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Systematic review of risk prediction scores for surgical site infection or periprosthetic joint infection following joint arthroplasty. *Epidemiol Infect* 2017;145:1738-1749. PMID: 28264756.
 22. Díaz-Agero-Pérez C, Pita-López MJ, Robustillo-Rodela A, Figuerola-Tejerina A, Monge-Jodrá V, Grupo de Trabajo INCLIMECC de la Comunidad de Madrid. Evaluación de la infección de herida quirúrgica en 14 hospitales de la Comunidad de Madrid: estudio de incidencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:257-62. PMID: 21334785.
 23. Serrano-Heranz R. Quimioprofilaxis en cirugía. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:323-31. PMID: 17235400.
 24. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)* 2005;87:844-50. PMID:15911671.
 25. Del-Moral-Luque JA, Checa-García A, López-Hualda A, Villar-Del-Campo MC, Martínez-Martín J, Moreno-Coronas FJ, et al. Antibiotic prophylaxis adequacy in knee arthroplasty and surgical wound infection: Prospective cohort study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2017;61:259-64. PMID: 28645839.

Original

Alicia Hernández
Genoveva Yagüe
Elisa García Vázquez
Marina Simón
Laura Moreno Parrado
Manuel Canteras
Joaquín Gómez

Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017

Servicios de Medicina Interna-Infecciosas y Microbiología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca
Departamento de Medicina Interna, Microbiología y Bioestadística
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

Article history

Received: 20 November 2017; Revision Requested: 12 December 2017; Revision Received: 13 December 2017; Accepted: 21 December 2017

RESUMEN

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales microorganismos causante de infecciones nosocomiales. En los últimos años están aumentando las resistencias a antimicrobianos y las infecciones producidas por estas cepas se han asociado a un aumento de la mortalidad. El objetivo de este trabajo es valorar su significación clínica y analizar los valores predictivos y pronósticos.

Métodos. Estudio prospectivo de casos y controles no emparejados realizado en 64 pacientes diagnosticados de infección nosocomial por *P. aeruginosa*, 32 de ellos por cepas sensibles y 32 por cepas multiresistentes incluido los carbapenémicos (MDR/XDR-C), ingresados en un hospital de tercer nivel. Se realizó un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y un control a los 30 días. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas y microbiológicas.

Resultados. La incidencia de cepas MDR/XDR-C fue de 2,3 por 1000 ingresos. Diez de las cuales fueron productoras de metalo- β -lactamasa tipo VIM. Los factores predictivos asociados de forma independiente con MDR/XDR-C fueron: la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,01; IC95% 2,105-93,297), la aparición tras >20 días de estancia (OR 29,826; IC 95% 4,783-185,997) y la leucocitosis (OR 10,0190; IC95% 1,842-56,369). En cambio, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de gravedad clínica y la mortalidad en ambos grupos.

Conclusión. Los principales factores de riesgo asociados a infecciones por cepas MDR/XDR-C fueron la estancia previa en UCI o Reanimación, la aparición tras >20 días y la leucocitosis. La infección por cepas MDR/XDR-C no se asocia a un aumento de la mortalidad.

Palabras clave: nosocomial; *Pseudomonas*; resistencia; carbapenem; pronóstico.

Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017)

ABSTRACT

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the major pathogens causing hospital-acquired infections. In recent years, antimicrobial resistance is increasing and multidrug resistant (MDR) and extremely drug resistant (XDR) isolates have been associated with an increase of mortality. The aim of this study is to assess the clinical significance and analyze predictors and prognostic factors.

Methods. Prospective case-control non-paired study involving 64 patients with *P. aeruginosa* nosocomial infection, 32 caused by susceptible *P. aeruginosa* and 32 by MDR/XDR including to carbapenems (XDR-C) strains, admitted at a third level hospital. The follow-up period was till hospital discharge or death and at 30 days after discharge. For all patients, clinical epidemiology and microbiological data were analyzed.

Results: The incidence of MDR/XDR-C strains was 2.3 per 1000 admissions. Ten of which were VIM metallo- β -lactamase-producing. Independent predictor factors associated with MDR/XDR-C infections were: previous ICU or Resuscitation unit admission (OR 14.01; IC 95% 2.105-93.297) appearance >20 days after admission (OR 29.826; IC 95% 4.783-185.997) and leukocytosis (OR 10.0190; IC 95% 1.842-56.369). However, there were not statistically significant differences in clinical severity or mortality between both groups.

Conclusion: the major risk factors associated with MDR/XDR-C infections were previous ICU or Resuscitation unit admission, appearance >20 days after admission and leukocytosis. MDR/XDR-C infections were not associated to increased mortality.

Key words: nosocomial; *Pseudomonas*; resistance; carbapenem; outcome.

Correspondencia:
Elisa García Vázquez
Servicios de MI-Infecciosas y Microbiología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca
E-mail: elisagarciaavazquez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es en la actualidad uno de los microorganismos de mayor impacto en las infecciones hospitalarias. Su frecuencia oscila según los países, España (10%) y EE.UU. (25%) [1,2]. Estas variaciones están asociadas al tipo de hospital, área geográfica, tipo de servicio, tipo de pacientes y patrón de uso de antibióticos, cambiante según la epidemiología de cada hospital. Asimismo, su mortalidad oscila entre 35%-70%, según la localización de las infecciones, pronóstico de la enfermedad de base, gravedad clínica inicial y también el tratamiento antibiótico empírico o dirigido no adecuado, de acuerdo con algunos estudios recogidos en la literatura y nuestra experiencia previa [3,4]. Por otra parte, en los últimos años, se ha añadido otro problema, el aumento de las resistencias bacterianas frente a todos los antipseudomónicos conocidos, incluidos los carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (imipenem, meropenem y doripenem). En estas resistencias intervienen, a veces de forma simultánea, diversos mecanismos: a) producción de carbapenemasas, b) alteración de las porinas y c) bombas de eflujo [5]. La lectura de los antibiogramas es compleja y se precisa de unificación de criterios y de una directa correlación clínico-microbiológica, ya que su correcta interpretación puede influir en el tratamiento y evolución hospitalaria de los pacientes [6]. Aunque existe controversia, algunos estudios encuentran que estas infecciones por cepas multirresistentes se asocian estadísticamente a una mayor mortalidad [7]. Como esta situación se está extendiendo por muchos hospitales hemos realizado un estudio prospectivo con los objetivos de valorar su significación clínica y analizar los factores predictivos y pronósticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos estudiado de forma prospectiva los pacientes diagnosticados de infección nosocomial por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, ingresados en la Residencia General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, entre Octubre de 2016 y Abril de 2017. Todos los casos han sido evaluados por el mismo consultor clínico de infecciones en colaboración directa con Microbiología. Se han analizado de acuerdo con un protocolo preestablecido que incluía variables clínico-epidemiológicas y microbiológicas, junto con un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y con un control a los 30 días. Por cada caso de infección por cepas resistentes se eligió un control de infección por cepas sin resistencia a carbapenémico (PASC). Se trata por tanto de un estudio casos-contrroles no emparejados.

Tipo de Hospital. El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca está dotado de 873 camas, de las cuales 600 corresponden a la Residencia General; atiende a una población aproximada de 426.661 personas, siendo hospital de referencia para toda la Región de Murcia en diversas especialidades médico-quirúrgicas, tales como Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Trasplante (médula ósea y órgano sólido). Durante el periodo del estudio ingresaron en la Residencia General del hospital 13.662 pacientes.

Estudio del paciente. Se registraron todos los antecedentes epidemiológicos significativos que acontecieron en las seis semanas previas al episodio de la infección, los procedimientos invasivos y manipulaciones a los que se había sometido el paciente, la cirugía previa, la estancia previa en UCI o en Unidad de Reanimación, los ingresos hospitalarios previos y el uso previo de antibióticos. Clasificamos a los pacientes según pronóstico de su enfermedad en base, siguiendo los criterios de McCabe y Jackson [8] y el índice de comorbilidad de Charlson [9]. Para la gravedad clínica inicial se usaron los criterios de Winston [10] y el índice de Pitt [11]. La toma de antibióticos previos se definió como su administración en las seis semanas anteriores al episodio infeccioso. No se valoró el reingreso de los pacientes, que fueron seguidos solo hasta el alta o fallecimiento.

Estudio de la infección. En todos los pacientes se realizaron 2 hemocultivos y cultivos según topografía de la infección. De igual forma se realizaron estudios de laboratorio que incluyeron hemograma, bioquímica, pH venoso, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), así como estudios radiológicos según indicación clínica. Los valores de estas pruebas complementarias de laboratorio se registraron en el momento del inicio del tratamiento antibiótico y durante su evolución de forma periódica cada semana. En cuanto a la clasificación atendiendo al foco de origen de las mismas, se siguen los criterios de Atlanta (CDC) [12]. En todos los pacientes se tomaron muestras para cultivo microbiológico de control semanal, según foco y tipo de infección.

Estudio microbiológico. Se estudiaron 32 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos procedentes de diferentes pacientes ingresados en diferentes plantas del centro en el periodo de tiempo previamente indicado. De forma paralela se seleccionaron al azar 32 cepas no resistentes a carbapenémicos. Las muestras se procesaron siguiendo los protocolos habituales del Servicio de Microbiología y la identificación de la especie se realizó mediante pruebas fenotípicas y el sistema automatizado Vitek 2, con la tarjeta GN.

Estudio de la sensibilidad antibiótica. Los antibiogramas tradicionales se realizaron a partir de colonias aisladas al día siguiente en el sistema Vitek-2 (Bio-Merieux®) según normas del fabricante, emitiéndose el informe correspondiente 48 a 96 horas desde el momento de la extracción. Las lecturas de las CMI se realizaron de acuerdo con los criterios del CLSI, correspondientes a los siguientes agentes antipseudomónicos: imipenem, ceftazidima, cefepime, aztreonam, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam. En ausencia de puntos de corte del CLSI para ceftolozano/tazobactam, fueron aplicados los señalados por la FDA. La interpretación de los resultados se realizó por el sistema experto del instrumento siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* [13]. Cada una de las cepas analizadas se clasificaron como multirresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR) siguiendo los criterios de resistencia propuestos por Magiorakos et al [14]. MDR se define como la resistencia adquirida al menos a un agente en 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo fueron sensibles a uno o 2 antimicrobianos/familias se consideraron

con resistencia extrema, y las que fueron resistentes a todos los antimicrobianos testados se consideraron panresistentes. Se consideraron como casos las cepas de *P. aeruginosa* MDR o XDR con resistencia a carbapenémicos (PAMDR/XDR-C).

Detección fenotípica de carbapenemasas mediante Etest® MBL. La detección fenotípica de carbapenemasas se realizó utilizando tiras de Etest® MBL (AB Biodisk, Solna, Sweden) que contiene imipenem (IMP) más IMP-EDTA. Se inoculó una suspensión de la cepa a estudio en solución salina con una turbidez equivalente a un 0,5 de la escala de McFarland en MH2 y MHE. Se aplicó la tira de Etest® MBL sobre el agar. Se incubaron las placas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 16-20 horas y se leyeron los valores de CMI de IMP e IMP-EDTA. La reducción de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del IMP en tres veces o más en presencia del EDTA con respecto a imipenem solo se consideró indicativo de la presencia de metalo- β -lactamasas (MBLs) [15].

Detección genotípica. Se realizó la detección de MBLs mediante PCR a tiempo real con la técnica Xpert® Carba-R (GeneXpert, Cepheid). Esta técnica de diagnóstico cualitativo permite la detección y la diferenciación rápida de las secuencias de los genes que codifican las carbapenemasas: KPC, NDM, VIM, IMP-1 y OXA-48.

Estudios de los factores predictivos asociados a PAMDR/XDR-C. Se realizó un estudio casos-contróles no apareados en el que los casos eran los 32 enfermos con aislamiento de cepas PAMDR/XDR-C y los controles enfermos con infección del mismo foco y en la misma área de hospitalización pero con aislamiento de cepas sensibles a todos los antipseudomónicos, en proporción de 1:1.

Factores pronósticos asociados a mortalidad. De igual forma hemos analizado conjuntamente, ambos grupos de pacientes, evaluando los factores asociados a la mortalidad atribuible. Se consideró *exitus vitae* atribuible cuando el paciente fallecía durante la fase activa de la infección y no atribuible cuando lo hacía por una causa distinta de la infección. El seguimiento se hizo hasta 30 días post-alta.

Análisis estadístico. Para el análisis de factores predictivos de resistencia a carbapenémicos hemos realizado un estudio de casos-contróles, con un análisis bivariado y multivariado de factores de riesgo asociados a resistencia a carbapenémicos. Para el estudio de factores pronósticos hemos realizado un estudio bivariado en el que la variable dependiente era fallecimiento; para el análisis multivariado se ha realizado una regresión logística en la que se valoraban las variables significativas en el análisis bivariado y aquellas que no siéndolo se consideraron clínicamente relevantes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio la incidencia de cepas de PAMDR/XDR-C fue de 2,3 por 1000 ingresos. Las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y evolutivas de ambas series de pacientes con infecciones por PAMDR/XDR-C y PASC, están reseñadas en la tabla 1, destacando que los pacientes con cepas más resistentes asociaban mayor comorbili-

dad, y también una mayor frecuencia de administración previa de antimicrobianos, instrumentalización y procedimientos quirúrgicos.

Como factores predictivos asociados de forma independiente con PAMDR/XDR-C, encontramos: estancia previa en UCI/Reanimación (OR 14,015; IC95% 2,105-93,297), aparición tras > 20 días de estancia (OR 29,826; IC95% 4,783-185,997) y leucocitosis >12.000 (OR 10,190; IC95% 1,842-56,369). Como factores pronósticos asociados a mortalidad, en el estudio bivalente analizamos todos los factores de gravedad clínica, pero ninguno resultó significativo en el análisis multivariado; tampoco encontramos diferencias en la mortalidad entre el grupo PAMDR/XDR-C (25%) y el grupo PASC (21,8%) (tabla 2).

De los 32 aislados de PAMDR/XDR-C, 22 fueron consideradas como MDR y 10 como XRD, según la clasificación de Magiorakos. Diez aislamientos clínicos fueron productores de MBLs y todas fueron caracterizadas mediante técnicas genotípicas como tipo VIM. Los porcentajes de resistencia al resto de antibióticos antipseudomónicos fueron los siguientes: piperacilina/tazobactam, 90,6%; ceftazidima, 71,9%; cefepime, 68,7%; aztreonam, 84,4%; gentamicina, 81,2%; tobramicina, 78,1%; amikacina 34,4%; y ciprofloxacino, 84,4%. Ninguno de los aislamientos fue resistente a colistina. Las 32 cepas de *P. aeruginosa* del grupo control fueron sensibles a todos los fármacos antipseudomónicos testados.

DISCUSIÓN

La incidencia de PAMDR/XDR-C es de 2,3 casos por cada 1.000 pacientes hospitalizados, encontrando que la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,015), estancia hospitalaria > 20 días (OR 29,896) y leucocitosis >12.000 (OR 10,190), son los factores predictivos asociados de forma independiente con infección por PAMDR/XDR-C. Estos resultados son semejantes a los reseñados en otro estudio retrospectivo pero con una mayor casuística [16]. Así, podemos observar que la estancia previa en UCI es un factor casi determinante. En nuestro hospital la estancia previa en Reanimación tiene una influencia similar, ya que los pacientes son todos quirúrgicos, de alta gravedad y lógicamente precisan de estar ingresados más tiempo en esta unidad. Este hallazgo de valor universal, traduce la necesidad de realizar estudios periódicos de la ecología de estas áreas con paciente de críticos y de alto riesgo, así como de la flora ambiental y de colonización de los pacientes en estas áreas de UCI y Reanimación. En este sentido la optimización de las medidas de prevención de infecciones nosocomiales en estas áreas, debe ser un objetivo prioritario, ya que en estudios anteriores, encontramos que el mayor y mejor cumplimiento del lavado de manos, se asociaba de forma independiente con una disminución del desarrollo de infecciones nosocomiales en UCI de un hospital universitario [17].

La estancia larga hospitalaria, en un meta análisis reciente [5] también figura como un factor importante, si bien, en nuestro estudio es el factor de mayor impacto en su sospecha diagnóstica (OR= 29,896). Además el criterio de larga estancia

Tabla 1 Características demográficas, clínico-epidemiológicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS	PAMDR/XDR-C (N=32)	PASC (N=32)	p
Edad media (años)	66,53	56,22	ns
Sexo			
Hombres	26	26	ns
Mujeres	6	6	
Día medio de aparición	33,77	8,75	<0,0001
Servicios quirúrgicos	19	16	ns
Enfermedad de base			
Diabetes mellitus	10	12	
Hipertensión	17	11	
Neoplasia	17	14	ns
IRC	9	3	
Trasplante renal	5	0	
Uropatía obstructiva	5	2	
McCabe			
I+II	28	25	ns
III	4	7	
Charlson ≥ 3	23	13	<0,01
Estancia previa UCI/Reanimación	23	10	<0,0001
Cirugía previa	24	17	<0,03
Manipulaciones	29	22	<0,03
Uso previo de antibióticos	32	22	<0,01
Gravedad clínica inicial			
Winston 1+2	23	10	<0,006
Winston 3	9	22	
Índice de Pitt ≥ 3	7	4	ns
Focos de Infección			
Respiratorio	11	11	
Urinario	7	7	
Heridas quirúrgicas-abscesos	7	8	
Catéter Venoso Central	2	1	
Bacteriemia Primaria	5	5	
Con Sepsis	12	13	
Con shock séptico	4	3	ns
Tipo de muestras			
Respiratorias	11	11	
Orina	7	7	ns
Heridas-abscesos	7	8	
Punta CVC	2	1	
Hemocultivos	5	5	
Aislamiento polimicrobiano	13	12	ns
Evolución			
Curación	23	20	
Fracaso terapéutico	9	12	
Exitus vitae	8	7	ns

Tabla 1 Características demográficas, clínico-epidemiológicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes. (cont.)

CARACTERÍSTICAS	PAMDR/XDR-C (N=32)	PASC (N=32)	p
Relacionado	6	3	
No relacionado	2	4	
Recidiva	1	5	
Tratamiento			
Adecuado	26	22	
No adecuado-no tratamiento	6	10	ns
Antibiótico usado			
Colistina	16	0	
Cefepima-ceftazidima	8	5	
Ceftolozano	2	0	
Piperacilina-tazobactam	0	7	
Ciprofloxacino	0	6	
Meropenem	0	4	
Duración del tratamiento			
<10 días	10	14	ns
10-15 días	22	18	
Estancia hospitalaria media	55,59	22,31	<0,001
Leucocitos media	14.267	10.769	0,014
PCR media	11,57	7,8	ns
PCT media	1,7	0,3	ns

no está bien definido en el meta análisis, dado que se trata de diferentes hospitales y grupos de estudio y pacientes. Nuestro criterio estadísticamente asociado de forma independiente era una estancia media superior a 20 días, lo cual tiene gran repercusión tanto en factor positivo o negativo de sospecha diagnóstica y por ende de repercusión terapéutica, dada su enorme dificultad. En estudios anteriores [3,4] y actualmente, PASC de adquisición nosocomial, se observa en estancias < 20 días, lo cual permite facilitar su diferencia diagnóstica con *P. aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémico.

En relación con el uso previo de antibióticos, en nuestra experiencia encontramos que el uso previo de fluoroquinolonas y piperacilina/tazobactam, se asociaron con su desarrollo. De igual forma también fue observado por Peña et al [18] y Kuan-Yin Lin et al [16] en relación con el uso previo de fluoroquinolonas, en probable relación con facilitación de diversos mecanismos de resistencia como es conocido que sucede en *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico. Sin embargo, Voor et al [7], estudiaron 1.662 artículos, 53 que incluían una revisión sistemática y 38 estudios aleatorizados, evaluando el uso previo de antibióticos, incluidos fluoroquinolonas, vancomicina y otros agentes, siendo especialmente el uso previo de un carbapenémico de amplio espectro el factor que se asoció a la presencia de resistencias (OR: 7,09). No obstante, cuando se realizaba un meta-análisis acumulativo, el consumo de carbapenémico se mostró muy estable y en ese periodo, el principal factor observado fue la presencia de cuerpos extraños-implantes (prótesis, DAI, MCP etc). Por todo ello se estimaba

Tabla 2 Factores pronóstico asociados a mortalidad. Estudio bivalente

Variables	Exitus vitae	Curación	p
MacCabe			
I	8	3	<0,007
II	11	31	
III	2	9	
Winston			
I-II	14	18	<0,006
III	7	24	
Pitt			
<3	11	42	<0,0006
>3	10	1	
Shock			
Si	7	0	<0,0003
No	14	43	
PAMDR/XDR-C			
Si	8	23	ns
No	7	20	

la importancia que tenía el desescalamiento precoz del tratamiento antibiótico empírico con un carbapenémico de amplio espectro, así como un mejor uso y cuidado de estos implantes médicos. En nuestro análisis no encontramos esta influencia significativa del uso previo de un carbapenémico, pudiendo explicarse estas diferencias, por los diferentes tipos de estudio, el nuestro prospectivo, (no pacientes de UCI y periodo de tiempo limitado a 6 meses), hospitales de distintas características, pacientes, tipos de infección y especialmente por los cambios en los patrones de uso de antibióticos empíricos en cada hospital.

Así en nuestro centro, el antibiótico de mayor consumo era piperacilina/tazobactam, que encontramos asociada a su mayor frecuencia de PAMDR/XDR-C en estudio comparativo prospectivo frente a otro grupo semejante de infecciones graves por *P. aeruginosa* sensible a un carbapenémico. Estos resultados posiblemente están relacionados con el gran número de mecanismos de resistencia que tienen estos microorganismos, su complejidad, polimorfismo con alto porcentaje de integrones, que son diferentes en cada hospital o país [19]. En estos casos el uso previo del grupo de antibióticos más utilizados, pueden favorecer la alta prevalencia de mutaciones que tiene *P. aeruginosa* con una mayor frecuencia de desarrollar resistencias frente a β -lactámicos y fluoroquinolonas. Por el contrario, Sole et al [20], han podido observar en paciente ingresados en UCI entre 2006-2008 en el hospital Clínico de Barcelona, que en los casos con infecciones por *P. aeruginosa* multiresistentes, el uso previo de meropenem se asoció de forma significativa con cepas que tenían un incremento 4 ve-

ces mayor de CMI frente a meropenem, pudiendo encontrarse que en esos casos los principales mecanismos de resistencia era las alteraciones de las porinas, pérdida de OprD (56%) y sobreexpresión MexB (44%). El uso previo de ceftazidima se asoció con un incremento 4 veces mayor de CMI de *P. aeruginosa* frente a dicho agente, así como frente a piperacilina + tazobactam. Sin embargo, el uso previo de piperacilina/tazobactam no se encontró asociado con un incremento 4 veces mayor de la CMI frente a ceftazidima. El mecanismo de resistencia en los casos de uso previo de ceftazidima es por eflujo, sobreexpresión MexB, pero no tiene asociación con la hiperproducción de AmpC. No se encontró relación entre el uso previo de piperacilina/tazobactam y la adquisición de sobreexpresión de MexB o aumento de la producción de AmpC. Esto último puede deberse a la limitada actividad de tazobactam frente a esta clase de β -lactamasas y la gran actividad de la combinación de piperacilina con tazobactam en deprimir a las mutantes. El bajo potencial de esta combinación, frente al alto de las cefalosporinas, de seleccionar AmpC, se ha demostrado en pacientes con bacteriemia por *Enterobacter* spp., pero no ha sido notificado en los pacientes con *P. aeruginosa*. Los casos con cepas que han desarrollado hiperexpresión de MexB, también habían recibido previamente meropenem, de ahí la gran dificultad que tenemos para valorar el impacto clínico de cada antimicrobiano. Estos datos ponen de manifiesto, que la pérdida de OprD y las mutaciones QRDR, son los principales mecanismos relacionados con el uso previo de un carbapenémico de amplio espectro y fluoroquinolonas. En nuestro hospital, a diferencia de los que sucede en Barcelona, no podemos utilizar como tratamiento empírico de estas infecciones la combinación de piperacilina/tazobactam junto con amikacina, sugerida por estos autores, dado que el mayor consumo de piperacilina/tazobactam probablemente induce una mayor elevación de las CMI frente a dicho agente, teniéndose que valorar en cada centro, los protocolos de tratamiento empírico, según epidemiología, factores predictivos y patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* globalmente y según las áreas. Por último en relación con cefepime, su resistencia es por mecanismo de eflujo, sobreexpresión de MexB y MexY, mostrando en el estudio reseñado un descenso de su actividad (67%), semejante a lo encontrado en nuestra experiencia.

P. aeruginosa resistente a un carbapenémico representa un reto para los clínicos de infecciosas, ya que se ha producido una diseminación por todo el mundo, con diferencias geográficas. Así un estudio europeo de 2009 [21], muestra una incidencia del 25,6%, mientras que en otro español del 2012 [22], es del 16,4%, encontrando multiresistencia en el 10,8%. Los mecanismos intrínsecos son los más frecuentes de PAMDR/XDR-C en Europa, encontrando las alteraciones de las porinas como la pérdida de OprD en 94,9% de PAMDR/XDR-C, seguido de AmpC (44,4%) y los mecanismos de eflujo MexAB-OprM en el 20,1%. Cuando se trata de PASC, es más prevalente el mecanismo de eflujo MexAB-OprM y en menor grado OprD. Sin embargo, el problema fundamental radica en la producción de MBLs, que en el estudio europeo llegan al 20% (106/529), siendo el VIM-2 su principal gen, constatando un incremento

entre los años 2009(13,4%) al 2011(30,6%). En España aunque el problema se considera de menor relevancia, en algunas regiones como Logroño y Zaragoza, entre los años 2008-2010, se han detectado MBLs, 49% (43/ 89 cepas), con una elevada tasa de clase I de integrones (75%), que puede explicar su mayor tendencia a la diseminación y dificultar su control. Sin embargo, en una publicación más reciente, en Logroño no se han detectado aislamientos de MBLs [19]. En nuestra cohorte solo hemos encontrado 10 casos de 32 con producción de MBLs tipo VIM, en los cuales todos los β -lactámicos incluidos ceftolozano, eran resistentes. Todos los aislados eran sensibles a colistina y amikacina, pero en los focos pulmonares no pueden darse como único agente terapéutico, ya que en un estudio histórico [3], encontramos que todos los pacientes con bacteriemias por *P. aeruginosa* de foco pulmonar tratados con aminoglucósidos como único agente activo, eran exitus, lo cual traduce la enorme necesidad como indicaba el Dr. Gerard Bodey (comentario personal) de encontrar el agente β -lactámico de mayor actividad antipseudomonas en cada hospital para obtener los mejores resultados, especialmente cuando se utilizan en combinación con aminoglucósidos, de acuerdo con nuestra experiencia anterior en bacteriemias por *P. aeruginosa* [4].

Estos datos ponen de manifiesto su gran variabilidad, que también abarca a las diferencias de sensibilidad en cada área y además, los diferentes criterios acordados sobre el punto de corte para cada familia de antibióticos, lo que implica un gran problema ya que se han descrito discordancias, especialmente con algunos agentes β -lactámicos, como aztreonam, lo cual dificulta su mejor valoración microbiológica. Todo ello, supone una influencia del 25% en los cambios del tratamiento antibiótico, lo cual es de gran repercusión en la evolución del proceso infeccioso grave por PAMDR/XDR-C especialmente en los pacientes inmunodeprimidos [6].

En cuanto a la mortalidad, no encontramos en nuestra serie diferencias significativas entre PAMDR/XDR-C (25%) y PASC (21,8%), asociado estadísticamente de forma independiente con McCabe I, Pitt 0>3, no influyendo el tipo de tratamiento antibiótico utilizado. Por el contrario, Nathwani et al [7], en un meta análisis retrospectivo, encuentran que de 23 estudios analizados, 7.881 tenían infecciones por PASC, 1.653 con PA resistente a un solo agente, 559 PAMDR/XDR-C y 387 sin infecciones por *P. aeruginosa*. La mortalidad en PAMDR/XDR-C fue del 34% frente al 22% en la cohorte sensible. Si bien, cuando se ajusta el metaanálisis de siete estudios, no se encuentra diferencias significativas de mayor mortalidad en PAMDR/XDR-C comparado con PASC. Las limitaciones son el tipo de estudio retrospectivo, heterogeneidad de los pacientes e infecciones en cada hospital y las definiciones de PAMDR/XDR-C, precisando de una cohorte homogénea y prospectiva como sucede en nuestra limitada experiencia. Por otra parte, Jeong et al [23], encuentran la producción de biofilm de estas infecciones graves como factor predictivo de mortalidad junto la gravedad de la enfermedad de base, como hemos observado en nuestro análisis, junto con la alta gravedad clínica inicial. De igual forma, Buehrle et al [24], en un estudio de 37 pacientes con bacteriemias por PAMDR/XDR-C, encuentran la alta gra-

vedad clínica inicial (Pitt => 3), junto con el tratamiento antibiótico adecuado tardío, como factores predictivos de mortalidad y fallo microbiológico. Micek et al [25], en un estudio retrospectivo multicéntrico de 740 pacientes con neumonías nosocomiales por *P. aeruginosa*, 226(30,5%) son PAMDR/XDR-C, encontrando que la MDR-C, junto con fallo cardíaco, edad avanzada, ventilación mecánica y bacteriemia eran factores independientes asociados a mayor mortalidad, lo cual puede estar justificado al tratarse de pacientes ingresados en su gran mayoría en UCI, que agrava su pronóstico. Sin embargo y como expresión de la gran heterogeneidad que tienen estas infecciones, Troyano et al [26], en un estudio de 401 paciente con EPOC, 54 (13%) tenían cultivos de esputo positivos para *P. aeruginosa*, encontrando que los pacientes que tenían PASC evolucionaban a los 30 y 90 días con mayor frecuencia al exitus que PAMDR/XDR-C (OR=13,53 OR=7,09). Estas diferencias pueden ser multifactoriales y de todos los factores, la alta virulencia de *P. aeruginosa* favorece la producción de infecciones graves agudas que se asocian con mayor mortalidad, especialmente en estos pacientes con EPOC y bronquiectasias.

En relación con el tratamiento antibiótico utilizado en nuestro hospital, como en otras series [5,16,18] era colistina el más utilizado, siendo de buena eficacia en focos urinarios y partes blandas y limitada o mala en foco abdominal y pulmonar. En dos casos de foco pulmonar utilizamos ceftolozano 1g/8h en combinación con colistina en nebulizaciones (1 millón cada 8 horas), obteniendo su erradicación, si bien en un paciente con neoplasia diseminada se produjo recidiva clínica, y el fallecimiento posterior con cultivos seriados de aspirado bronquial negativos. Estos resultados preliminares son semejantes a los obtenidos en una muy reciente publicación de casos con tratamiento de rescate en infecciones pulmonares graves [27]. Ceftolozano es una cefalosporina moderna de cuarta generación con elevada actividad frente a *P. aeruginosa*, incluidas las cepas resistentes a imipenem, así como frente a resistencia asociada a alteraciones de las porinas o mecanismos de eflujo, pero no es activa frente a MBLs tipo B. Ofrece altas concentraciones plasmáticas y tisulares con una vida media de 2,6 h que permite su utilización cada 8 horas [28].

En resumen, podemos señalar, que las infecciones graves por PAMDR/XDR-C son aún poco frecuentes en nuestro medio, presentando variaciones clínico-epidemiológicas y cambios de sensibilidad, según las áreas geográficas, tipo de hospital y patrones de uso de tratamiento antibiótico empírico. El conocimiento de los factores predictivos y pronóstico es de la mayor importancia en el enfoque clínico de los pacientes con infecciones nosocomiales multiresistentes, teniendo en cuenta el antecedente de colonización o infección previa por dicho microorganismo multiresistente, ya que es de gran impacto en la clínica al ser factor predictivo condicionante de tratamiento empírico inadecuado de forma estadísticamente significativa [29]. Se precisan de controles periódicos de las infecciones nosocomiales multiresistentes y sus sensibilidades para realizar una selección pormenorizada de los nuevos agentes y así evitar el aumento de sus resistencias.

Como corolario final, podemos decir que el paciente falle-

ce con mayor frecuencia, fuera del periodo activo de la infección, con el microorganismo, pero solamente en un porcentaje bajo de casos la infección multiresistente mata al paciente. El mal pronóstico de la enfermedad de base y la situación de alta gravedad clínica inicial, siguen siendo los principales factores pronóstico de las infecciones 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 intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaqué J, Otal JJ y grupo de trabajo EPINE. . Evolución 1990-2016 y Resumen de 2016. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
2. Bodey GP, Jadeja L, Elting L *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629. PMID: 3927867
3. Gómez J, Casas I, Ruiz J, Campillo V, Moldenauew F, Palazon D, Montoya J. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital general. Enf Inf Microbiol Clin 1988; 6: 460-463.
4. Gómez J, Alcantara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz Gómez J, Guerra B, Herreo JA, Canteras M, Valdes M. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: análisis de los factores pronóstico. Estudio prospectivo 1992-1998. Rev Clin Esp 2004; 204: 452-456. PMID: 15388018
5. Voor "in t holt" AF, Severin JE, Lessafre EMEH, Vos MC. A Systematic Review and Meta-Analysis show thgat carbapenem use and Medicasl Devices Are the Leading Risk Factors for *Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Ag Chemother 2014; 58: 2626-2637. PMID:24550343
6. Juan C, Conejo MC, Tormo N, Gimeno C, Pascual A, Oliver A. Challenges for accurate susceptibility testing, detection and interpretation o b-lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: results from a Spanish multicentre study. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 619-630. PMID:23143898
7. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital- acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2014; 3: 32-46. PMID:25371812
8. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
9. Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of clasifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-383. PMID:3558716
10. Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serios bacterial infections. Am J Med 1980; 69: 255-261. PMID:6447455
11. Peterson DL, KoWCh, Gottbert AV, Mohopatra S, Casellas JM, Goo-senss H, et.al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended spectrum b-lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004; 140: 26-32. PMID:14706969
12. Garnes JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40. PMID:2841893
13. Clinical and Laboratory Standart Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty- third international supplement. Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI 2015.
14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012, 18:268-81. PMID:21793988
15. Oviaño M, Sparbier K, Barba MªJ, Kostrzewa, Bou G. Univerdsal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation time- of- flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 655-660. PMID:27836381
16. Yin-Lin K, Lauderdale TL, Tay Wang J, Chwen Chang S. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. J Microbiol Immunol Infect 2016; 49: 52-59. PMID:24662016
17. García-Vázquez E, Murcia-Payá J, M. Canteras, J. Gómez. Influence of a hygiene promotion programme on infection control in an intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 894-900. PMID:21040160
18. Peña C, Suarez C, Tubau F, Dominguez A, Sora M, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*: factor influencing mulydrug-resistant adquisition in non-critically patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 519-522. PMID:18949495
19. Estepa V, Rojo-Bezarez B, Azcona-Gutierrez JM, Olarte I, Torres C, Saenz Y. Characterisation of carbapenem-resistance mechanisms in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a Spanish hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017; 35: 141-147. PMID:26869071
20. Sole M, Fabregas A, Cobos-Trigueros N, Zamorano L, Ferrer-Navarro L, Balleste-Delpierre CI, Reustle A, Castro P, Nicolas JM, Oliver A, Martinez JA, Vila J. In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolates from patients admitted to an intensive care unit: mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. J Antimicrob Chemother 2015;70:3004-3013. PMID:26260130
21. Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN Epidemiology and carbapenem resistant mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collectyed during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. J Antimi-

- croB Chemother 2014; 69: 1804- 1814. PMID:24603963
22. Rojo-Bezares B, Estepa V, Cebollado R, De toro M, Somalo S, Seral Cr, Castillo FJ, Torres C, Saenz Y. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* strain from a Spanish hospital: Characterization of metallo-beta-lactamases, pporin OprD and integron. IntJ Med Microbiol 2014; 304: 405-414. PMID:24594145
 23. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 80: 130-135. PMID:25112900
 24. Buehrle DJ, Shields RK, Clarke LLG, Potosky BA, Clancy CJ, Nguyen MH. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and microbiology treatment failure. Antimicrob Ag Chemother 2017; 61: pii: 1 e01243-16. PMID:27821456
 25. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chem C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. An International multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. Critical Care 2015; 19:219-226. PMID:25944081
 26. Rodrigo-Troyano AR, Suarez-Cuartin G, Peiro M, Barril S, Castillo D, Sanchez-Reus F, Plaza V, Restrepo MI, Chalmers JD, Sibila O. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcome in hospitalized exacerbations of COPD. Respirology 2016; 21: 1235-1242. PMID:27325555
 27. Caston JJ, De la Torre A, Ruiz-Camps I, Sorli ML, Torres V, Torre Cisneros J. Salvage therapy with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Ag Chemother 2017; 61: pii: e02136-16. PMID:27956431
 28. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Canton R, the CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 502-510. PMID:26315199
 29. Picot-Guéraud R, Batailler P, Caspar Y, Hennebique A, Mallaret MR. Bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria in a French university hospital center: 3 years collection. Am J Infect Control 2015; 43: 960-964. PMID:26082260

Original

Susana García-De Cruz¹
Carmen Aldea-Mansilla¹
Ángel Campos-Bueno¹
Valentín Del Villar-Sordo²

Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. 20 años en la provincia de Soria. Rendimiento y oportunidades básicas de mejora

¹Laboratorio de Microbiología. Complejo Asistencial de Soria.

²Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Soria.

Article history

Received: 23 November 2017; Revision Requested: 08 January 2018; Revision Received: 10 January 2018; Accepted: 02 February 2018

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue conocer los datos relativos al diagnóstico microbiológico de la tuberculosis en la provincia de Soria, así como analizar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas utilizadas y la utilización del laboratorio de microbiología en lo que concierne a la tuberculosis.

Métodos. Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con tuberculosis de cualquier localización que tuviesen su residencia en la provincia de Soria. El periodo de estudio abarcó los casos diagnosticados entre 1994 y 2013 realizando seguimiento durante 24 meses tras el inicio del tratamiento.

Resultados. Se detectaron 337 pacientes durante el periodo estudiado. En más del 3% de los pacientes no se envió ninguna muestra al laboratorio de microbiología, porcentaje que ascendió al 23% en tuberculosis osteoarticulares y 33% en tuberculosis linfáticas. Se obtuvo confirmación microbiológica en el 80% y la baciloscopia fue positiva en el 32%. Las muestras se sembraron en medios sólidos y líquidos; el 10% de las cepas sólo se aislaron en un tipo de medio. El porcentaje de cepas resistentes a isoniazida fue de 2,9%, se detectó una cepa multirresistente (0,3%) y una cepa con resistencia únicamente a rifampicina (0,3%). De todos los pacientes bacilíferos con seguimiento, no se envió ninguna muestra para estudiar la negativización en el 36%.

Conclusión. Destaca la necesidad de mantener el cultivo combinado en medios líquidos y sólidos. Es necesario potenciar el uso del laboratorio de microbiología, enviando todas las posibles muestras diagnósticas y realizando controles bacteriológicos de seguimiento para objetivar la curación.

Palabras clave: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico, microbiología, baciloscopia, resistencia.

Microbiological diagnosis of tuberculosis. 20 years in the province of Soria. Performance and basic opportunities of improvement

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study was to describe the bacteriological diagnosis of the tuberculosis in the province of Soria (Spain), as well as to analyse the techniques diagnostic performance and the use of the microbiology laboratory regarding tuberculosis.

Methods. An observational, descriptive and retrospective study was designed, including all patients with tuberculosis of any location that had their residence in the province of Soria. The period of study included patients diagnosed between 1994 and 2013 and a 24 months follow-up after the beginning of treatment was realized.

Results. A total of 337 patients were detected during the studied period. No sample was sent to the microbiology laboratory in more than 3% of the patients (23% in skeletal tuberculosis and 33% in lymphatic tuberculosis). Bacteriological confirmation was obtained in 80% and 32% were smear-positive. Specimens were culture on solid and in liquid media; 10% of the strains were only isolated in one type of media. There were 2.9% isoniazid-resistant strains, 0.3% multi-drug resistant strains, and 0.3% rifampicin-resistant strains. A total of 36% of smear-positive pulmonary tuberculosis patients had no specimens sent for a follow-up study.

Conclusion. It is essential to combine the use of a liquid and a solid medium. Physicians should be encouraged to submit specimens for mycobacteriological diagnostic and follow-up.

Key words: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosis, microbiology, smear microscopy, drug-resistance

Correspondencia:
Susana García-De Cruz
Laboratorio de Microbiología. Complejo Asistencial de Soria.
Calle Santa Bárbara s/n. 42005 Soria
Tfno: 975 23 43 00
E-mail: sgarciade@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es la primera causa mundial de mortalidad en adultos producida por un agente infeccioso [1]. A nivel mundial, se estima que en 2015 hubo 10,4 millones de casos nuevos de tuberculosis, de los cuales en 480.000 se aislaron cepas multirresistentes (MDR) [1]. En la región europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estimó una incidencia de 323.000 casos siendo la región más afectada por la tuberculosis MDR. Dentro de esta región hay dos áreas claramente distintas, así en los países de fuera de la Unión Europea y Área Económica Europea (EU/EEA) el porcentaje de cepas MDR alcanzó el 21,6 %, sin embargo dentro de la EU/EEA el porcentaje de cepas MDR ha permanecido estable durante los últimos años con un 2,2%. En la EU/EEA la incidencia en 2015 fue de 65.000 casos (12,7 por 100.000 habitantes) y los casos confirmados microbiológicamente alcanzaron el 71,4% aunque con grandes diferencias entre países. En España las estimaciones para ese año son de 5.500 casos, aunque tan solo fueron notificados 4.191, de los cuales el 68% tenían confirmación microbiológica [2]. Los casos nuevos confirmados microbiológicamente presentaron en España un porcentaje de cepas MDR del 1,7% en 2014 sin una tendencia clara en los últimos años analizados [2].

El diagnóstico de confirmación de una tuberculosis se realiza por la detección del microorganismo en muestras del paciente. La baciloscopia es la forma más habitual de diagnóstico a nivel mundial, aunque el "gold standard" es el cultivo. Además, está aumentando el uso de técnicas *rápidas* de biología molecular [3]. En el 15-40% de los casos no puede establecerse una confirmación bacteriológica y el diagnóstico se basa en otros criterios [4-6]. Sin embargo, la confirmación microbiológica de la enfermedad es necesaria para obtener una identificación definitiva del bacilo y su antibiograma, de lo contrario se deberán utilizar tratamientos empíricos que se ven dificultados por el continuo aumento de resistencias a los fármacos antituberculosos. Las formas de enfermedad debidas a cepas MDR son uno de los mayores obstáculos para el control efectivo de la tuberculosis [7].

El objetivo del estudio fue conocer los datos relativos al diagnóstico microbiológico de la tuberculosis en la provincia de Soria, así como analizar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas utilizadas y la utilización del laboratorio de microbiología por parte del resto de médicos en lo que concierne a la tuberculosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con tuberculosis de cualquier localización que tuviesen su residencia, en el momento del diagnóstico, en la provincia de Soria, independientemente del tiempo que llevasen viviendo en ella. El periodo de estudio abarcó los casos diagnosticados de 1994 a 2013 y se realizó seguimiento durante 24 meses tras el inicio el tratamiento.

La detección de casos se realizó en tres registros: 1) la base de datos del laboratorio de microbiología del Complejo Asistencial de Soria, que centraliza el diagnóstico microbiológico de toda la provincia, 2) el registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias, incluyendo los códigos diagnósticos entre 010.00 y 018.96 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC), que codifican tuberculosis activa de cualquier localización y 3) las encuestas de enfermedades de declaración obligatoria del Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes detectados en estos tres registros y se consideró caso de tuberculosis aquel que cumplía los criterios de laboratorio y/o clínicos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) [8]. Se consultaron uno a uno todos los informes de muestras para estudio de micobacterias remitidas al laboratorio de microbiología de los pacientes incluidos en el estudio, tanto aquellas destinadas a realizar el diagnóstico como todas las correspondientes al seguimiento tras el inicio de tratamiento.

Diagnóstico microbiológico. En las solicitudes urgentes para estudio de micobacterias se realizó tinción de Ziehl-Neelsen directamente de la muestra que posteriormente se incluyó en el proceso habitual. Si la solicitud no era urgente las muestras se procesaron realizando decontaminación en las muestras no estériles, tinción de auramina y cultivo en medio de Löwenstein-Jensen y en Coletsos. Los cultivos se mantuvieron durante 8 semanas en estufa de 37°C con atmosfera normal durante los primeros años y a partir de diciembre de 1997 en estufa de CO₂. En abril de 1998 se incorporó un sistema de incubación automatizado en medio líquido, BacT ALERT clásico 240 de Organon, que se sustituyó en mayo de 2012 por el BacT ALERT 3D 240 de BioMerieux, ambos utilizan el medio líquido Middlebrook 7H9.

Las muestras se decontaminaron por 2 técnicas diferentes durante el periodo de estudio. Desde el año 1994 y hasta noviembre de 2003 se utilizó el método de Tacquet y Tison con lauril sulfato [9]. Dado que el tratamiento con lauril sulfato requiere la eliminación de los restos de este detergente para obtener mayor eficacia con medios líquidos, se añadió una modificación a la técnica, entre mayo de 1998 y noviembre de 2003, realizando 2 lavados adicionales con agua destilada del sedimento decontaminado de la muestra tras sembrar los medios sólidos. Posteriormente, la técnica del lauril sulfato fue sustituida por el método combinado de N-acetil cisteína con hidróxido de sodio (NaCl-NaOH) con el reactivo Mycoprep® de Becton Dickinson.

Las identificaciones definitivas de especie y estudios de antibiograma se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología.

Se estudió la rentabilidad diagnóstica de las muestras considerando cada tipo de muestra sólo 1 vez por paciente.

Se agruparon bajo la denominación "casos con hallazgos microbiológicos" los casos con "confirmación microbiológica" (al menos uno de los siguientes: 1) Aislamiento en cultivo de

un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, salvo la cepa vacunal, en una muestra clínica. 2) Detección de ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica junto con baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente) y los casos con "probable confirmación microbiológica" (uno de los siguientes: 1) Baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente. 2) Detección del ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica) según criterios de la RENAVE [8].

RESULTADOS

Se detectaron 337 pacientes durante el periodo estudiado. De ellos se obtuvo confirmación microbiológica en 270 pacientes (80,1%). El 0,6% (2/337) de los pacientes se clasificaron como caso con probable confirmación microbiológica, por presentar únicamente baciloscopia positiva en un caso y detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) en otro caso, sin aislamiento de la cepa en ninguno de ellos. Según la localización anatómica de la enfermedad se realizaron 359 diagnósticos ya que algunos pacientes presentaban enfermedad en dos localizaciones anatómicas distintas y el porcentaje de casos con hallazgos microbiológicos era bastante variable, siendo la enfermedad digestivo/peritoneal, la meníngea y la pericárdica las que presentaban menor porcentaje (tabla 1).

La baciloscopia fue positiva en 109 pacientes con tuberculosis de cualquier localización (32,3%). De acuerdo a la tinción en el esputo, 101 pacientes eran bacilíferos, lo que supone el 46,7% de los pacientes con tuberculosis pulmonar (92/197) y 30% de los pacientes con tuberculosis diseminada (9/30). En los pacientes coinfectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el 40% de los esputos con crecimiento del bacilo (8/20) presentaron baciloscopia positiva, frente al 58,4% de los no coinfectados (62/106).

El 95,4% de los casos (188/197) de tuberculosis pulmonar se confirmaron por cultivo en alguna de las muestras recibidas, identificándose las cepas como *M. tuberculosis* en 183 pacientes y *M. bovis* en 5 pacientes. Uno de los jugos gástricos presentó bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) característicos en la tinción, lo que se consideró diagnóstico a pesar de que posteriormente no crecieron los cultivos.

En los pacientes con tuberculosis pleural el líquido pleural demostró crecimiento del bacilo en el 32% (17/53) y la biopsia pleural en el 64% (9/14). Tan solo en una muestra (1,4 %), un líquido pleural, se visualizaron BAAR en la tinción. Todas las cepas se identificaron como *M. tuberculosis*.

Tabla 1

Casos de tuberculosis con hallazgos microbiológicos según la localización anatómica de la enfermedad.

Casos de tuberculosis con hallazgos microbiológicos*		
Pulmonar	189 de 197	(95,93%)
Pleural	24 de 56	(42,85%)
Sistema nervioso central	3 de 9	(33,33%)
Digestivo/peritoneal	1 de 5	(20%)
Osteoarticular	7 de 13	(53,84%)
Genitourinario	14 de 16	(87,5%)
Piel y partes blandas	5 de 5	(100%)
Linfática	11 de 24	(45,83%)
Pericárdica	1 de 4	(25%)
Diseminada	25 de 30	(83,33%)

*Aislamiento en cultivo y/o baciloscopia positiva y/o detección de ADN

Tabla 2

Resistencia según la región de procedencia.

	Antibiograma		
	% tuberculosis sensible a todos los fármacos 1ª línea	% tuberculosis resistente a isoniazida	% tuberculosis multirresistente
Nativos	98,62 - (215/218)	0,91 - (2/218)	0
R. Africana	71,42 - (5/7)	28,57 - (2/7)	14,28 - (1/7)
R. de las Américas	95,65 - (22/23)	4,34 - (1/23)	0
R. Mediterránea Oriental	100 - (5/5)	0	0
R. Europea	66,66 - (6/9)	33,33 - (3/9)	0
R. del Pacífico Occidental	100 - (1/1)	0	0
Desconocido	100 - (4/4)	0	0

De los 13 pacientes con tuberculosis osteoarticular se recibieron muestras de 10 de ellos y 7 se confirmaron por cultivo, identificando en 5 casos *M. tuberculosis* y en 2 *M. bovis*.

En todos los pacientes finalmente diagnosticados con tuberculosis de piel y partes blandas se cursó algún tipo de muestra que confirmó el diagnóstico por cultivo, aunque no se visualizaron BAAR en las baciloscopias. Cuatro de las cepas de esta localización se identificaron como *M. tuberculosis* y 1 *M. bovis*.

De los 24 casos con diagnóstico de tuberculosis linfática no se recibió ninguna muestra para estudio microbiológico en 8 (33,3%) y sólo en 11 pacientes (68,7%) se obtuvo confirmación microbiológica por cultivo (8 casos *M. tuberculosis* y 3 *M. bovis*).

De todos los pacientes con tuberculosis diseminada se

obtuvo la confirmación microbiológica en el 80 % de ellos (23 pacientes con *M. tuberculosis*, 1 con *M. bovis*). Además otro paciente se clasificó como caso con probable confirmación microbiológica y solo se pudo identificar la cepa como *M. tuberculosis complex* al haberse realizado el diagnóstico por detección de ADN en LCR, sin que crecieran posteriormente los cultivos.

Los medios de cultivo mostraron resultados discordantes en el 10% de las cepas (27/270). Así, 10 cepas crecieron en medio líquido, pero no en medio sólido y 17 cepas sólo crecieron en medios sólidos, pero los medios líquidos fueron negativos.

Se realizó antibiograma en 267 cepas obteniendo un porcentaje de resistencia del 2,99% a isoniazida, 0,74% rifampicina, 1,87% estreptomycin y 0% al etambutol. Entre ellas se identificó 1 cepa MDR, lo que supone un 0,3%. El porcentaje de cepas resistentes a isoniazida fue mayor en inmigrantes, 13,3% (6/45), que en nativos, 0,9% (2/218). También pertenecía a un paciente inmigrante la única cepa MDR. En la tabla 2 se detalla el perfil de sensibilidad de las cepas según la región de origen de los pacientes.

Siguiendo estrictamente la definición de curación [1], que precisa objetivar la negativización del cultivo en 1 muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa, tan sólo el 14,4% de los pacientes con confirmación microbiológica (39/270) lo cumplen. Este dato asciende al 16,5% si sólo consideramos aquellos pacientes con afectación pulmonar (35/211), en los que realizar muestras de seguimiento es más sencillo. Las premisas de ser un caso con afectación pulmonar confirmado microbiológicamente y haber completado el tratamiento en la provincia se cumplían en 143 pacientes, de ellos tan sólo en el 24,4% se habían realizado los controles adecuados para poder ser clasificados como curados o no según los criterios de la OMS. En otro 34,2% se había objetivado conversión bacteriológica en alguna muestra al principio del tratamiento, aunque no al final, pero en el 41,2% no se comprobó la negativización de la baciloscopia o del cultivo con ninguna muestra, a pesar de que el 50,8% de ellos (30/59) eran bacilíferos y, por lo tanto, más contagiosos. De todos los pacientes bacilíferos con seguimiento, no se envió ninguna muestra para estudiar la negativización en el 36,7% (29/79).

DISCUSIÓN

El 95,4% de las tuberculosis pulmonares presentaron confirmación microbiológica. Cifras tan elevadas se observaron también en la localización genitourinaria y en la de piel y partes blandas, donde el 87,5% y 100% respectivamente de los casos estaban confirmados, probablemente porque el diagnóstico e inicio de tratamiento en estas localizaciones no se hizo en ninguna ocasión solo con criterios clínicos. De hecho, la mayoría de los pacientes con tuberculosis genitourinaria o de piel y partes blandas llevaba meses de estudio hasta que finalmente creció el bacilo en algún cultivo.

Respecto a la rentabilidad diagnóstica de los estudios de tuberculosis de nuestro laboratorio los mejores resultados se obtuvieron en muestras de esputo y orina. Se ha estudiado la rentabilidad diagnóstica de acuerdo a estudios solicitados sólo en los pacientes con enfermedad tuberculosa incluidos en el estudio, por ello la biopsia endometrial o la de piel y partes blandas resultaron siempre diagnósticas, ya que fue precisamente este resultado el que condicionó el diagnóstico. Es de esperar, sin embargo, que su rentabilidad no sea tan buena, ya que la sensibilidad de la baciloscopia y el cultivo es baja en las localizaciones anatómicas extrapulmonares al ser formas paucibacilares [10]. Estudiar la rentabilidad de acuerdo a todas las veces que se realizó estudio de micobacterias sobre una determinada muestra tampoco aportaría datos más fiables, ya que muchas veces se rellena la petición sin que haya una sospecha consistente de enfermedad tuberculosa, por lo que probablemente el número de solicitudes respecto a los cultivos positivos resultaría muy sobredimensionado.

Lo más llamativo del análisis de las muestras procesadas es que varias de las extraídas con procedimientos invasivos no se enviaron al laboratorio de microbiología y sólo se enviaron a anatomía patológica. Esto sucedió en el 23% de las tuberculosis osteoarticulares (3/13) y en el 33,3% de las tuberculosis linfáticas (8/24), que finalmente basaron su diagnóstico en los hallazgos anatomopatológicos y realizaron tratamiento sin tener confirmación del microorganismo o realizar estudios de sensibilidad. Esta situación supone un gran perjuicio para el paciente por lo que consideramos necesario realizar charlas de concienciación para que, desde los quirófanos, no se tienda a introducir por rutina las piezas en formol y se envíen fragmentos de este tipo de muestras a ambos laboratorios. Aún así, el porcentaje de casos confirmados microbiológicamente en nuestra provincia supera ampliamente los datos nacionales [2], además debemos de tener en cuenta que los datos nacionales se refieren a casos notificados y precisamente no tener confirmación microbiológica conlleva más infranotificación [11], por lo que las discrepancias podrían ser mayores.

Las recomendaciones respecto a los medios de cultivo a utilizar incluyen el uso combinado de medios líquidos y medios sólidos [12], aunque no todos los laboratorios siguen estas recomendaciones. En nuestro estudio, de haber utilizado sólo medios líquidos, se habrían perdido 17 cepas (6,29%) aunque buena parte de esas pérdidas (13 cepas) pueden achacarse a la utilización, desde la introducción de los medios líquidos en el laboratorio en 1998, hasta noviembre de 2003, de un método de descontaminación no compatible con el medio líquido de cultivo [13]. De haber utilizado sólo medios sólidos, se habrían escapado el 3,7% de las cepas (10/270).

El criterio del laboratorio ha sido siempre realizar estudio de resistencias a todas las cepas aisladas, tal y como recomienda la OMS en todos los países con recursos elevados [14]. Sin embargo, en Castilla y León en más del 12% de las cepas aisladas no consta que se realizase antibiograma en 2013 [15]. Dentro de nuestro estudio tenemos 3 cepas que no fueron aisladas en nuestro laboratorio y de las que no se dispone de información acerca de si se realizó antibiograma

o no, ya que este dato no figuraba en la historia clínica. Esta situación, que ha resultado ser poco frecuente en Soria, puede que suponga un mayor porcentaje de casos en provincias más grandes, donde se realicen más estudios en mutuas o centros privados, con la consiguiente pérdida de información.

Uno de los datos más llamativos es el elevado porcentaje de pacientes en los que no se estudió la negativización de las tinciones y del cultivo a pesar de ser bacilíferos (36,7%) y acudir a las revisiones médicas. Habitualmente esta situación se produce cuando el paciente, una vez en tratamiento, deja de expectorar. Sin embargo, debería realizarse de todos modos una indicación de estudio de esputo y alentar a los clínicos y a los pacientes en este sentido.

Para concluir consideramos que es necesario potenciar el uso del laboratorio de microbiología, enviando todas las posibles muestras diagnósticas sobre todo aquellas obtenidas con técnicas invasivas y realizando, sistemáticamente, controles bacteriológicos de seguimiento para objetivar la curación.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Ginebra: WHO Press; 2016.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.
3. Alcaide F. Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35 (7): 399-402. PMID: 28683863.
4. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected patients. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 12 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
5. Taylor Z, Marks SM, Ríos Burrows NM, Weis SE, Stricof RL, Miller B. Causes and costs of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4 (10): 931-9. PMID: 11055760.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2013. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2014.
7. Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and anti-tuberculous drug. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 1: 34-40. PMID: 21420565.
8. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
9. Ortega A, March J. Manual de técnicas en micobacteriología. Madrid: Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias. Centro Nacional de Microbiología.
10. García JF. Formas extrapulmonares de la tuberculosis: situación en un nuevo siglo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (9): 537-9. PMID: 19100171.
11. Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, Muñoz A, Bermúdez P, Casas F et al. Working Group on Under-reporting of Tuberculosis in Spain. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015; 15 (1): 295. PMID: 26220420.
12. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (5): 297.e1-e20. PMID: 20435388.
13. Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P. Pretreatment of clinical specimens with sodium dodecyl (lauryl) sulfate is not suitable for the mycobacteria growth Indicator tube cultivation method. *J Clin Microbiol*. 1997; 35 (8): 2142-44. PMID: 9230399.
14. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CS, Moro ML, Drobniowski F, Hoffner SE et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. *Eur Respir J*. 2000; 16 (2): 364-71. PMID: 10968516.
15. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2013. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2014.

Original

Rafael Cantón^{1,2}
Elena Loza^{1,2}
Javier Aznar³
Rubén Barrón-Adúriz⁴
Jorge Calvo⁵
F. Javier Castillo⁶
Emilia Cercenado^{7,8}
Ramón Cisterna⁹
Fernando González-Romo¹⁰
José Luis López-Hontangas¹¹
Ana Isabel Suárez-Barrenechea^{2,12}
Fe Tubau^{6,13}
Brian Molloy¹⁴
Diego López-Mendoza¹⁴
and SMART-Spain Working Group*

Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015)

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

²Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Madrid, Spain.

³Servicio de Microbiología – Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC/Universidad de Sevilla, Spain.

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases e Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IDIS-BA), Mallorca, Spain.

⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain.

⁶Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. IIS Aragón, Spain.

⁷Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

⁸Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain

⁹Facultad de Medicina UPV/EHU, Bilbao, Spain.

¹⁰Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

¹¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

¹²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain.

¹³Servicio de Microbiología Hospital Universitario Bellvitge and Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

¹⁴Departamento Médico MSD España, Madrid, Spain.

Article history

Received: 24 January 2018; Revision Requested: 14 February 2018; Revision Received: 16 February 2018; Accepted: 16 February 2018

ABSTRACT

Introduction. The SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) surveillance study monitors antimicrobial susceptibility and extended spectrum β -lactamases (ESBLs) in Gram-negative bacilli recovered from intra-abdominal infections (IAI).

Material and methods. Antimicrobial susceptibility of 5,343 isolates from IAI recovered in 11 centres during the 2011-2015 SMART-Spain program was analysed by standard microdilution (EUCAST criteria) and compared with that from 2002-2010. ESBLs were phenotypically detected.

Results. *Escherichia coli*, the most common isolate, significantly decreased in community acquired IAI (60.9% 2002-2010 vs. 56.1% 2011-2015, $P=0.0003$). It was followed in prevalence by *Klebsiella pneumoniae* that increased both in the community (8.9% vs. 10.8%, $P=0.016$) and nosocomial (9.2% vs. 10.8%, $P=0.029$) IAI and *P. aeruginosa*, which significantly increased in community acquired IAI (5.6% vs. 8.0%, $P=0.0003$). ESBLs were more prevalent in *K. pneumoniae* (16.3%) than in *E. coli* (9.5%) of nosocomial

origin and were more frequently isolated from elderly patients (>60 years). Considering all Enterobacteriaceae, ertapenem (92.3-100%) and amikacin (95.5%-100%) were the most active antimicrobials. Ertapenem activity, unlike amoxicillin-clavulanate or piperacillin-tazobactam, remained virtually unchanged in ESBL (100%) and non-ESBL (98.8%) *E. coli* producers. Its activity decreased in ESBL-*K. pneumoniae* (74.7%) but was higher than that of amoxicillin-clavulanate (14.0%) and piperacillin-tazobactam (24.0%). Interestingly, ertapenem susceptibility was maintained in >60% of ESBL isolates that were resistant to amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam or fluoroquinolones.

Conclusions. SMART-Spain results support current guidelines which include ertapenem as empiric treatment in mild-moderate community-acquired IAI, particularly with ESBL producers. These recommendations will need to be updated with the recently introduction of new antimicrobials.

Key words: surveillance study, intra-abdominal infections, carbapenems, extended spectrum β -lactamases

Correspondence:
Rafael Cantón.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Km 9,1. 28034-Madrid. Spain.
Phone. +34913368330.
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

Evolución de la sensibilidad y de los aislados productores de β -lactamasas de espectro extendido en microorganismos gramnegativos en el estudio SMART en España (2011–2015)

RESUMEN

Introducción. El estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) monitoriza la sensibilidad antimicrobiana y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en bacilos gramnegativos obtenidos de infecciones intraabdominales (IIA).

Material y Métodos. Se ha analizado la sensibilidad antimicrobiana (microdilución estándar, criterios EUCAST) y las BLEE (detección fenotípica) de 5.343 aislados de IIA en 11 centros del programa SMART-España durante 2011–2015 en comparación con 2002–2010.

Resultados. *Escherichia coli*, el microorganismo más prevalente, disminuyó significativamente en las IIA de origen comunitario (60,9% 2002–2010 vs. 56,1% 2011–2015, $P=0,0003$). Fue seguido en prevalencia por *Klebsiella pneumoniae* que aumentó tanto en IIA comunitaria (8,9% vs. 10,8%, $P=0,016$) como nosocomial (9,2% vs. 10,8%, $P=0,029$) y por *P. aeruginosa* que aumentó en la IIA comunitaria (5,6% vs. 8,0%, $P=0,0003$). Las BLEE fueron más prevalentes en la IIA nosocomial por *K. pneumoniae* (16,3%) que por *E. coli* (9,5%), siendo más frecuentes en pacientes de mayor edad (>60 años). Considerando todas las Enterobacteriaceae, ertapenem (92,3–100%) y amikacina (95,5%–100%) fueron los antimicrobianos más activos. La sensibilidad a ertapenem, al contrario que a amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam, se mantuvo sin cambios en *E. coli* con (98,8%) y sin BLEE (100%). Su sensibilidad disminuyó en BLEE-*K. pneumoniae* (74,7%) pero fue mayor que la de amoxicilina-clavulánico (14,0%) o piperacilina-tazobactam (24,0%). Es de resaltar que esta actividad se mantuvo $>60\%$ en los aislados con BLEE resistentes a amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam o fluoroquinolonas.

Conclusiones. El estudio SMART-España sustenta las guías actuales que incluyen al ertapenem como tratamiento empírico en la IIA leve-moderada comunitaria, en particular con BLEE. Estas recomendaciones precisaran actualizarse con la reciente introducción de nuevos antimicrobianos.

Palabras clave: estudio de vigilancia epidemiológica, infección intraabdominal, carbapenems, β -lactamasas de espectro extendido

INTRODUCTION

Intra-abdominal infections (IAI) are recognized as one of the most common adverse events in the healthcare settings and range in severity from appendicitis to serious peritonitis [1,4]. Antimicrobial treatment failure and increased morbidity and mortality of these infections are frequently recognized due to the absence of both an early diagnosis and increasing prevalence of antimicrobial resistance, particularly in high-

risk patients [3,4,6]. These infections are often polymicrobial, including a wide variety of Gram-negative aerobic and facultative bacilli, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., and, to a lesser extent, *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenting Gram-negative bacilli [2,3,7,8]. As a result, empiric treatment with broad-spectrum antibiotics is recommended [4,6,8–10]. The antimicrobial agents currently used include the carbapenems and combinations of penicillins with β -lactamase inhibitors depending on the origin of the infection, and extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones, usually in combination with metronidazole. Recently, new cephalosporin- β -lactamase inhibitor combinations, including ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam have been approved for the IAI indication [4,11]. These new agents circumvent antimicrobial resistance mechanisms commonly present in organisms associated with IAI which include extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), plasmidic AmpC, AmpC hyperproduction and/or carbapenemases in Enterobacteriaceae and/or *P. aeruginosa* and are candidates to spare carbapenems, particularly those of class II (imipenem, meropenem and doripenem) [4,12].

On the other hand, and to address the problem of antimicrobial resistance in IAI in line with antimicrobial stewardship programs, the implementation of epidemiological surveillance programs and the use of data collected in the design of therapeutic guidelines have been also proposed as first steps in the management of IAI [8]. The SMART study (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) is an ongoing global surveillance program started in 2002 involving over 180 hospitals from all over the world. It monitors the *in vitro* susceptibility to antimicrobials of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli isolated from IAI, focusing on those producing ESBL. In addition, since 2009 it has enlarged its focus in urinary tract infection [13].

In this article we perform a sub-analysis of the SMART study and evaluate the susceptibility patterns of antimicrobials against aerobic and facultative anaerobic Gram-negative pathogens isolated from IAI in the period 2011–2015 in 11 Spanish hospitals, with particular focus on ESBL producers. These data are also compared with those previously published covering the 2002–2010 period [14].

MATERIAL AND METHODS

Microorganisms and participating sites. Isolates were recovered from abdominal samples from patients with diagnosis of an IAI. Each participating centre collected up to 100 non-selected consecutive isolates of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative pathogens. To avoid duplicates, one strain per species and patient was included. During the 5 years of the study (2011 to 2015) a total of 11 hospitals participated (H. Basurto, Bilbao; H. Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; H. Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; H. Son Espases, Mallorca; H. Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; H. Universitario

y Politécnico La Fe, Valencia; H. Universitario Ramón y Cajal, Madrid; H. Universitario Gregorio Marañón, Madrid; H. Clínico San Carlos, Madrid; H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; H. Universitario Virgen Macarena, Sevilla). Figure 1 shows the distribution of participating centres per year.

A total of 5,343 isolates were collected from the Spanish centres and the most frequent intra-abdominal sample was peritoneal fluid (39%), followed by intra-abdominal abscesses (32%) and gall bladder (16%), and, to a lesser extent and in decreasing order, specimens from the liver, small bowel, appendix, pancreas, stomach, colon, rectum, and other minor sources. Most of the isolates were obtained during surgery procedures and others from paracentesis and percutaneous aspiration of intra-abdominal abscesses. Isolates from blood, urine, abdominal drainages, superficial wounds, and perirectal abscesses were excluded. The isolates were identified by species at each hospital and sent to a central laboratory (International Health Management Associates, Schaumburg, IL, US) to confirm identification and establish the antimicrobial susceptibility to different antimicrobials of choice in IALs. The source of the sample, patient age and the results were incorporated in a centralized database. Following the conventional criteria of the *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) the organisms were rated as community-acquired when they were obtained in samples within 48 hours after hospitalization and as nosocomial-acquired when obtained in samples recovered after 48 hours of hospital stay [15].

Antimicrobial susceptibility. Antimicrobial susceptibility testing results were obtained at the central laboratory using

the standard ISO broth microdilution method [16]. Dried MicroScan (Beckman, West Sacramento, CA, US) microdilution panels were used. The antimicrobials analyzed in this study were: piperacillin-tazobactam, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, ciprofloxacin and levofloxacin. In addition, susceptibility to amoxicillin-clavulanate was measured with a gradient test (Etest®, bioMérieux, Lyon, France). For interpreting antibiotic susceptibility, the breakpoints proposed by the EUCAST in the year 2016 were used [17]. For amoxicillin-clavulanate, the amoxicillin value from this combination was used as a reference for the application of CLSI breakpoints [18].

The quality controls strains used were *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (positive ESBL control) and *P. aeruginosa* ATCC 27853. *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* isolates were classified as ESBL producers if there was at least an 8-fold reduction of the MICs for ceftazidime and/or cefotaxime tested in combination with clavulanate compared with their MICs when tested alone, according to the CLSI and EUCAST specifications [18,19].

Statistical analysis. The frequency comparison (incidence between hospital and community isolates) was performed using the chi-squared test (χ^2) taking $P < 0.05$ as statistically significant.

RESULTS

The number of isolates and centres participating by year and compared with our previous study are presented in figure 1. Overall, 5,295 isolates were finally included in the study as 48 isolates (0.9%) were not available for further studies or information was not complete in the SMART database. The analysis of all microorganisms and the entire follow-up period showed that enterobacterial isolates (4,844) accounted for 91.4% of the isolates, with *E. coli* as the most common species (58.9%), followed by *Klebsiella* spp. (17.6%) and *E. cloacae* (6.0%). The most common non-fermenting Gram-negative bacilli were *P. aeruginosa* (6.6% of the total isolates). When the origin of the isolates was considered, 53.7% were of nosocomial origin and 46.3% community-acquired. In few isolates (0.9%) this information was not specified in the case report forms.

Table 1 shows the distribution of the 11 most commonly isolated microorganisms differentiating between community and nosocomial origin. There was a significant difference ($P < 0.01$) in the percentage of *E. coli* isolates causing community (56.1%) and nosocomial (52.1%) IALs but not in *K. pneumoniae* (10.8% in both cases).

Table 1 Distribution of the most common Gram-negative organisms collected in intra-abdominal infections in Spain in the SMART study (2011–2015).

Organisms	No. of isolates	Community acquired		Nosocomial acquired	
		No.	%	No.	%
<i>Escherichia coli</i>	2,857	1,375	56.1	1,482	52.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	570	264	10.8	306	10.8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	283	138	5.6	145	5.1
<i>Proteus mirabilis</i>	222	79	3.2	143	5.0
<i>Proteus vulgaris</i>	32	13	0.5	19	0.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	293	109	4.5	184	6.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	85	37	1.5	48	1.7
<i>Citrobacter freundii</i>	108	41	1.7	67	2.4
<i>Morganella morganii</i>	133	36	1.5	97	3.4
<i>Serratia marcescens</i>	59	27	1.1	32	1.1
Other Enterobacteriaceae	202	103	4.2	99	3.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	353	197	8.0	156	5.5
Other Gram-negative bacilli	98	30	1.2	68	2.4
TOTAL	5,295	2,449	46.3	2,846	53.7

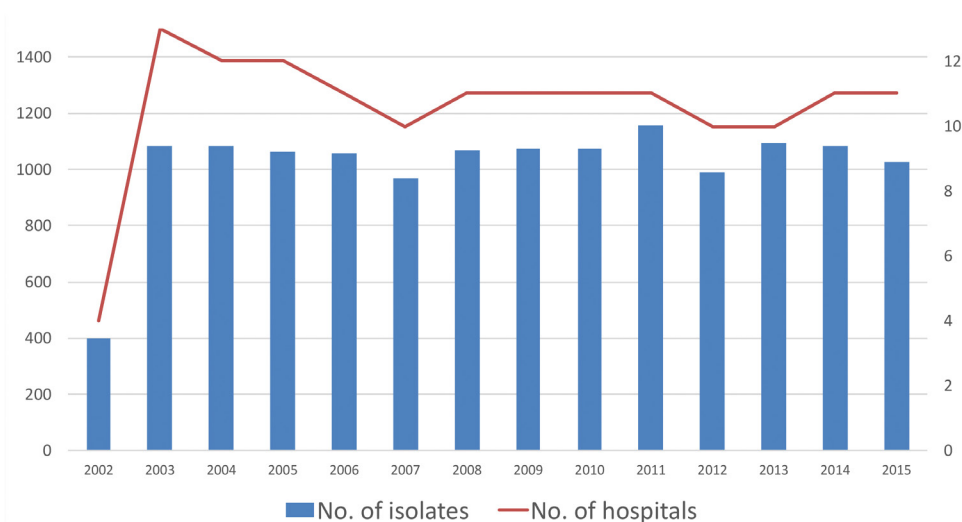


Figure 1 Number of hospitals participating and microorganisms recovered per year in the SMART study in Spain from 2002 to 2015

Table 2 Frequency of Enterobacteriaceae with extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) by origin of acquisition of infection in the SMART study in Spain comparing 2002–2010 and 2011–2015 periods.

Acquisition of infection	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>		<i>Proteus mirabilis</i>	
	2002–2010	2011–2015	2002–2010	2011–2015	2002–2010	2011–2015	2002–2010	2011–2015
<48 h	6.2	8.0	5.3	9.5	1.3	1.4	0.7	1.3
>48 h	10.0	9.5	10.3	16.3	6.5	4.1	2.2	2.1

Contrary to what was expected, *P. aeruginosa* represented 8.0% and 5.5% of isolates from community and nosocomial origin, respectively. Unlike this finding, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* and *Serratia marcescens* (all of them with chromosomal inducible AmpC β -lactamases) were also more common in IAls of hospital origin (table 1).

When comparing this data (2011–2015) with that previously reported (2002–2010) [14], *E. coli* was also the most prevalent isolate but significantly decreased ($P=0.0003$) in community acquired IAI (60.9% 2002–2010 vs. 56.1% 2011–2015). However, *P. aeruginosa* significantly increased ($P=0.0003$) in community acquired IAI (5.6% 2002–2010 vs. 8.0% 2011–2015). For *K. pneumoniae*, figures revealed an increased prevalence both in the community (8.9% 2002–2010 vs. 10.8% 2011–2015, $P=0.016$) and nosocomial (9.2% 2002–2010 vs. 10.8% 2011–2015, $P=0.029$) IAI.

Considering all the enterobacterial isolates tested for ESBL ($n=3,932$; 2,857 *E. coli*, 853 *Klebsiella* spp. and 222 *Proteus mirabilis*), 338 (8.6%) were producers of these enzymes in the studied period (2011–2015). ESBLs were more prevalent in *K. pneumoniae* (16.3%) and *E. coli* (9.5%) isolates of nosocomial origin, followed by *K. pneumoniae* (9.5%) community-acquired

isolates. With the exception of *E. coli* of nosocomial origin, all these figures increased when compared with the previous study (2002–2011) [14] (table 2). The incidence over time of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates is shown in figure 2, indicating a relative stability in *E. coli* and an overall increase in *K. pneumoniae*. In addition, an age-associated increase was observed in ESBL-producing isolates, reaching a frequency of more than 8% in patients over 60 years of age (figure 3). The increase of ESBL prevalence was observed in all patients irrespective of age when compared with the 2002–2010 period [14].

The antibiotic susceptibility comparative profile of the most common organisms in IAls isolated in 2011–2015 is shown in table 3. The compounds most active against Enterobacteriaceae were amikacin (susceptibility rates between 95.5 and 100%), ertapenem (92.3–100%) and imipenem (59.7–100%). Those which performed worst were the fluoroquinolones with, in general, lower rates of susceptibility. In the case of *E. coli* nearly 30% of the isolates were resistant to ciprofloxacin and levofloxacin. Enterobacterial isolates producing chromosomal inducible AmpC β -lactamases (*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *M. morganii* and *S. marcescens*), known to be intrinsically

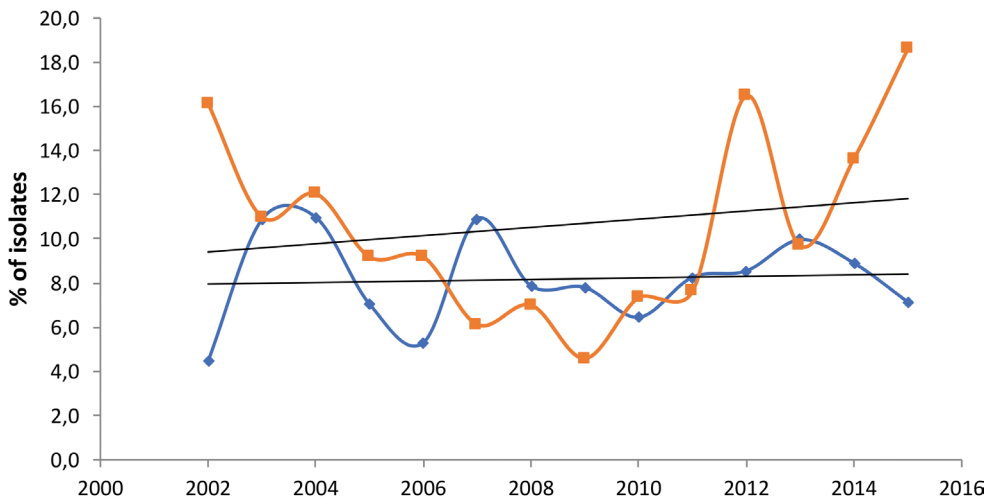


Figure 2 Percentage of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates with extended spectrum β -lactamases recovered per year in the SMART study in Spain from 2002 to 2015

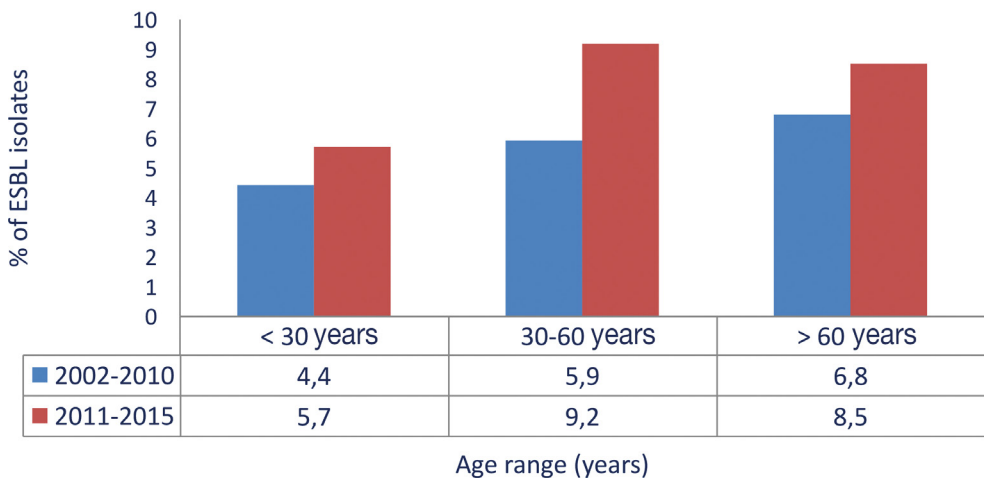


Figure 3 Frequency of Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Proteus mirabilis*) with extended spectrum β -lactamases according to age of the patients in the SMART study in Spain comparing 2002-2010 and 2011-2015 periods

resistant to the amoxicillin-clavulanate combination [20], were excluded from the analysis of resistance to this antibiotic. This ranged between 72.8% in *E. coli* and 92.0% in *Proteus vulgaris*. Piperacillin-tazobactam susceptibility of all the Enterobacteriaceae ranged from 72.9% in *E. aerogenes* to 98.7% in *P. mirabilis*. Piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem and amikacin maintained their activity against *P. aeruginosa* in a range from 81.6 to 89.3% of the isolates.

When only ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*

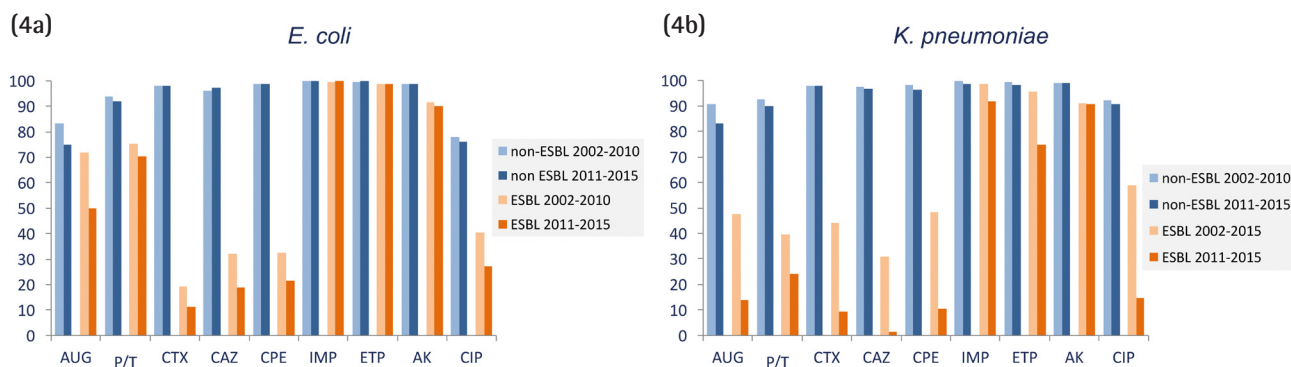
were taken into consideration and compared to non-ESBL-producers over time, imipenem and ertapenem activity remained virtually unchanged in *E. coli* irrespective of the ESBL production status (figure 4a) and was slightly affected in *K. pneumoniae* isolates (figure 4b). As expected, other β -lactam antibiotics were highly affected by the ESBL production and the reduction of susceptibility rates was higher in the 2011-2015 period. The decrease of susceptibility to all these antibiotics was higher in *K. pneumoniae* than in *E. coli*. It must be noted that ESBL-producing *E. coli* susceptibility rates

Table 3 Activity of different antimicrobials used in intra-abdominal infections against the most common microorganisms collected in Spain in the SMART study (2011–2015).

Microorganism	Percentage of susceptible isolates ^a									
	AUG ^a	P/T	CTX	CAZ	CPE	IMI	ETP	AK	CIP	LVX
<i>Escherichia coli</i>	72.8	90.0	90.5	90.4	92.2	99.8	99.9	98.1	71.7	73.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73.2	81.3	86.2	84.1	85.2	97.7	95.1	97.9	80.6	85.7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	87.1	93.0	92.0	97.6	97.2	100.0	99.7	99.7	97.2	98.3
<i>Proteus mirabilis</i>	90.1	98.7	95.6	94.7	96.9	72.9	100.0	98.7	70.7	82.2
<i>Proteus vulgaris</i>	92.0	100.0	57.6	78.8	100.0	81.8	100.0	97.0	100.0	97.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	– ^b	82.2	71.1	73.8	85.9	98.7	92.3	99.3	95.6	96.3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	– ^b	72.9	61.2	60.0	92.9	98.8	96.5	100.0	89.4	92.9
<i>Citrobacter freundii</i>	– ^b	79.1	70.0	68.2	85.5	98.2	98.2	98.2	90.0	92.7
<i>Morganella morganii</i>	– ^b	96.3	75.4	64.2	97.8	59.7	100.0	95.5	71.6	85.8
<i>Serratia marcescens</i>	– ^b	96.6	94.9	96.6	96.6	96.6	100.0	100.0	89.8	94.9
Other Enterobacteriaceae	21.1	91.5	70.8	78.3	99.1	79.3	93.4	100.0	93.4	95.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	– ^b	84.2	– ^b	86.4	84.8	81.6	– ^b	89.3	77.7	74.0

^aEUCAST criteria except AUG in which CLSI criteria were considered; ^bThis antimicrobial is not considered adequate against the microorganism tested.

AUG: amoxicillin-clavulanate; P/T: piperacillin-tazobactam; CTX: cefotaxime; CAZ: ceftazidime; CPE: cefepime; IMI: imipenem; ETP: ertapenem; AK: amikacin; CP: ciprofloxacin; LVX: levofloxacin.

**Figure 4** Activity of antimicrobials used in intra-abdominal infections against ESBL producing and non-producing *Escherichia coli* (4a) and *Klebsiella pneumoniae* (4b) isolates in the SMART study in Spain comparing 2002–2010 and 2011–2015 periods

for amoxicillin-clavulanate were 50%, and even lower in ESBL-producing *K. pneumoniae* in which susceptibility values of 14% were not achieved. The corresponding values for piperacillin-tazobactam were 70.5% for *E. coli* and 24.0% for *K. pneumoniae*.

When ertapenem activity was specifically analyzed, it was scarcely modified in ESBL and non-ESBL *E. coli* producers that were resistant to amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam and levofloxacin. In all cases, susceptibility values were above 99% (table 4). In *K. pneumoniae*, ertapenem susceptibility was maintained in a range of 75.0% to 86.4% in

non-ESBL producers and 59.6% to 72.5% in ESBL producers.

DISCUSSION

Surveillance of antimicrobial resistance trends has been highlighted as a tool for fighting antimicrobial resistance and is an important tool in antimicrobial stewardship programs [21]. Local and international efforts in surveillance are being conducted and different governmental studies such as those promoted by the European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) [22], the Centre for Diseases Control and

Table 4 Activity of ertapenem in ESBL and non-ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to amoxicillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, and levofloxacin collected in the SMART study (2011–2015).

Microorganisms	ESBL	Antimicrobial	% of resistant isolates	Ertapenem		
				Susceptible No. (%)	Intermediate No. (%)	Resistant No. (%)
<i>Escherichia coli</i>	Negative	AMC	11.4	297 (99.7)	1 (0.3)	
	Positive		20.3	50 (100)		
	Negative	P/T	6.5	169 (99.4)	1 (0.6)	
	Positive		22.0	51 (99.4)	1 (1.9)	2 (3.7)
	Negative	LVX	21.8	571 (99.8)	1 (0.2)	
	Positive		69.5	170 (99.4)		1 (0.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negative	AUG	8.8	38 (86.4)	2 (4.5)	4 (9.1)
	BLEE		49.3	24 (64.9)	2 (5.4)	11 (29.7)
	Negative	P/T	7.2	27 (75.0)	6 (16.7)	3 (8.3)
	BLEE		62.7	28 (59.6)	2 (4.3)	17 (36.2)
	Negative	LVX	4.8	19 (79.2)	1 (4.2)	4 (16.7)
	BLEE		6.8	37 (72.5)	1 (2.0)	13 (25.5)

ETP: ertapenem; AUG: amoxicillin/clavulanate; P/T: piperacillin-tazobactam; LVX: levofloxacin.

Prevention (CDC) [23] and the World Health Organization [24] monitor susceptibility and resistance over time. These programs are complemented with those sponsored by pharmaceutical companies following specific microorganisms and antimicrobials (normally those marketed by the sponsor) and are focused on certain infections or resistance problems. Data from these sponsored surveillance studies are also useful when confronting antimicrobial use for monitoring their potential ecological impact on the development of resistance and for the implementation of antimicrobial guidelines in accordance with local epidemiology [4,25,26]. With the new antimicrobials and beyond the spectrum of activity, surveillance studies are used to define wild type populations, to understand the potential impact of resistance mechanisms on MIC distributions, and to perform PK/PD analysis [27]. All of them are essential in the procedure of setting clinical breakpoints, a role recognized by both the European Medicines Agency (EMA) and Food and Drugs Administration (FDA) not only in the process of commercialization of antimicrobials but also in the post-marketing period [28,29].

The SMART study, an ongoing surveillance program that collects antimicrobial susceptibility testing data among hospitalized patients on a global scale since 2002, was initially designed to monitor ertapenem susceptibility in IAI and ESBL producing Enterobacteriaceae [13]. Their objectives have now been enlarged to also monitor respiratory and urinary tract infections and, more recently, data on acquired carbapenemase-producing isolates are also being analysed [30]. In a previous publication [14], we analysed data from IAI obtained from the SMART study in Spain since its

implementation in 2002 until 2010 with special focus on ertapenem susceptibility and also ESBLs. In the current study and with similar objectives we have enlarged this information in the 2011–2015 period. The SMART study provides a worldwide and local representative analysis of antimicrobial susceptibility profiles of microorganisms involved in IAI [13].

In line with recent publications [31], *E. coli* and *K. pneumoniae* are the most prevalent microorganisms in IAI in Spain, followed by *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa*. However, when comparing the current analysed period (2011–2015) with the previous one (2002–2010) [14], we found some differences when classifying the isolates as of nosocomial or community origin. The most important results were an increase of *K. pneumoniae* isolates both in the community and in nosocomial isolates and also in *P. aeruginosa* isolates among community isolates. These results might reflect a changing epidemiology due to a potential increase of patients with sociosanitary conditions or with previous antimicrobial therapy and/or hospital admission, all risk factors associated with these pathogens [11,32]. However, we cannot demonstrate this hypothesis with the patient's data recorded in the SMART database.

As previously noted, surveillance studies also help to support empiric therapeutic recommendations in local guidelines. In Spain, the last IAI guidelines were published in 2009 [9] and in the USA [26] and at international level during 2017 [4]. These guidelines recommend carbapenems for empiric antimicrobial treatment of IAI; ertapenem or other carbapenems in patients at risk for infection with community-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae and meropenem,

imipenem or doripenem for in-patients, including the critically ill, with healthcare-associated infections and these at higher risk for infection with multi-drug resistant microorganisms. On the other hand, they do not recommend (or questioned) the use of amoxicillin-clavulanate or ampicillin-sulbactam. Piperacillin-tazobactam, as meropenem, imipenem or doripenem, is recommended only for higher-risk patients. In Spain, and waiting for new recommendations with the approval of new antimicrobials with IAI indications, such as ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam, these recommendations can also be supported with the SMART susceptibility testing results and data of ESBL producing Enterobacteriaceae.

Carbapenems, as well as amikacin, present the highest susceptibility values with percentages higher than 98% and 95% in *E. coli* and *K. pneumoniae* respectively. This situation was similar to that recently published for IAI microorganisms included in the SMART database in the USA [31]. Moreover, the overall prevalence of ESBL producers, specifically monitored in the SMART study, demonstrated higher values in *K. pneumoniae* (13.1%) than in *E. coli* (8.6%) isolates with a clear trend to increase over time in the former species but not in the latter (8.4% and 8.7%, respectively, in 2002–2011 period) [14]. This is consistent with the figures published in the SMART reports from the USA and Asia [13,31] and in other surveillance studies, such as EARS-net, TEST or SENTRY, that depict an overall increase of ESBLs irrespective of the origin of *K. pneumoniae* isolates [22,33,34]. They show that ESBL-producing isolates are more prevalent in the Mediterranean countries than in Northern Europe and North America, but lower than in Asian countries. Local epidemiology of ESBL producers is also highlighted to influence IAI empiric therapy [4,26]. Moreover, as in the analysis of SMART data from 2002–2010 [14], we demonstrated in the 2011–2015 study period a higher frequency of ESBL producers in older patients and in those with longer hospitalizations. Both situations have been repeatedly highlighted as risk factors for acquisition and infection due to ESBL-producing Enterobacteriaceae [11,32,35].

On the other hand, in our study we could also define co-resistances in ESBL producing isolates, a relevant issue for the design of treatment protocols and for the selection of antimicrobials [36]. The activity of penicillins plus β -lactamase inhibitors (amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam), and to a higher degree extended spectrum cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime and cefepime) and fluoroquinolones (levofloxacin and ciprofloxacin) was importantly affected in ESBL producers. Resistance values for ciprofloxacin were extremely high in ESBL-positive *E. coli* (72.9%) and *K. pneumoniae* (85.3%) isolates, even higher than those found previously (59.5% and 41.2%, respectively) [14]. This trend is also observed in other parts of the world [13,31].

Interestingly, further analysis of MIC values showed that carbapenems, including ertapenem, maintained a good activity in ESBL-producing isolates that were resistant to amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam or fluoroquinolones. This effect was higher in *E. coli* than in *K.*

pneumoniae (Table 4). This difference, more pronounced in the 2011–2015 than in the 2002–2010 period, might denote coproduction of carbapenemases in ESBL producers, a fact demonstrated when molecular characterization of β -lactamases was performed [30,37]. In Spain, coproduction of OXA-48-like or KPC carbapenemases with an ESBL is not an infrequent event and is linked to dissemination of specific clones [38,39].

The microbiological data of the SMART study in Spain support the current therapeutic guidelines in IAI which advocate ertapenem, a class I carbapenem remarkable for its long half-life and lower impact than class II carbapenems (imipenem, meropenem and doripenem) in the selection of resistant isolates [40], as the empiric treatment of choice for mild-moderate community-acquired infections, particularly for patients with risk factors for ESBL-producing or AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae and in patients not at risk of infection by *P. aeruginosa* [4,9,26]. In addition, the absence of a collateral effect or ecological impact on organisms with natural low susceptibility to ertapenem such as *P. aeruginosa* reinforces recommendation of class I carbapenems [40]. The selection of other carbapenems should depend on the type of patient, the possible origin of the infection and if *P. aeruginosa* infection is suspected. Nevertheless, the recent irruption of cephalosporins and β -lactamase inhibitors combinations, such as ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam, in the therapeutic armamentarium and the need of sparing carbapenems, specifically of class II, due to the increasing prevalence of carbapenemases reinforces the need to update existing IAI guidelines [41].

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Merck Sharp & Dohme (MSD), España, S.A. (Madrid, Spain) and IHMA (International Health Management Associates, S.A., Schaumburg, Illinois, U.S.) for providing access to the database of the SMART epidemiological surveillance study. The manuscript has been prepared with an educational grant provided by MSD.

The SMART-Spain working group is represented by the following investigators who have participated in the study: R. Cisterna and O. Herrero (Hospital Basurto, Bilbao); J. Calvo and L. Martínez-Martínez (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); F. Tubau and M.A. Domínguez (Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); J.L. Pérez Sáenz and R. Barrón-Adúriz (Hospital Universitario Son Espases, Mallorca); F.J. Castillo and C. Seral (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); J.L. López-Hontangas (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia); R. Cantón, M. García-Castillo, E. Loza, (Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid); E. Cercenado (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); F. González Romo, José Prieto (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); J. Aznar and V. González-Galán (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); A. Pascual and A.I. Suárez-Barrenechea (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla).

CONFLICTS OF INTEREST

Rafael Cantón has collaborated in educational meetings sponsored by MSD, Pfizer and AstraZeneca. He has also had research grants from MSD and AstraZeneca. F. Javier Castillo has collaborated in educational meetings sponsored by MSD.

All other authors declare that they have no conflicts of interest regarding this publication.

REFERENCES

1. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1–14. PMID: 23221186.
2. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Microbiological diagnosis of intra-abdominal infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:230–9. PMID: 22409953.
3. Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am*. 2014; 94:1319–33. PMID: 25440126.
4. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017; 12:29. PMID: 28785302.
5. Skrupky LP, Tellor BR, Mazuski JE. Current strategies for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:1933–47. PMID: 23876130.
6. Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literature's guidelines. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:865–71. PMID: 22408344.
7. Zhang S, Huang W. Epidemiological study of community- and hospital-acquired intra-abdominal infections. *Chin J Traumatol*. 2015; 18:84–9. PMID: 6511299.
8. Guirao X, Arias J, Badia JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 151–72. PMID: 19662549.
9. Hoffmann C, Zak M, Avery L, Brown J. Treatment modalities and antimicrobial stewardship initiatives in the management of intra-abdominal infections. *Antibiotics (Basel)*. 2016; 5(1). pii: E11. PMID: 27025526.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133–64. PMID: 20034345.
11. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant Gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015; 35:949–62. PMID: 26497481.
12. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. Ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12:1811–26. PMID: 27942218.
13. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6:1335–46. PMID: 24287460.
14. Cantón R, Loza L, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intra-abdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010). *Rev Esp Quimioter* 2011; 24: 223–32. PMID: 22173194.
15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36:309–32. PMID: 18538699.
16. ISO. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved. In: *Infectious Diseases International Standard 20776-1*. Geneva, Switzerland: ISO; 2006.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 6.0, January 2016. (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/, last access January 8th, 2018).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S26. Wayne, PA: CLSI, 2016.
19. Giske CG, Martinez-Martinez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2013. http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
20. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Expert Rules Version 3.1. Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables. Available at http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf, last access January 8th, 2018).
21. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2017 pii: S1473-3099(17)30485-1.
22. European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (<http://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>, last access January 8th, 2018).
23. CDC. Antibiotic/Antimicrobial resistance (http://www.cdc.gov/drugresistance/cdc_role.html, last access January 8th, 2018).

24. WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). (<http://www.who.int/glass/en/> <http://www.who.int/glass/en/>, last access January 8th, 2018).
25. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Sep;31 Suppl 4:16–24. PMID: 24129285.
26. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18:1–76. PMID: 28085573.
27. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar; 18(3):E37–45. PMID: 22264314.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Document CPMP/EWP/558/95 rev 2. 15 December 2011. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf, last access January 8th, 2018).
29. Food and Drug Administration. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) (<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm>, last access January 8th, 2018).
30. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Badal RE, Young K, Motyl MR, et al. In vitro activity of imipenem against carbapenemase-positive Enterobacteriaceae isolates collected by the SMART Global Surveillance Program from 2008 to 2014. *J Clin Microbiol*. 2017; 55:1638–49. PMID: 28298454.
31. Zalacain M, Biedenbach DJ, Badal RE, Young K, Motyl M, Sahm DF. Pathogen prevalence and antimicrobial susceptibility among Enterobacteriaceae causing hospital-associated intra-abdominal infections in adults in the United States (2012–2013). *Clin Ther*. 2016; 38:1510–21. PMID: 27234360.
32. Cardoso T, Almeida M, Carratalà J, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Microbiology of healthcare-associated infections and the definition accuracy to predict infection by potentially drug resistant pathogens: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:565. PMID: 26653533.
33. Kehl SC, Dowzicky MJ. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1286–93. PMID: 25653413.
34. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43:328–34. PMID: 24630306.
35. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1–55. PMID: 24329732.
36. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11:477–85. PMID: 21840259.
37. Hoban DJ, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, Kazmierczak K, Lascols C, et al. In vitro susceptibility and distribution of beta-lactamases in Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infections in North America 2010–2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79:367–72. PMID: 24813688.
38. Pérez-Vázquez M, Oteo J, García-Cobos S, Aracil B, Harris SR, Ortega A, et al. Phylogeny, resistome and mobile genetic elements of emergent OXA-48 and OXA-245 *Klebsiella pneumoniae* clones circulating in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:887–96. PMID: 26769896.
39. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Bautista V, Ortega A, Zamarrón P, Saez D, et al. The spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Spain: WGS analysis of the emerging high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* ST11/KPC-2, ST101/KPC-2 and ST512/KPC-3. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:3392–3399. PMID: 27530752.
40. Sousa D, Castelo-Corral L, Gutiérrez-Urbón JM, Molina F, López-Calviño B, Bou G, Llinares P. Impact of ertapenem use on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* imipenem susceptibility rates: collateral damage or positive effect on hospital ecology? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68:1917–25. PMID: 23557925.
41. Wilson APR. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:2410–2417. PMID: 28637307.

Brief report

Fernando Cobo¹
Antonio Sampedro¹
Javier Rodríguez-Granger¹
Luis Aliaga-Martínez²
José María Navarro-Mari¹

Clinical and microbiologic characteristics of pleuro-pulmonary infection due to *Streptococcus intermedius*

¹Department of Microbiology and Instituto Biosanitario de Granada, Hospital Virgen de las Nieves.

²Department of Internal Medicine. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain

Article history

Received: 16 June 2017; Revision Requested: 18 July 2017; Revision Received: 29 November 2017; Accepted: 30 November 2017

ABSTRACT

The clinical and microbiological characteristics of pleuro-pulmonary infection (PPI) caused by *Streptococcus intermedius* is described, including 6 cases in the literature and 9 cases handled at the present centre. Out of the 15 patients, 12 were male; mean age at diagnosis was 62.06 ± 15 years. Twelve had risk factors for *S. intermedius* infection such as alcoholism in 5 (35.7%) patients, periodontal disease in 3 (24.6%) cases, chronic obstructive pulmonary disease in 3 (24.6%), and diabetes mellitus in 2 (14.2%). Cough was present in 12 (80%) patients and chest pain and dyspnea in 9 (60%). The mean diagnosis interval was 34 days. The diagnosis was obtained from pleural fluid aspirate in 13 (86.6%) cases and from biopsy/tissue samples in 2. The most frequently antimicrobials used for treatment were ceftriaxone + levofloxacin. Ten patients cured with a combination of medical and surgical treatment and 2 patients died as a consequence of infection. The incidence of PPI caused by *S. intermedius* is increasing in our health area; drainage along with antibiotic therapy is recommended for treatment.

Key Words: Pleuro-pulmonary infection, *Streptococcus intermedius*, pleural effusion, antimicrobials, drainage.

Características clínicas y microbiológicas de la infección pulmonar causada por *Streptococcus intermedius*

RESUMEN

Se describen las características clínicas y microbiológicas de la infección pleuro-pulmonar producida por *Streptococcus intermedius*, incluyendo 6 casos de la literatura y 9 casos diagnosticados en nuestro centro. De los 15 pacientes, 12 eran varones; la media de edad al diagnóstico fue de 62,02 ± 15 años. Doce tenían factores de riesgo para la infección por *S. intermedius*, tales como alcoholismo en 5 (35,7%) pacientes, enfermedad periodontal en 3 (24,6%) casos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 3 (24,6%), y diabetes mellitus en 2 (14,2%). Se presentó tos en 12 (80%) pacientes y dolor torácico y disnea en 9 (60%). La media del intervalo diagnóstico fue de 34 días. El diagnóstico se obtuvo de aspirado de líquido pleural en 13 (86,6%) casos y de muestras de biopsia/tejido en 2. Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados fueron ceftriaxona + levofloxacino. Diez pacientes curaron con una combinación de tratamiento médico y quirúrgico y dos pacientes fallecieron como consecuencia de la infección. La incidencia de infección pleuro-pulmonar causada por *S. intermedius* se ha incrementado en nuestra área de salud; el tratamiento recomendado es el drenaje junto con la terapia antibiótica.

Palabras Clave: infección pleuro-pulmonar, *Streptococcus intermedius*, derramen pleural, antimicrobianos, drenaje

INTRODUCTION

Pleuro-pulmonary infection (PPI) is a common entity which are mainly caused by bacteria. A wide range of microorganisms can cause PPI, although the most common bacteria that are involved in immunocompetent adults in the community acquired setting include *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, viruses and

Correspondence:
Fernando Cobo
Department of Microbiology, Hospital Virgen de las Nieves
Avda Fuerzas Armadas, 2 18014 Granada, Spain
Phone: +34958020364
Fax: +34958241245
E-mail: fernando.cobo.sspa@juntadeandalucia.es

Chlamydophila pneumoniae [1]. In elderly patients and in those with other underlying diseases *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* and *Moraxella catarrhalis* may be also causes of PPIs [1]. *Streptococcus milleri* group is mainly associated with abscesses and supurated infections and is an uncommon cause of PPI. This group is currently known as *Streptococcus anginosus* group (SAG), term suggested by Kawamura et al. [2], and includes *S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*. Of them, *S. constellatus* is generally isolated from samples of respiratory tract. However, *S. intermedius* is mainly involved with both liver and cerebral abscesses [3,4]. Until now, only few cases of PPI due to *S. intermedius* have been reported in the medical literature [5-10]. Another study shows 14 patients with PI due to *S. intermedius* in a period of 10 years [11].

In the last 3 years, we have diagnosed in our laboratory 9 cases of PPI caused by *S. intermedius*. Due to its rarity, the literature has provided only limited guidance on the characteristics of patients with this condition, so a review was performed on diagnostic and therapeutic approaches to this entity.

METHODS

We describe 15 patients with PPI due to *S. intermedius*. Using the key words "*Streptococcus intermedius* pleural infection" and "*Streptococcus intermedius* pulmonary infection" we searched MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD), Web of Science, CINAHL, and Cochrane systematic review databases for case reports of this condition. We also checked the references cited in the papers for additional case reports published before 1966.

We traced 6 cases caused by *S. intermedius* and described in sufficient detail. These cases, along with our 9 patients, are the basis of the present report. Data on age and sex, risk factors or underlying diseases, time until diagnosis, clinical manifestations, radiological and laboratory findings, microbiologic diagnosis, treatment, outcome and follow-up were recorded over a period of two years (June 2015-June 2017).

In the microbiology laboratory the pleural fluid was processed as follows: after centrifugation, the sample was inoculated in blood agar (either aerobic or anaerobic) (BD Columbia Agar 5% Sheepblood®, Becton Dickinson), chocolate agar (BD Choco Agar, Becton Dickinson) and thioglycolate broth (BD™ Fluid Thioglycollate Medium, Becton Dickinson). All media were incubated at 37° C. A mass spectrometry method (Bruker Biotyper, Billerica, MA) was employed to identify the strain. All cases of *S. intermedius* infection in our laboratory were obtained in pure culture

RESULTS

The first case of PPI due to *S. intermedius* here reviewed was published by Roy et al. in 1991 [5]. A review of the medical

literature identified 29 cases of PPI caused by this pathogen. Fourteen cases were excluded because no individualized data were available [11]. This review therefore comprised 15 patients, including our cases.

General characteristics. Table 1 summarizes the clinical and microbiologic findings for the 15 patients, and table 2 compiles the features of pleural effusion. There were 12 (80%) men and the mean age of patients was 62.06 ± 15 years (range: 38-89 years). The mean interval from clinical onset to infection diagnosis was 34 days (range: 3 to 150 days). This interval was not reported for one patient [9].

No risk factors for Streptococcal infection were found in one patient (6.6%) 5. Major risk factors for Streptococcal infection were alcoholism in 5 (33.3%) patients, chronic obstructive pulmonary disease and periodontal disease in 3 (20%) cases each one, and diabetes mellitus in 2 (13.3%). Thirteen (86.6%) patients were smokers and 3 (20%) patients had more than one risk factor for this infection.

Empyema was seen in 7 (46.6%) patients, and both pneumonia and pleural effusion in 2 patients each one (13.3%).

Clinical manifestations. Cough was reported by 12 (80%) patients, and chest pain and dyspnea by 9 (60%) patients each one. Finally, fever was recorded in 8 (53.3%) patients. Five patients (33.3%) had two symptoms, while 10 (66.6%) had three or more symptoms.

Microbiology and laboratory findings. At the diagnosis of PPI, data on C-reactive protein (CRP) level were not reported in 6 (40%) patients and data on white blood cell (WBC) were not reported in only 2 (13.3%). The mean CRP level was 208.6 mg/L (range: 33.6-480), and the mean WBC level was $21,418/\text{mm}^3$ (range: 3,130-40,000).

Regarding data on pleural fluid, protein level was elevated in all patients tested, except for one patient (case 10); the mean protein level was 4 g/dL (range: 1.7-5.2). LDH level was also elevated in all patients tested (n=11), being the mean LDH level 2777 g/dL (range 571-6280). Finally, the mean white cell count level was $89,484/\text{mm}^3$ (range 370-466,000).

S. intermedius was diagnosed by culture of pleural fluid (PF) aspirate in 13 (86.6%) cases, and culture of biopsy or tissue samples in 2 (13.3%).

Susceptibility tests for *S. intermedius* were reported in 12 (80%) isolates (table 3). Antimicrobial susceptibility was completely performed in cases 7 to 15. In these 9 cases, 100% of isolates were susceptible to cefotaxime, levofloxacin, linezolid, vancomycin and daptomycin, and 45.5% of isolates were resistant to both clindamycin and erythromycin. Only one strain of *S. intermedius* was intermediate to penicillin (case 7; MIC 1 mg/L). In case 4, susceptibility to levofloxacin was reported, and in cases 5 and 6 susceptibility to penicillin was also reported.

Antimicrobial and surgical treatment. Fourteen (93.3%) patients underwent antibiotic treatment, with a single drug in 2 cases (14.2%), with two drugs in 8 cases (57.1%) and

Table 1	Main findings in 15 patients with pleural effusion caused by <i>Streptococcus intermedius</i> .									
Patient (year of publication) Author [reference]	Age (years)/sex	Clinical manifestations	Risk factors	Time until diagnosis (days)	Radiological findings	Laboratory findings	Microbiologic diagnostic	Antimicrobial treatment	Other treatments	Outcome/follow-up (months)
1 (1991) Roy [5]	38/M	Chest pain, cough, dyspnea, fever, lightheadedness	Smoker Caries	7	Large left pleural density	WBC 12,600/mm ³	Pleural fluid culture	Cefotaxime Penicillin	Drainage Thoracotomy + decortication	Cure/NR
2 (2000) Khatib [6]	55/M	Fever, cough, hemoptysis, headache	Alcoholic cirrhosis	10	Right upper-lobe consolidation	NR	Lung biopsy culture	Ceftriaxone + ampicillin	NR	Died
3 (2000) Mautner [7]	80/M	Chest pain, cough, fever, shortness of breath	Smoker	14	Left hemithorax opacification	WBC 22,000/mm ³	Pleural fluid culture	NR	Drainage Thoracotomy + decortication	NR
4 (2006) Iskandar [8]	52/M	Cough, shortness of breath, loss weight	Smoker	150	Loculated pleural effusion	NR	Pleural fluid culture	Levofloxacin + clindamycin	Drainage	Cure/NR
5 (2014) Noguchi [9]	79/M	Fever, cough	Caries, gingivitis Empyema 4 months ago Smoker Drinker Poor oral hygiene	NR	Left hemithorax opacification	WBC 39,600/mm ³ CRP 33.6 mg/dL	Pleural fluid culture	Meropenem	Drainage Pleurectomy	Improved /NR
6 (2016) Hannoodi [11]	52/F	Cough, shortness of breath, fever	Asthma Smoker	42	Bilateral multilobular lung infiltrate Loculated pleural effusion	WBC 29,200/mm ³	Tissue sample culture	Erythromycin Ciprofloxacin Aztreonam + vancomycin + azithromycin	Drainage Pleurectomy + decortication	Cure/NR
7 (PR) Cobo	75/M	Cough, dyspnea, chest pain, hemoptysis	Smoker Asthma COPD	5	Right hemithorax opacification	WBC 24,000/mm ³ CRP 200 mg/dL	Pleural fluid culture	Ceftriaxone Ceftriaxone Levofloxacin	Drainage	Cure/3
8 (PR) Cobo	63/M	Cough, chest pain	DM Smoker COPD	7	Pulmonary abscess and empyema Right hemithorax opacification	WBC 20,600/mm ³ CRP 353.7 mg/dL	Pleural fluid culture	Ceftriaxone Levofloxacin	Drainage	Cure/3
9 (PR) Cobo	62/F	Fever, dyspnea	Smoker COPD	2	Right basal pulmonary opacification	WBC 20,080/mm ³	Pleural fluid culture	Ceftriaxone Levofloxacin	Drainage + pleural debridement	Cure/5
10 (PR) Cobo	89/M	Increase of dyspnea, cough	Thoracic trauma DM	15	Pleural effusion Pulmonary empyema	WBC 18,520/mm ³ CRP 156.5 mg/dL	Pleural fluid culture	Ceftriaxone	Drainage	Cure/NR
11 (PR) Cobo	48/M	Dyspnea, fever, chest pain, cough, chills	Smoker Amigdalitis and cervical abscess	5	Pulmonary abscesses Bilateral pleural effusion	WBC 3,130/mm ³ CRP 480 mg/dL	Pleural fluid culture	Ceftriaxone Levofloxacin	Drainage	Died
12 (PR) Cobo	72/M	Cough, dyspnea, chest pain	Smoker Drinker	3	Right basal opacification Pleural effusion	WBC 21,210/mm ³ CRP 284 mg/dL	Pleural fluid culture	Ceftriaxone Levofloxacin	Drainage	Improved/new pleural effusion 1 month later Cure/2
13 (PR) Cobo	49/M	Chest pain, dyspnea, fever	Smoker Drinker	7	Right pleural effusion	WBC 40,000/mm ³ CRP 33.7 mg/dL	Pleural fluid culture	Levofloxacin Clarithromycin Cefditoren Clindamycin	Drainage	Improved/new pleural effusion 15 days later
14 (PR) Cobo	74/M	Chest pain, dyspnea	Smoker Drinker Pulmonary epidermoid carcinoma	6	Right pleural effusion Nodular lesions in the right lung	WBC 15,100/mm ³ CRP 80.2 mg/dL	Pleural fluid culture	Imipenem Ceftriaxone Clindamycin	Drainage	Cure/1
15 (PR) Cobo	43/F	Chest pain, cough, dyspnea	Smoker	4	Left pleural effusion	WBC 12,400/mm ³ CRP 256 mg/dL	Pleural fluid culture	Levofloxacin	Drainage	Cure/2

M: male; F: female; NR: not reported; PR: present report; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; WBC: white blood count; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; DM: diabetes mellitus

Table 2 Pleural effusion characteristics from 13 patients with *S. intermedius* infection.

Patient ^b (year of publication) Author [reference]	pH	Glucose (mg/dl)	Proteins (g/dl)	LDH (IU/L) LDH (IU/L) in blood ^a	WCC (mm ³)/ % neutrophils
1 (1991) Roy [5]	7.04	NR	NR	NR	370/NR
3 (2000) Mautner [7]	6.89	5	4.7	NR	2,900/96
4 (2006) Iskandar [8]	NR	10	4.2	6280 113 ^a	466,000/90
5 (2014) Noguchi [9]	NR	1	4.3	2873 236 ^a	NR
6 (2016) Hannoodi [11]	NR	93	4	1372	NR
7 (PR) Cobo	NR	1	2.8	3540 198 ^a	5,727/96
8 (PR) Cobo	NR	32	3.5	4860 292 ^a	63,298/95
9 (PR) Cobo	NR	1	3.9	1790 204 ^a	44,924/92
10 (PR) Cobo	NR	1	1.7	687 173 ^a	295,000/54
12 (PR) Cobo	NR	10	4.2	1535 211 ^a	19,212/91
13 (PR) Cobo	7.5	1	5.2	2278 217 ^a	45,800/85
14 (PR) Cobo	7.07	26	4.8	4762 116 ^a	38,552/82
15 (PR) Cobo	7.2	74	4.7	571 289 ^a	2,549/32

NR: not reported; LDH: lactate dehydrogenase; ADA: adenosin-deaminase; WCC: white cells count

Normal values: pH: 7.37-7.45; Glucose: >60 mg/dL; Proteins: 1-2 gr/dL; LDH: <50% plasma value; WCC: 1000-5000/mm³.^bCases 2 and 11 did not reported any data about pleural effusion

more than two in 3 (21.4%). Ceftriaxone plus levofloxacin was the antimicrobial regimen most used (5/35.7%).

Drainage of PF was performed in all patients, 9 of whom (60%) underwent only this procedure. Thoracotomy plus decortication was undertaken in 2 (13.3%) patients and pleurectomy in another 2 cases. Debridement was undergone only in one (6.6%) patient.

Outcome. The final outcome was not reported in one patient, and a favourable outcome was recorded in 12 (80%) patients after antibiotic plus surgical treatment. Two patients (13.3%) died. The follow-up was reported in 6 (40%) patients,

with a mean time of 2.6 months (range 1-5 months).

DISCUSSION

SAG is part of the normal biota of the oropharyngeal, urogenital, and gastrointestinal tracts [12]. These microorganisms are strongly associated with abscess formation in the brain, peritoneal cavity, and oropharynx [13], although *S. intermedius* and *S. constellatus* are generally more frequently associated with abscess formation than *S. anginosus* [14]. Moreover, it is well known that *S. anginosus* is frequently found in specimens from the urogenital or gastrointestinal tracts and *S. constellatus* can be found in infections of the respiratory tract or blood, as well as *S. intermedius* is most often identified in abscesses of the brain or liver [15].

PPI caused by *S. intermedius* is an uncommon event. Only few case reports with this condition have been published until now [5-10], and other report found some cases of this infection in a period of 10 years [11]. However, in our hospital we were able to trace 9 cases of PPI caused by this microorganism in the last 3 years, showing an increase of incidence of this infection in our health area. The main cause of this increase is unknown, but the use of new diagnostic tools such as MALDI-TOF techniques may be related to a better identification.

Risk factors for *S. intermedius* infection, including periodontal disease, diabetes mellitus, alcoholism and COPD [16] were recorded in 14 patients and may play an important role in the development of these infections. Moreover, 13 patients were smokers and, although the smoker status is not strictly a risk factor for this infection, this condition may lead to produce COPD in the future and to contribute to the infection. Once *S. intermedius* have entered the body, their pathogenicity has been attributed to their trend to form abscesses and suppurated infections [13,15].

Several mechanisms for *S. intermedius* infections have been suggested; among others, aspiration of oral secretions is of particular importance especially in elderly patients.

Table 3 Antimicrobial susceptibility in 9 strains of *S. intermedius*.

Antibiotic	% susceptibility
Cefotaxime	100
Clindamycin	55.5
Erythromycin	55.5
Levofloxacin ^a	100
Linezolid	100
Penicillin ^b	90,9
Vancomycin	100
Daptomycin	100

^aIncluding the strain of Iskandar et al. ^bIncluding the strains of Noguchi et al. and Hannoodi et al.

Regarding to this fact, it has been reported that *S. intermedius* infection tend to be more frequently produced in older patients. However, the mean age of *S. intermedius* infection in this series was 62 years and 7 patients here included were in their fifties or less, indicating the involvement of other factors in triggering the infection. On the other hand, *S. intermedius* tended to be more frequently detected in male patients [16]; in the present manuscript 12 from 15 patients were male. The reasons for the gender differences remain unclear, and further studies will be necessary to elucidate it.

According to our results, cough, chest pain and dyspnea are the main symptoms of PPI due to *S. intermedius*. Moreover, the onset of symptoms and development of the disease is generally rapid. Based on data for 14 patients, the mean time between onset of symptoms and PPI diagnosis was 34 days.

CRP level has a good sensitivity but it is limited by its poor specificity. Out of 9 patients in the present series for whom CRP studies were requested, all cases had CRP > 30 mg/L, which might suggest the presence of infection. In the majority of cases, the CRP level was elevated with a mean value of 208 mg/L. Also, the number of WBC was also elevated in almost all cases with a mean value of 21,400 cells/mm³.

Characteristics of PF were also analyzed. In patients in whom proteins, LDH and WCC levels were reported, in almost all of them the levels of these markers were increased (see table 2). The mean values of proteins, LDH and WCC were 4 mg/dL, 2777 IU/L and 89,484 cells/mm³ respectively. In the same way, the glucose levels were diminished, except in two cases (case 6 and 15) and the mean value was 21.25 mg/dL.

Treatment of infections due to *S. intermedius* should be guided by susceptibility studies although some clinical laboratories do not routinely perform antimicrobial susceptibility testing for these pathogens. *S. intermedius* as well as other members of the SAG are generally susceptible to β -lactam agents. The treatment of choice for these infections has not yet been established but ceftriaxone seems to be the preferred antimicrobial used due to both an excellent activity

and tissue penetration. Regarding penicillin susceptibility, some strains intermediate with this antibiotic have been reported, and there are rare strains with resistance to penicillin [17]. Penicillin-intermediate or -resistant strains are more likely to be *S. anginosus* or *S. intermedius* than *S. constellatus* [17]. If allergy or resistance to β -lactam agents may be demonstrated, vancomycin is an appropriate alternative to treatment. Overall, fluoroquinolones are susceptible to SAG although MICs are high, but these microorganisms tend to develop resistance quickly and seems to be not appropriate for empirical treatment [18]. Most strains of the SAG are resistant to aminoglycosides and macrolide resistance appears to be increasing [17,19]. In the present study, 100% of susceptibility was obtained for cefotaxime, levofloxacin, linezolid, vancomycin and daptomycin, whereas only 55% of susceptibility was found for erythromycin and clindamycin. Only one isolate was intermediate to penicillin. Overall, susceptibility to several antibiotics is shown and antibiotic resistance in *S. intermedius* may be initially not considered a problem, although monitoring through susceptibility testing is advisable.

In the majority of cases, the diagnosis was carried out by culture of PF. In fact, drainage of pleural effusion was performed in all patients; other surgical procedures were pleurectomy, thoracotomy, decortication, and debridement.

The outcome was generally favourable and cure was documented in 10 patients. Two patients improved of the disease and in two cases the treatment fails and finally died as a consequence of the infection.

PPIs caused by *S. intermedius* are uncommon infections with few cases published in the medical literature. These infections tend to occur in males, smokers and with different risk factors such as periodontal diseases, alcoholism and COPD. The diagnosis may be suspected by elevation of CRP and WBC and must be confirmed microbiologically, taking samples of pleural fluid and/or lung tissue. Antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus* strains is also highly recommended. The association of antimicrobial drugs with drainage of pleural effusion is recommended to eradicate the infection.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

FUNDING

None to declare

REFERENCES

1. 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. doi: 10.1016/j.arbres.2010.06.014.

2. Kawamura Y, Hou XG, Sultana F, Miura H, Ezaki T. Determination of 16S rRNA sequences of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus gordonii* and phylogenetic relationships among members of the genus *Streptococcus*. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 406-8. PMID:7537076
3. Khaja M, Adler D, Lominadze G. Expressive aphasia caused by *Streptococcus intermedius* brain abscess in an immunocompetent patient. *Int Med Case Rep J* 2017; 10: 25-30. doi: 10.2147/IMCRJ.S125684.
4. Parthvi R, Amin M, Mehra S. Antimicrobial therapy for pyogenic liver abscess secondary to *Streptococcus intermedius* bacteremia. *Am J Ther* 2017; 24: e770-e771. doi: 10.1097/MJT.0000000000000537.
5. Roy WJ, Roy TM, Davis GJ. Thoracic empyema due to *Streptococcus intermedius*. *J Ky Med Assoc* 1991; 89: 558-62. PMID:1748832.
6. Khatib R, Ramanathan J, Baran Jr. J. *Streptococcus intermedius*: a cause of lobar pneumonia with meningitis and brain abscesses. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 396-7. PMID:10671350.
7. Mautner GH, Lu I, Ort RJ, Grossman ME. Transverse leukonychia with systemic infection. *Cutis* 2000; 65: 318-20. PMID:10826095.
8. Iskandar SB, Al Hasan MA, Roy TM, Byrd RP. *Streptococcus intermedius*: an unusual cause of a primary empyema. *Tennessee Med* 2006; 99: 37-9. PMID:16681236.
9. Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, Naito K, et al. Pneumonia and empyema caused by *Streptococcus intermedius* that shows the diagnostic importance of evaluating the microbiota in the lower respiratory tract. *Intern Med* 2014; 53: 47-50. PMID:24390528.
10. Hannoodi F, Ali I, Sabbagh H, Kumar S. *Streptococcus intermedius* causing necrotizing pneumonia in an immune competent female: a case report and literature review. *Case Rep Pulmonol* 2016; 2016: 7452161. doi: 0.1155/2016/7452161.
11. Noguchi S, Yatera K, Kawanami T, Yamasaki K, Naito K, Akata K, et al. The clinical features of respiratory infections caused by the *Streptococcus anginosus* group. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 133. doi: 10.1186/s12890-015-0128-6.
12. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, 10th edition, 2011. Washington, DC.
13. Sunwoo BY, Miller WT. *Streptococcus anginosus* infections: crossing tissue planes. *Chest* 2014; 146: e121-e125. doi: 10.1378/chest.13-2791.
14. Claridge JE, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1511-5. doi: 10.1086/320163.
15. Whitley RA, Bighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 243-4. PMID:1734062.
16. Porta G, Rodriguez-Carballeira M, Gómez L, Salavert M, Freixas N, Xercavins M, et al. Thoracic infection caused by *Streptococcus milleri*. *Eur Respir J* 1998; 12: 357-62. PMID:9727785.
17. Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, Goldsmith EA, Clarridge JE, Musher DM. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1511-4. PMID:11302819.
18. Yamamoto N, Fujita J, Shinzato T, Higa F, Tateyama M, Tohyama M, et al. In vitro activity of sitafloxacin compared with several fluoroquinolones against *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 171-6. PMID:16472994.
19. Asmah N, Eberspächer B, Regnath T, Arvand M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* group in Germany. *J Med Microbiol* 2009; 58: 222-7. doi: 10.1099/jmm.0.001560-0.

Original Breve

Miguel Cabrero-de Cabo¹
José M. Ramos-Rincón²
Miguel Górgolas-Hernández
Mora³

Panorama actual de la enseñanza de la Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global en la universidad española

¹Medicina de Familia. Servicio de Salud de la Comunidad de Madrid, Madrid, España.

²Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

³Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

Article history

Received: 28 June 2017; Revision Requested: 23 November 2017; Revision Received: 2 December 2017; Accepted: 16 January 2018

RESUMEN

Introducción. La enseñanza de la medicina tropical, salud internacional o salud global en las Facultades de Medicina y Farmacia españolas se desconoce. El objetivo de este estudio es mostrar el panorama actual de la docencia en grado y postgrado.

Material y métodos. Se revisan los planes de estudio, identificando aquellas asignaturas y postgrados con la denominación "Medicina Tropical", "Salud Internacional", "Salud Global" o "Enfermedades Importadas".

Resultados. En 15 de las 40 (37,5 %) facultades de Medicina se imparte durante el grado la materia de Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global. En 14 de ellas (93,3%) con carácter optativo y en 1 (6,7%) con carácter obligatorio. En 4 de las 22 (18,1%) facultades de Farmacia se imparte en el grado la materia de medicina tropical, salud internacional o salud global.

Conclusión. La docencia en Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global en las facultades de Medicina y Farmacia tienen una presencia limitada actualmente.

Palabras clave: Educación; Grado en medicina; Grado en farmacia, Postgrado; Medicina Tropical; Salud Internacional; Salud Global.

A current overview of the teaching of Tropical Medicine, International Health and Global Health in the Spanish university

ABSTRACT

Background. The teaching of tropical medicine, international health or global health in the Spanish Schools of Medicine and Pharmacy is unknown. The objective of this study is to show a current overview of teaching in degree and postgraduate.

Material and methods. The curricula are reviewed, identifying those subjects and postgraduate courses with the denomination "Tropical Medicine", "International Health", "Global Health" or "Imported Diseases".

Results. In 15 of the 40 (37.5%) schools of Medicine the subject of Tropical Medicine, International Health or Global Health is taught during the degree. In 14 of them (93.3%) with an optional character and in one (6.7%) with obligatory character. In 4 out of 22 (18.1%) Pharmacy schools are taught in the degree of Tropical Medicine, International Health or Global Health.

Conclusions. The teaching in Tropical Medicine, International Health and Global Health in the Schools of Medicine and Pharmacy in Spain has, currently, a limited presence.

Key Words: Teaching; Medical Schools; Students; Undergraduate; Tropical Medicine; International Health; Global Health.

INTRODUCCIÓN

Vivimos en un mundo globalizado en el que los flujos migratorios de personas van en aumento con fines profesionales, sociales, de ocio o de carácter humanitario [1]. En las últimas décadas estamos experimentando un aumento de las enfermedades emergentes y re emergentes, por lo que los estados y las organizaciones internacionales deben estar preparados para posibles futuras epidemias y pandemias [2].

Correspondencia:
José M. Ramos.
Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alacant.
Ctra. de Valencia, Km 87. 03550 Sant Joan d'Alacant. Alicante.
Tfno.: +34 655662035.
E-mail: jose.ramosr@goumh.umh.es

Clásicamente estos problemas se abordaban en la Medicina Tropical, disciplina que estudia los problemas de salud en climas tropicales y subtropicales y que nace a mediados del siglo XIX, durante la época del colonialismo, y que toma cuerpo de disciplina a principios del siglo XX con la creación de las Escuelas de Medicina Tropical de Londres, Liverpool y Amberes [3]. A mediados del siglo XX se incorpora el concepto de Salud Internacional que incluye la salud materno infantil. A finales de siglo XX se acuña el concepto de Salud Global, disciplina que engloba las dos anteriores y en la que se incluye problemas de salud transmisibles y no transmisibles, determinantes y soluciones de carácter transnacional para lograr la mejora de la salud y la equidad global [4].

El inicio de estas enseñanzas en las universidades españolas ha sido tardío, sin embargo parece relevante para que los profesionales de la salud puedan afrontar los retos a los que nos enfrentamos en el siglo XXI. Nuestro trabajo tiene como objetivo principal conocer la situación actual de la docencia en Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global en los grados y postgrados de las facultades españolas de Medicina y Farmacia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis descriptivo de los planes de estudio del grado en Medicina y Farmacia en el campo de la Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global.

La población de estudio la constituyen las facultades de Medicina y Farmacia existentes en las páginas webs de la Conferencia Nacional de Decanos de Medicina de España (<http://www.cndmedicina.com/>) y la Conferencia Nacional de Decanos de Farmacia de España (<http://www.decanosfarmacia.org/>) (Anexo 1. Listado de Universidades españolas con Facultad de Medicina). Durante el mes de julio de 2016, se realizó una revisión sistemática para recoger la información correspondiente de los planes de estudio actuales en grado y postgrado. Como fuente de información complementaria, se revisó en la página web de la Agencia Nacional de Evaluación y Calidad y Acreditación (ANECA) para cerciorarse del carácter oficial de los másteres (<http://srv.aneca.es/ListadoTitulos/>).

El análisis consistió en identificar las facultades que presentan, en su plan de estudios de grado, asignaturas con referencia expresa a Medicina Tropical, Salud Internacional, Salud Global y Medicina del Viajero. Posteriormente, se analizó el nú-

Tabla 1 Grados en Medicina y Farmacia que imparten Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global con carácter obligatorio y optativo.

Universidad	Año de creación	Grado	Estatal	Denominación asignatura	Créditos ECTS	Curso
Carácter obligatorio						
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria	1989	M	E	Enfermedades infecciosas y medicina tropical	6	4º
Carácter optativo						
Universidad de Alcalá de Henares	1977	M	E	Enfermedades tropicales y salud global	6	NR
Universidad Alfonso X El Sabio	1993	M	No E	Salud global y sanidad internacional y del viajero	6	NR
Universidad Autónoma de Barcelona	1968	M	E	Salud internacional	3	6º
Universidad Autónoma de Madrid	1968	M	E	Medicina tropical y salud Internacional	3	NR
Universidad de Cádiz	1979	M	E	Medicina tropical e infecciones importadas	3	NR
Universidad Católica San Antonio de Murcia	1996	M	No E	Enfermedades infecciosas tropicales	3	5º
Universidad Complutense de Madrid	1293	M	E	Medicina tropical y del viajero	3	NR
Universidad de Girona	1990	M	E	Las enfermedades tropicales desatendidas-enfoque de salud pública	5	NR
Universidad de Granada	1531	M	E	Diagnóstico microbiológico de las infecciones del viajero e inmigrante	3	4º
Universidad de La Laguna	1792	M y F	E	Enfermedades tropicales y salud internacional	6	NR
Universidad de Lleida	1300	M	E	Salud pública global	6	NR
Universidad Miguel Hernández	1993	F	E	Diagnóstico y terapéutica de las enfermedades importadas	4,5	NR
Universidad de Navarra	1952	M	No E	International health topics	3	NR
Universidad de Navarra	1952	F	No E	Retos y Progresos en Salud Internacional	3	4º o 5º
Universidad de Santiago de Compostela	1495	M	E	Enfermedades infecciosas tropicales y entomología médica	3	3º
Universidad de Zaragoza	1474	M	E	Enfermedades parasitarias tropicales	3	5º
Universidad del País Vasco	1980	F	E	Medicina Tropical, Enfermedades importadas y del Viajero	6	3º

M: grado en medicina; F: grado en farmacia; E: estatal; NR: No reflejado.

Tabla 2 Estudios postgrado que imparten Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global en las facultades de Medicina y Farmacia española.

Universidad	Denominación	Facultad	Modalidad	Carácter	Tipo	Créditos ECTS	Precio aprox.	Nº máximo alumnos	Año de implantación
Universidad Autónoma de Barcelona	Salud internacional y cooperación ^a	M	SP	TP	T+C+Te	65	4.300 €	55	2012-13
Universidad Autónoma de Madrid	Medicina tropical y salud internacional	M	P	TP	T+C+Te+L	60	3.000 €	40	2011-12
Universidad de Barcelona	Salud global ^b	M	P	TP	T+C	60	9.600 €	NR	NR
Universidad Internacional de Cataluña	Neurología tropical y enfermedades infecciosas	M	On	TP	T	50	2.400 €	50	2014-15
Universidad Miguel Hernández	Enfermedades infecciosas y salud internacional	M	SP	TO	T+C+L	60	2.760 €	25	2010-12
Universidad de La Laguna	Investigación y diagnóstico en enfermedades tropicales	F	P	TP	T+L	60	2.160 €	20	2013-14
Universidad de Málaga	Salud internacional	M	SP	TO	T	60	NR	40	2009-10
Universidad Rey Juan Carlos	Medicina tropical y cooperación al desarrollo	M	P	TO	T	60	3.500 €	NR	2014-15
Universidad de Salamanca	Enfermedades tropicales	F	P	TO	T+L	60	NR	30	2010-11
Universidad de Valencia	Enfermedades parasitarias tropicales	F	P	TP	T+L	60	2.772 €	40	2005-6

^aLos estudios en Medicina Tropical fueron creados en 1985. Los primeros cursos se llamaban "Cursos de Formación de Postgrado en Medicina Tropical: Master en Medicina Tropical y Geografía Médica y Diplomatura en Salud Comunitaria en Países en Vías de Desarrollo". A partir del curso 2001 – 2002, se llamaba "Master en Salud Internacional y Medicina Tropical. A partir del curso 2010-2011 "Master de Salud Internacional y Cooperación.

^bEl Máster de Salud Global impartido por Universidad de Barcelona el Instituto de Salud Global, previamente se llamaba Máster Universitario en Salud Internacional

M: facultad de Medicina, F: facultad de Farmacia; P: modalidad presencial; SP: modalidad semipresencial; On: modalidad online; TO: t' título oficial; TP: título propio T: teoría; C: clínica; Te: terreno, L: laboratorio, NR: no reflejado

mero de créditos ECTS, su carácter obligatorio / optativo, y el curso académico en el que se impartía.

En los estudios de postgrado, se analizó el reconocimiento por la ANECA de los estudios (oficial o no oficial), la modalidad (semipresencial, presencial u "online"), el número de créditos ECTS, el número de alumnos, el precio y tipo de docencia (teoría /clínica/laboratorio/terreno).

RESULTADOS

De las 40 universidades españolas con grado en Medicina, 15 facultades (37,5%) imparten la materia que incluye los términos de búsqueda (tabla 1). De las 15, en 14 (93.3%) es con carácter optativo y sólo en el grado en Medicina de la U.de las Palmas de Gran Canaria es de carácter obligatorio (6,7%) y se imparte junto con Enfermedades Infecciosas con el nombre *Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical* teniendo 6 ECTS, perteneciendo a la docencia de cuarto curso. La carga docente de las asignaturas optativas varía entre 3 y 6 ECTS. El 60 % (n=9) tiene 3 ECTS; el 6,7% (n=1) tiene 5 ECTS y el 33,3% (n=5) tiene 6 ECTS.

De las 22 universidades españolas con grado en Farmacia, en 4 facultades (18,2%) se encuentra la materia objetivo de estudio, en todas ellas con carácter optativo. La carga docente varía entre 3 y 6 créditos ECTS.

Respecto al postgrado, tras revisar las 55 universidades con enseñanza de Medicina y Farmacia, se contabilizan una

oferta de 10 másteres relacionados con la Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global; 7 oficiales y 3 no oficiales (tabla 2). Sólo uno de ellos es de modalidad "online", ofrecido por la U. Internacional de Cataluña ("*Máster en neurología tropical y enfermedades infecciosas*"). Únicamente dos de ellos ofrecen la posibilidad de hacer prácticas clínicas en terreno, se tratan del "*Máster en salud internacional y cooperación al desarrollo*" ofrecido por la Universidad Autónoma de Barcelona y el "*Máster en medicina tropical y salud internacional*" ofrecido por la Universidad Autónoma de Madrid. La carga docente varía entre 50 y 65 créditos ECTS. El número máximo de alumnos varía entre 20 y 55 alumnos y los precios oscilan entre 2.100 y los 9.600 euros.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que el 37,5% de los grados en Medicina y el 18,2% de los grados en Farmacia imparten docencia en Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global. El déficit de la formación en grado viene desarrollada y suplementada en el postgrado con la creación de másteres universitarios y títulos propios.

La adaptación de las universidades al Espacio Europeo de Educación Superior, proceso de Bolonia, ha supuesto una necesaria reestructuración de los planes de estudio de todas las titulaciones y ha abierto, en base a las directrices establecidas, la posibilidad de incluir la enseñanza-aprendizaje de ciertas

materias como Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global en los grados de Medicina y Farmacia. Al contrario de otras disciplinas incorporadas a los nuevos planes de estudio como la Medicina de Urgencias y Emergencias o la Medicina Paliativa [5,6], el campo de la Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global tiene una menor representación en los programas de estudio del grado.

La formación en estas disciplinas son una constante en universidades del Reino Unido, Francia [7] o Alemania, así como en Estados Unidos y Canadá. Además el 40% de los estudiantes de Medicina de estos países suelen pasar un periodo de 6 a 10 semanas en un país en vías de desarrollo para crear conciencia de la importancia que tiene la Salud Global [8-9]. En España no se hacen estancias obligatorias, si bien hay ejemplos en estancias voluntarias en el campo de la cooperación como el de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche que ofrece el "Programa de voluntariado de la UMH en Ruanda" que permite a miembros de la comunidad universitaria UMH realizar una estancia de cuatro semanas, durante los meses de verano, en Ruanda. Unos de los objetivos del programa es formar a los participantes en la realidad de la ayuda al desarrollo, éxitos y fracasos de la cooperación y diversas modalidades de ésta [10].

La formación postgrado en Europa está presente desde principios del siglo XX, con la creación de la Escuela de Medicina Tropical e Higiene de Londres y la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, ambas en el Reino Unido [11]; del Instituto de Higiene Marítima y Tropical de Hamburgo (Alemania), del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (Bélgica) o el Instituto de Medicina Tropical de Ámsterdam (Holanda).

En España, el primer estudio de postgrado fue en la Universidad Autónoma de Barcelona, que finalmente derivó en el Máster en Medicina Tropical y Geografía Médica a finales de la década de los ochenta [12]. En la actualidad, la formación postgraduada en España se realiza en diferentes másteres oficiales y propios, algunos únicamente enfocados a la Medicina Tropical, Salud Internacional o Salud Global y otros como parte de formación en enfermedades parasitarias, enfermedades infecciosas o cooperación internacional.

La docencia en Medicina Tropical, Salud Internacional y Salud Global está escasamente incluida en los planes de estudio de grado en Medicina y Farmacia, principalmente, con carácter optativo. En un futuro se espera que en España la oferta docente vaya incrementándose en grado y postgrado para que los estudiantes y profesionales puedan hacer frente a los retos del siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo forma parte del Trabajo Fin de Máster en Medicina Tropical y Salud Internacional, Universidad Autónoma de Madrid.

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.

REFERENCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. OECD. La migración mundial en cifras. Disponible en: <https://www.oecd.org/els/mig/SPANISH.pdf> [Consultado, 1 Julio 2017]
2. World Tourism Organization. UNWTO Tourism Highlights 2016 Edition. <http://www.e-unwto.org/doi/pdf/10.18111/9789284418145>
3. Cook GC1, Webb AJ. The Albert Dock Hospital, London: the original site (in 1899) of Tropical Medicine as a new discipline. *Acta Trop.* 2001;79:249-55. PMID:11412810
4. Ooms G, Hammonds R, Decoster K, Van Damme WW. Global health: What it has been so far, what it should be, and what it could become 2011, Antwerpen, Belgium. Disponible en: <https://www.medbox.org/global-health/global-health-what-it-has-been-so-far-what-it-should-be-and-what-it-could-become/preview?q=> [Consultado, 1 Julio 2016]
5. Vaquero Cruzado J. A, Centeno Cortés C. Panorama actual de la enseñanza de medicina paliativa en la universidad española. *Med Pal.* 2014; 21: 3-8. DOI: 10.1016/j.medipa.2013.01.003
6. Coll-Vinent B, Sánchez M, Nogué R, Miró O. La enseñanza de la medicina de urgencias y emergencias en las facultades de medicina: situación actual. *Emergencias* 2010; 22: 21-27.
7. Touze JÉ, Laroche R. Training in tropical medicine in France. *Bull Acad Natl Med.* 2013;197:1365-74. PMID:25796728
8. Rowson M, Smith A, Hughes R, Johnson O, Maini A, Martin S, et al. The evolution of global health teaching in undergraduate medical curricula. *Global Health.* 2012;8:35. DOI: 10.1186/1744-8603-8-35
9. Bozorgmehr K, Schubert K, Menzel-Severing J, Tinnemann P. Global Health Education: a cross-sectional study among German medical students to identify needs, deficits and potential benefits (Part 1 of 2: Mobility patterns & educational needs and demands). *BMC Med Educ.* 2010;10:66. DOI: 10.1186/1472-6920-10-66.
10. Voluntariado en Ruanda. Disponible en: <http://internacional.umh.es/cooperacion-y-voluntariado/voluntariado-en-ruanda/> [Consultado, 22 Febrero 2018]
11. Kirby T. Profile: Liverpool School of Tropical Medicine, UK. *Lancet.* 2016;387:1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30190-8.
12. Máster en Salud Internacional y cooperación. Disponible en: <http://medicinatropical.uab.es/> [Consultado, 1 Julio 2017]

Original Breve

Mónica de Frutos¹
Luis López-Urrutia¹
Clara Berbel²
Marta Allue²
Silvia Herrera³
José Manuel Azcona⁴
Xabier Beristáin⁵
Esteban Aznar⁶
Miriam Albert⁷
Cristina Ruiz⁸
José María Eiros¹

Brote de *Salmonella* Typhimurium monofásica asociada al consumo de carne asada de cerdo

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

²Sección de Epidemiología. Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social. Delegación Territorial de la Junta de Castilla y León en Valladolid

³Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Transmitidas por agua y alimentos, Centro Nacional de Microbiología, Mahadahonda. Madrid.

⁴Hospital de San Pedro, Logroño.

⁵Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

⁶Laboratorios BR Salud, Madrid.

⁷Hospital Virgen de la Concha, Zamora.

⁸Dirección General de Salud Pública de Castilla y León.

Article history

Received: 28 November 2017; Revision Requested: 4 December 2018; Revision Received: 5 December 2017; Accepted: 5 December 2017

RESUMEN

Se describe un brote de gastroenteritis aguda por *Salmonella enterica* serovar Typhimurium monofásica 4, 5, 12: i:-, en una concentración de motos en Valladolid. Se recogió información de 112 afectados pertenecientes a 7 Comunidades Autónomas. La investigación epidemiológica asoció el brote al consumo de bocadillos de carne de cerdo asada con salsa que vendía un puesto ambulante en dicho evento.

Palabras clave: Brote, *Salmonella* Typhimurium monofásica.

Monophasic *Salmonella* Typhimurium outbreak due to the consumption of roast pork meat

ABSTRACT

This report presents an outbreak of monophasic *Salmonella enteric* serovar Typhimurium fagotipe 4, 5, 12: i:-, in a motorcycle concentration in Valladolid. Information was collected to one hundred and twelve affected from seven Spanish Autonomous Communities. The epidemiological investigation associated the outbreak with the consumption of roast pork with sauce sandwiches sold at a street market in that event.

Keywords: Outbreak, monophasic *Salmonella* Typhimurium.

INTRODUCCIÓN

Salmonella enterica es en nuestro medio una causa muy importante de gastroenteritis y desde hace una década el patógeno más frecuente transmitido por alimentos en la Unión Europea. Dentro del género *Salmonella*, son *S. enterica* serovariedad Enteritidis seguida de Typhimurium las más prevalentes como causa de diarrea [1]; en los últimos años una nueva serovariedad ha emergido con fuerza hasta ocupar en Europa el tercer lugar en prevalencia, se trata de la variante monofásica de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 1,4,[5],12:i:- [2-4].

El lunes día 18 de enero de 2016 se recibió en la Sección de Epidemiología del Servicio Territorial de Sanidad de la Junta de Castilla y León en Valladolid la notificación por parte de varios médicos de Atención Primaria de varios casos de gastroenteritis aguda posiblemente relacionados con una concentración de motos en la provincia; en ese momento se inició una investigación epidemiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación epidemiológica llevada a cabo por la Sección de Epidemiología del Servicio Territorial de Sanidad de la Junta de Castilla y León en Valladolid, consistió en una búsqueda activa de casos elaborando una encuesta epidemiológica específica que fue cumplimentada por los profesionales de los diferentes centros. Se notificó una alerta a los Centros de Salud y Hospitales de la provincia, al Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de Castilla y León y al Centro Nacional de Epidemiología. A través del SIVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) de este centro nacional, y de información recabada telefónicamente de los propios pacientes, se obtuvo el resto de la información.

El Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Transmitidas por agua y alimentos del Centro

Correspondencia:
Mónica de Frutos
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega
Calle Dulzaina, 2 47012 Valladolid
Tfno: 983 42 04 00 (ext. 83455)
E-mail: mdefrutosernad@saludcastillayleon.es

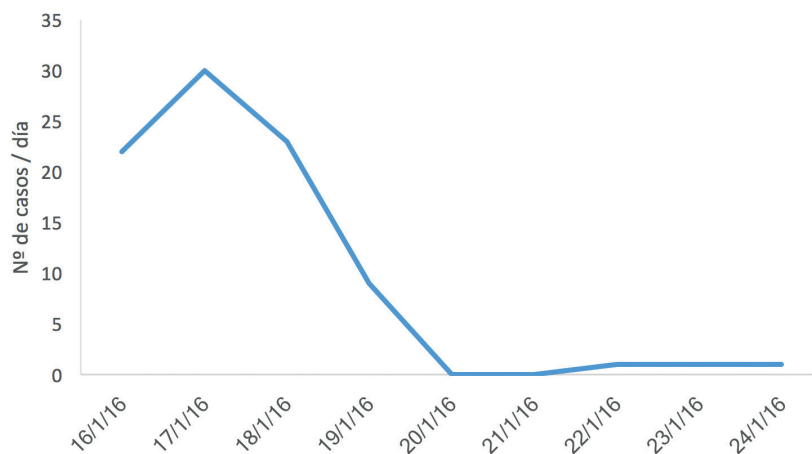


Figura 1 Casos por día de inicio de síntomas

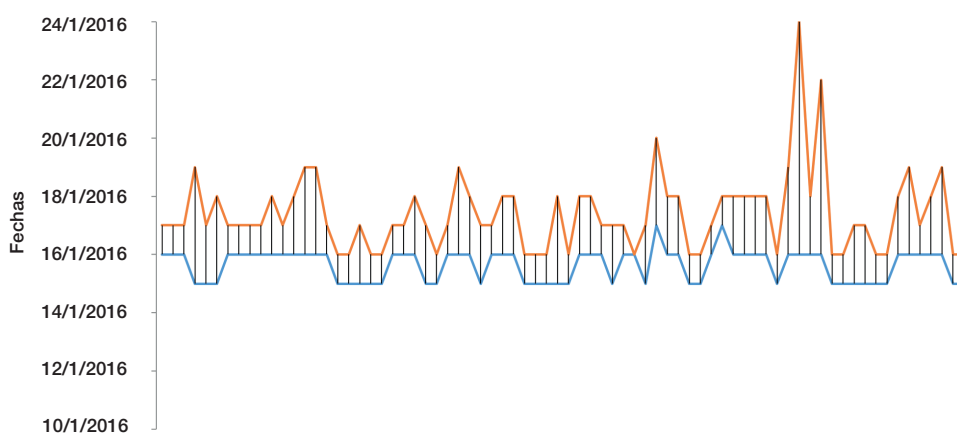


Figura 2 Correlación entre la fecha de consumo (azul) y el inicio de los síntomas (rojo) de los casos de los que se dispone de información.

Nacional de Microbiología realizó la tipificación molecular de las cepas recibidas mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) con las enzimas de restricción *XbaI* y *BlnI* siguiendo el Protocolo *Pulsenet Internacional* [5], serotipificación mediante el esquema de Kauffmann-White [6], fagotipificación mediante el esquema de Anderson et al. [7] y también antibiotipificación mediante el método de difusión en disco utilizando como criterios de interpretación la guía European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [8].

RESULTADOS

Se recabó información de un total de 112 casos, de los cuales 25 procedían de otras Comunidades Autónomas (7 del País Vasco, 7 de Galicia, 5 de Madrid, 3 de Navarra, 2 de Castilla La Mancha y 1 de La Rioja).

La edad media de los afectados fue de 36 años, el 71% de ellos varones y el 29% mujeres.

La sintomatología más frecuente recogida fue la diarrea, presente en el 98% de los casos, seguida de fiebre alta en el 61%, vómitos en el 39% y febrícula en el 20%. Catorce casos requirieron hospitalización (12,5%). No hubo fallecidos.

Se recogieron casos entre el sábado 16 de enero y el domingo 24 de enero de 2016. En la figura 1 se muestra la incidencia de los mismos a lo largo del brote.

El período de incubación promedio, si tomamos como fuente sospechosa la ingesta de cerdo asado fue de 36 horas, en la figura 2 se muestra la relación entre la fecha de consumo y la fecha de inicio de los primeros síntomas de los casos en que disponemos de toda la información.

Se solicitó la realización de coprocultivo en 69 casos, aislándose en 39 *S. enterica* serovar Typhimurium y en 5 *S. enterica* sin especificar la serovariedad. En un caso sospechoso se aisló solo *Campylobacter jejuni*. En 6 casos clínicamente compatibles el coprocultivo fue negativo.

El Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Transmitidas por agua y alimentos del Centro Nacional de Microbiología recibió 14 aislamientos relacionados con el brote, de cinco provincias distintas para su caracterización. En su informe del día 15/02/2016 se señala que todos los aislamientos remitidos son *S. enterica* subespecie *enterica* variante monofásica del serotipo Typhimurium (4,5,12:i:-), que todos ellos pertenecían al fagotipo U311 y que presentaban resistencia a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, tetraciclina, estreptomicina y sulfametoxazol (perfil A AMC Te S Su). Por último, salvo un aislamiento, todos presentaron el mismo perfil de electroforesis, pulsotipo *Xba*I.0096.

Respecto a la fuente probable de infección, todos los afectados excepto dos coincidieron en haber consumido bocadillo de cerdo preparado a la brasa en un puesto ambulante del recinto donde se celebró la concentración motera. Algunos de los afectados habían consumido alimentos en otros lugares del recinto pero muchos afirman que fue el único alimento que consumieron. Solo dos, de todos los afectados encuestados refirieron no haber consumido en ese lugar. No se dispuso de coprocultivo en estos dos casos, por lo que no pudo confirmarse la etiología de su cuadro, siendo éste valorado clínicamente como leve.

El alimento sospechoso fue el cerdo asado que se consumía en bocadillos con salsa. No se ha podido separar el riesgo en cuanto a si se asoció al cerdo o a la salsa, ya que parece ser que la mayor parte de los bocadillos llevaban salsa y con esa misma se pincelaba la carne. No se dispuso del alimento implicado para estudio microbiológico.

DISCUSIÓN

El estudio microbiológico demuestra que, salvo uno, todos los aislamientos son indistinguibles mediante las técnicas utilizadas y por tanto pertenecen a la misma cepa pudiendo tener un origen común, que según el estudio epidemiológico habría sido el bocadillo de carne de cerdo asada con salsa consumido en la concentración, sin que este extremo quede confirmado puesto que no hubo análisis del alimento.

Desde su emergencia en Europa en la última década [1] son pocos los brotes descritos en España causados por esta variante monofásica, que se describe en nuestro país por primera vez en 1997 [9]; de hecho, solo están publicados uno en Castellón [10] y otro en Vizcaya [11], ambos con menor número de casos. Sin embargo sí se han descrito brotes en países europeos como Luxemburgo o Francia que han afectado a cientos de personas [2,12].

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología [13] *S. enterica* serovariedad Typhimurium es la principal causa de diarrea por *Salmonella*, sin embargo es responsable de menos de un 20% de los brotes de toxiinfecciones alimentarias; la explicación puede deberse a las características del comportamiento epidemiológico de la esta serovariedad, que tal y como apuntan Arnedo-Pena et al [14], se transmite a través de carne de cerdo normalmente cruda y lista para comer (curada),

con inóculos implicados generalmente bajos en alimentos que por otra parte suelen consumirse en pequeña cantidad, lo que hace que la probabilidad de aparición de brotes sea menor.

Este brote en el que el alimento implicado parece ser, sin demostrarse, la carne de cerdo asada, quizá tuvo de particular un mayor inóculo en el alimento ingerido por el especial procesamiento, o que la cantidad de alimento consumido por persona fue grande lo que hizo posible que, a diferencia de lo que suele ser el comportamiento epidemiológico de este microorganismo [14], se produjera un gran número de afectados aun cuando el personal expuesto fueron, en general, gente joven y sana.

Este perfil de población expuesta condicionó seguramente el porcentaje de hospitalizados, menor del esperado en un brote por esta serovariente que suele alcanzar el 30% [14], y el hecho también de no producirse ningún fallecimiento a pesar del gran número de afectados.

El tipo de población presente en la concentración hace pensar que pudo haber más personas expuestas que no presentaron síntomas o que fueron leves y autolimitados no precisando atención sanitaria. Además el periodo de incubación, que puede ser hasta de 15 días [14], pudo permitir la aparición de casos tardíos que ya no se relacionaron con la concentración.

Los aislamientos de la variante monofásica del serotipo Typhimurium fagotipo U311 son, según datos del Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Transmitidas por agua y alimentos del Centro Nacional de Microbiología de Mahadahonda, frecuentes en nuestro país, aunque no se encuentran entre los mayoritarios [10,11], siendo el pulsotipo *Xba*I.0096 el frecuentemente encontrado dentro este fagotipo.

El perfil de resistencias más común en los aislamientos monofásicos de *S. Typhimurium*, no solo a nivel nacional sino también europeo, es ATeSSu [15], por lo que la cepa de este brote presentaría una resistencia adicional frente a amoxicilina/ácido clavulánico.

Salmonella Typhimurium monofásica es habitual en la carne de cerdo, de hecho en los estudios de vigilancia de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición es la especie de *Salmonella* más prevalente en los controles de canales de cerdo en España [15], siendo en Europa la segunda más frecuente tras *Salmonella* serovar Derby en los cerdos de engorde para consumo humano. Las variantes monofásicas aisladas en estos animales destinados al consumo, presentan perfil de multiresistencia en un 25,2% de los aislados [12].

La descripción de este brote de gastroenteritis producido por *Salmonella enterica* subespecie *enterica* variante monofásica del serotipo Typhimurium (4,5,12:i:-) además del interés que puede tener por el elevado número de afectados, pone de manifiesto la importancia que van adquiriendo en patología humana serovariedades cada vez más resistentes a los antibióticos. El uso de antibióticos en veterinaria condiciona el hecho

de que sean, estas serovariedades más resistentes las más prevalentes en la colonización de las especies animales que consumimos [4,15,16]. Para minimizar este riesgo y la posibilidad de que brotes como el descrito no se repitan habrá que intensificar los programas propuestos de control de *Salmonella* en cerdos, monitorizando granjas, mataderos, plantas de despiece, así como el transporte y almacenaje de estos alimentos [4].

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Food Safety Authority. The European Union summary report trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. EFSA J 2015; 13:3391. DOI:10.2903/j.efsa.2015.3991
2. Mossong J, Marques P, Ragimbeau C, Huberty-Krau P, Losch S, Meyer G, et al. Outbreaks of monophasic *Salmonella enterica* serovar 4, [5], 12:i:- in Luxembourg, 2006. Euro Surveill 2007; 12: 156-8. <https://doi.org/10.2807/esm.12.06.00719-en>
3. Gallati C, Stephan R, Hachler H, Malorny B, Schoeter A, Nuesch-Inderbinen M. Characterization of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar 4, [5], 12:i:- clones isolated from human and other sources in Switzerland between 2007 and 2011. Foodborne Pathog Dis 2013; 10: 549-54.
4. Ballesté-Delpierre C, Vila J. Why are we still detecting food-related *Salmonella* outbreaks in Spain?. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016; 34:541-3.
5. PulseNet International 2009. One-Day Standardized Laboratory protocol for molecular subtyping of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* by Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) Protocol. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. <https://www.cdc.gov/pulsenet/pdf/ecoli-shigella-salmonella-pfge-protocol-508c.pdf>
6. Grimont PAD, Weill FX. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars. 9th edition Paris, France: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institute Pasteur; 2007. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.231.3561&rep=rep1&type=pdf>
7. Anderson ES, Ward LR, Saxe MJ, de Sa JD. Bacteriophage-typing designations of *Salmonella* Typhimurium. J Hyg (Lond) 1977;78:297-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/321679>
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disk diffusion method. Version 6.0.
9. Echeita MA, Aladueña A, Cruchaga S, Usera MA. Emergence and spread of an atypical *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype 4,5,12:i:-, strain in Spain. J Clin Microbiol 1999; 37:3425.
10. Hernández E, Santamaría R, Ramos G, Herrera-León S, Kárkamo JA, Muniozguren N. Brote de infecciones por *Salmonella enterica* serovar Typhimurium asociado al consumo de chorizo en Bizkaia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016; 34 (9):577-8.
11. Arnedo-Pena A, Sabater-Vidal S, Herrera-León S, Bellido-Blasco J, Silvestre-Silvestre E, Meseguer-Ferrér N, et al. An outbreak of monophasic and biphasic *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* Derby associated with the consumption of dried pork sausage in Castellon (Spain). Enferm Infecc Microbiol Clin 2016; 34 (9):544-50.
12. Raguenaud ME, Le Hello S, Salah S, Weill FX, Brisabois A, Delmas G, et al. Epidemiological and microbiological investigation of a large outbreak of monophasic *Salmonella* Typhimurium 4, 5, 12: i: - in schools associated with imported beef in Poitiers, France, October 2010. Euro Surveill 2012; 17,pii 20289. <https://doi.org/10.2807/ese.17.40.20289-en>
13. Centro Nacional de Epidemiología, <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/publicaciones.shtml>. Web visitada 28 octubre 2017 Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles e Informes del sistema de información microbiológica. Años 2012, 2013, 2014. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad; 2016.
14. Arnedo-Pena A, Bellido-Blasco JB, Romeu-García MA, Meseguer-Ferrer M. Detección de brotes de toxiinfecciones alimentarias por *Salmonella* Typhimurium. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017; 35(7):469-70.
15. Trends and sources of zoonoses and zoonotic agents in foodstuffs, animals and feedingstuffs. Spain – 2015. Report on trends and sources of zoonoses. EFSA [Consultado 28 octubre 2017]. Disponible en :http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/control_oficial/Informe_fuentes_tendencias_Zoonosis_2015.pdf
16. European Food Safety Authority, European Center for Disease Prevention, Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. EFSA Journal 2017; 15(2):4694. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694

Brief report

Eleazar Fernández-Fernández^{1a}
Alberto J. Martín-Rodríguez^{2a}
Mariano Hernández³
José María Navarro-Mari⁴
Ute Römling²
José Gutiérrez-Fernández^{4,5}

First clinical isolation report of *Shewanella algae* from the stools of a patient with acute enteritis in Spain

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

²Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

³Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética, Universidad de La Laguna, Spain and Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias, Universidad de la Laguna, Tenerife, Spain.

⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

⁵University of Granada, Granada, Spain.

Article history

Received: 25 September 2017; Revision Requested: 5 March 2018; Revision Received: 6 March 2018; Accepted: 7 March 2018

ABSTRACT

We report a case of acute enteritis caused by *Shewanella algae* in a cirrhotic patient. Biochemical identification systems revealed to be insufficient to identify the *Shewanella* isolate at the species level, thus requiring 16S rRNA and gyrB partial gene sequencing. Even if co-infection by *Clostridium difficile* could not be ruled out, this is, to our knowledge, the first report of acute enteritis caused by *Shewanella algae* in Europe.

Key words: Enteritis, Molecular characterization, *Shewanella algae*, stools.

Primer aislamiento clínico en España de *Shewanella algae* en heces de un paciente con enteritis aguda

RESUMEN

Presentamos un caso de enteritis aguda causada por *Shewanella algae* en un paciente cirrótico. Los sistemas de identificación mediante pruebas bioquímicas no fueron adecuados para la identificación de *S. algae* a nivel especie, por lo que se requirió la secuenciación parcial de los genes 16S rRNA y gyrB. Aunque la enfermedad debida a la co-infección por *Clostridium difficile* no podría ser descartado, este es, a nuestro entender, el primer caso de enteritis aguda causada por *Shewanella algae* en Europa.

Palabras clave: Enteritis, caracterización molecular, *Shewanella algae*, heces.

INTRODUCTION

More than 50 species conform the *Shewanella* genus. Among them, *Shewanella algae*, *Shewanella putrefaciens*, *Shewanella haliotis* and *Shewanella xiamenensis* can cause disease in humans with the former causing it more often [1]. The reason that explains the prominence of these species to cause disease, and *S. algae* being most abundant, are unknown. *S. algae* are a halophilic Gram-negative rod with a distinctive biochemistry: non-glucose fermenting, cytochrome oxidase positive, nitrate reduction test positive, catalase negative and H₂S producer. It can be found all over the world especially in seawater, aquatic animals and sediments. This microbe can cause disease in human beings. Case reports from the literature include soft tissue infections as preponderant, but also bacteremia, otitis and arthritis, among others [2]. Most of the cases come from warm coastal areas. Acute enteritis cases are scarce and have been reported in association with *Escherichia coli* as another pathogen [3] and as a chronic diarrhea case [4]. We present a case of acute enteritis that included *S. algae*.

CASE REPORT

We report the case of a 69 years old patient with liver cirrhosis, ischemic heart disease, high blood pressure and two admissions in the last two months. He lives in an urban area in southern Spain, 67 km away from the coast with his wife, retired for several years. Contact with wild animals, recent trips to the coast, consumption of unprocessed food, or contact with water or algae had not been reported.

The patient arrived at the emergency room with an acute onset, non-bloody diarrhea that had begun 7 days ago. In the next few hours, his condition deteriorated as he had developed shock, acute kidney injury, metabolic acidosis and hyperkalemia. He was then admitted to the ICU. After receiving adequate life support and empiric antibiotic therapy consisting of ciprofloxacin plus metronidazole, he recovered and was

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

^aThese authors contributed equally to this article.

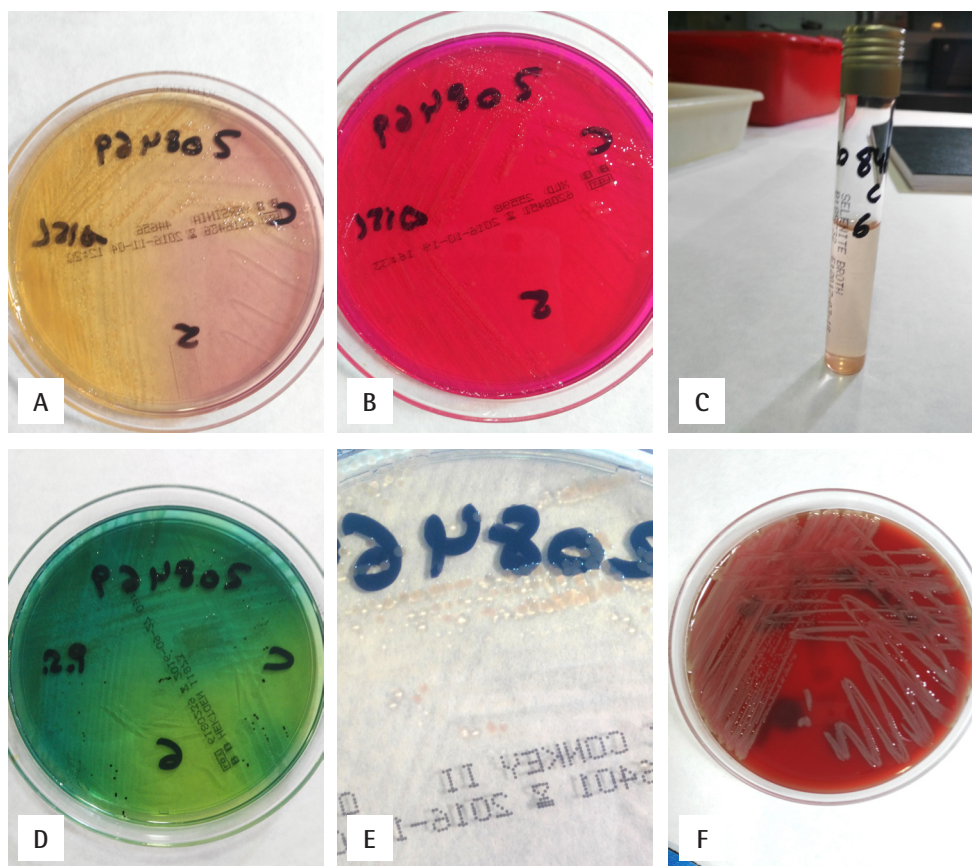


Figure 1 Growth of *Shewanella algae* on culture media (A = CIN, B = XLD, C = selenite broth, D = Hecktoen, E = MacConkey, and F = blood agar) for enteropathogenic bacteria.

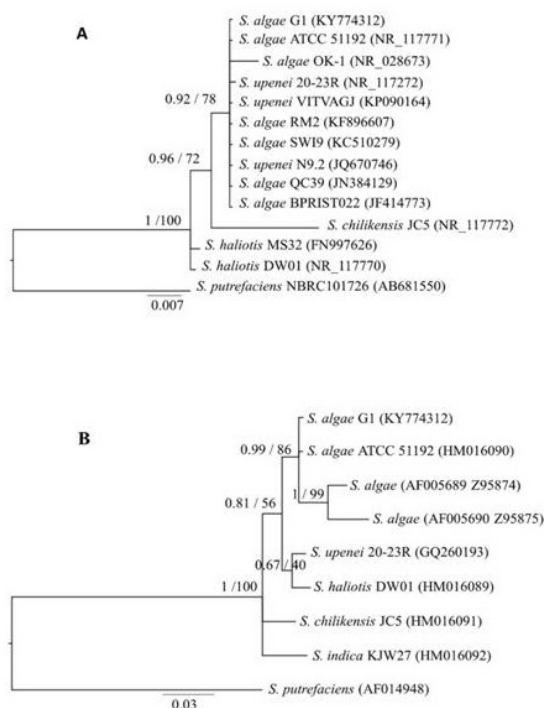
transferred to the general Gastroenterology ward from where he was discharged. Stools samples obtained in the emergency room came back positive for *S. algae* and Toxin (A+B) *Clostridium difficile*. The *S. algae* isolate grew on all growth culture media that are commonly used for the isolation of enteropathogenic bacteria as well as on non-selective media like blood agar and in chromogenic medium specific for the isolation of uropathogens (Uriselect 4, BioRad, Madrid, Spain) (figure 1). The isolate was also found to be ornithine decarboxylase positive, indole negative, unable to produce acid from sucrose, and resistant to colistin. It was able to grow in 6.5% NaCl, to cause hemolysis and mucoid colonies in blood agar. *S. algae* grew at 42°C and were identified by mass spectrometry MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, Bruker Daltonics, Madrid, Spain) (score 2.16). It was not identified by API 20NE (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France) or MicroScan Walkaway (Beckman Coulter, L'Hospitalet de Llobregat, Spain).

As *S. algae* and *S. halotis* cannot be clearly differentiated on the basis of their biochemical characteristics or by MALDI-TOF [5], a molecular characterization of the isolate was conducted. Partial sequences of the *16S rRNA* and *gyrB* genes were obtained after PCR amplification with the primer pairs 8F

(AGAGTTTGATCCTGGCTCAG) / 1492R (GGTACCTTGTTACGACTT) [6], and SW-GYRB-F (GAAGTGGCKATGCAGTGGAA)/SW-GYRB-R (CGRCRAATACCACAGCCRAG) [7], respectively. Both sequences were deposited in the GenBank sequence database (NCBI) under the accession numbers KY774312 (*16S rRNA*) and KY774313 (*gyrB*), and the phylogenetic relationships of the isolate, hereafter designated as G1, were reconstructed (figure 2). Of note, *16S rRNA* sequencing revealed to be insufficient to provide identification at the species level (figure 2A). As shown in figure 2B, the taxonomical position of G1 falls univocally within the *S. algae* clade for the *gyrB* reconstruction.

Antibiogram performed by E-Test in Mueller-Hilton medium and aerobiosis using an inoculum matching a 0.5 McFarland turbidity standard revealed the following MICs (mg/L): ampicillin (0.125), ciprofloxacin (0.094), trimethoprim-sulfamethoxazole (0.19), cefotaxime (0.125), gentamicin (0.138) and colistin (3). The patient had another hospital admission due to acute diarrhea secondary to *C. difficile* infection one month after the reported incidence. A stool sample obtained one month later without the patient having signs of infection came back negative for *S. algae*.

Ethical statement. The study protocol was carried out

**Figure 2**

Bayesian phylogenetic trees of isolate G1 and reference strains based on partial 16S rRNA sequences (1406 nt, Hasegawa-Kishino-Yano distance model, invariant sites) (A) and gyrB (597 nt, Tamura and Nei model with equal base frequencies, gamma distribution) (B). Accession numbers are given in parentheses. Maximum likelihood trees showed the same topology. Numbers at the nodes are the Bayesian posterior probability after 5×10^6 generations and bootstrap after 1000 replicates. The scale bar indicates the number of substitutions per site.

in accordance with the Declaration of Helsinki. This was a non-interventional study based solely on routine procedures using biological material only for standard gastrointestinal tract infection diagnostics as prescribed by attending physicians. There was no additional sampling or modification of the routine sampling protocol, and data analyses were carried out using an anonymous database. Therefore, ethical approval was considered unnecessary according to national guidelines. The Clinical Management Unit of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of the University Hospital Virgen de las Nieves, Spain granted permission to access and use the data.

DISCUSSION

Even though most *Shewanella* infections are caused by *S. algae* and to a lesser extent *S. putrefaciens*, over the last few

years, two other species with a pathogenic potential to humans have been reported, namely *S. haliotis* [8] and *S. xiamenensis* [9]. A pathogenic potential of *S. algae* is increasingly recognized worldwide [1]. Since the *Shewanella* genus is abundant in marine environments, infection often occurs via contact with seawater or consumption of raw seafood. Strikingly, in some other cases like the one presented here, no apparent relationship to such risk factors exist. This pathogen has been identified in opportunistic infections in patients on peritoneal dialysis, with neoplastic disease, tuberculosis and hepatobiliary disease like the case we have presented [5].

While we cannot rule out a simultaneous infection with *C. difficile*, it is worth noting that the patient had already tested positive for *C. difficile* infection in a recent admission. At any rate, we were unable to find other *S. algae* plus *C. difficile* acute diarrhea cases in the literature. Sometimes, automated systems used in microbiology laboratories cannot yield a reliable identification of *Shewanella* spp. Thereby, it is necessary to resort to molecular analyses involving the sequencing of more than one gene, as in the case reported herein, since 16S rRNA sequencing and MALDI-TOF mass spectrometry may not be enough to discriminate at the species level. There are no previous *S. algae* infection cases reported in our area. However, it is important to know its potential to cause severe gastrointestinal disease in immunocompromised patients in order to identify it readily. It is also worth highlighting the need for conducting accurate species identification given the limitations even of modern, up-to-date identification techniques.

FUNDING

None to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Holt HM, Gahrn-Hansen B, Bruun B. *Shewanella algae* and *Shewanella putrefaciens*: clinical and microbiological characteristics. Clin Microbiol Infect 2005;11: 347-52. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01108.x
- Sharma KK, Kalawat U. Emerging infections: *Shewanella*- A series of five cases. J Lab Physicians 2010;2: 61-5. DOI: 10.4103/0974-2727.72150
- Dey S, Bhattacharya D, Roy S, Nadgir SD, Patil A, Kholkute SD. *Shewanella algae* in acute gastroenteritis. Indian J Med Microbiol 2015;33: 172-5. DOI: 10.4103/0255-0857.148442
- Molina-Guevara E, Ureña-Romero S, Ramírez-Salas A, Oropeza-Barrios G. *Shewanella algae* en un paciente con diarrea crónica. Primer caso en Costa Rica. Acta Méd Costarricense 2009; 51:172-4. <http://ref.scielo.org/gt5dxr>
- Byun JH, Park H, Kim S. The Phantom Menace for the patients with

hepatobiliary diseases: *Shewanella haliotis*, often misidentified as *Shewanella algae* by biochemical tests and MALDI-TOF. Jpn J Infect Dis 2017; 70:177-80. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.658

6. Ellis MW, Johnson RC, Crawford K, Lanier JB, Merrell DS. Molecular characterization of a catalase-negative methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* subsp. strain collected from a patient with cutaneous abscess. J Clin Microbiol 2014; 52:344-66. DOI: 10.1128/JCM.02455-13
7. Antonelli A, Di Palo DM, Galano A, Becciani S, Montagnani C, Pecile P et al. Intestinal carriage of *Shewanella xiamenensis* simulating carriage of OXA-48-producing *Enterobacteriaceae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 82:1-3. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.02.008
8. Poovorawan K, Chatsuwan T, Lakananurak N, Chansaenroj J, Kormolmit P, Poovorawan Y. *Shewanella haliotis* Associated with Severe Soft Tissue Infection, Thailand, 2012. Emerg Infect Dis 2013; 19:1019-21. DOI: 10.3201/eid1906.121607
9. Zong Z. Nosocomial peripancreatic infection associated with *Shewanella xiamenensis*. J Med Microbiol 2011; 60:1387-90. DOI: 10.1099/jmm.0.031625-0

Carta al Director

Juan-Bautista Gutiérrez-Aroca
Pilar Ruiz-Martínez
Lucía Rodríguez-Ruiz;
Manuel Casal-Román

Distribución del genotipo del Virus de la Hepatitis C en Córdoba

Microbiology Service of the Reina Sofia University Hospital Córdoba-Spain

Article history

Received: 18 July 2017; Revision Requested: 1 September 2017; Revision Received: 28 November 2017; Accepted: 28 November 2017

Sr. Editor: La infección por el virus de la hepatitis C es un problema de salud de primera magnitud. Según la OMS existen entre 130 y 150 millones personas infectadas con este virus, que corresponde al 2-2.5 % de la población mundial. La infección aguda por el virus de la hepatitis C puede evolucionar de distintas formas y es considerado la principal causa de infección postransfusión, siendo la principal causa de trasplante hepático en países desarrollados [1]. El virus de la hepatitis C fue identificado en 1989. Es un virus ARN de polaridad positiva de cadena simple de 9,6 kb. Perteneciente a la familia Flaviviridae, y representa el único miembro del género hepacivirus. Se divide en 7 genotipos enumerados según el orden de descubrimiento en base a la similitud en la secuencia de nucleótidos. Hay al menos 67 subtipos que se enumeran alfabéticamente en minúscula. La variabilidad de genotipos condiciona las respuestas frente al tratamiento. [2-3]. Los objetivos de este trabajo han sido, Determinar la prevalencia de los principales genotipos del VHC en la provincia de Córdoba, de España, y en Europa.

Se estudiaron un total de 4.103 pacientes a partir de sueros de la provincia de Córdoba diagnosticados de hepatitis C a los que se les había detectado anticuerpos por quimioluminiscencia. A continuación se les realizó el genotipo, del VHC en nuestro Servicio de Microbiología, en un periodo de 13 años, comprendido entre 2003 y 2015. El genotipado se realizó mediante una técnica de hibridación reversa, utilizando el amplificado biotinilado obtenido de la RT-PCR. Se enfrentaron a sondas derivadas de distintos genotipos del VHC fijados en fila a una tira de nitrocelulosa (INNO-LIPA HCV II Innogenetics) [4].

De los resultados de los distintos genotipos encontrados,

el genotipo 1 con un 69,6%, es el más frecuente (2.855 casos) predominando el genotipo 1b con un 35,1% de pacientes (1.441). El segundo subtipo más prevalente es el 1a con 23,1% (947). El segundo genotipo en frecuencia es el genotipo 3 con 19,5% (799), siendo el subtipo 3a es el más frecuente con un 18,9% de casos (779). Le sigue en frecuencia 4 con 9,1% (375). El genotipo 2 ocupa la cuarta lugar, 1,5% (63). Los genotipos menos frecuentes son el 5 y el 6 con 0,2% y 0,02% claramente inferior con respecto al resto de genotipos, sólo hubo 10 casos para el 5 y 1 caso para el 6 [5].

En la bibliografía consultada por nosotros en distintos estudios multicéntricos en España, los resultados obtenidos durante distintos periodos de tiempo, coinciden con los resultados obtenidos por nosotros. El genotipo tipo 1b del VHC es el genotipo más prevalente con una clara diferencia con respecto a los demás genotipos. El segundo genotipo más frecuente fue el 1a seguido del genotipo 3. El genotipo 4 ha ido aumentando su prevalencia a lo largo de los años puede, estar relacionado con la inmigración. El genotipo 2 mantiene su frecuencia por delante de los genotipos 5 y 6. Los genotipos 5 y 6 han mantenido su baja prevalencia a lo largo de los años siendo los genotipos menos encontrados. Estos resultados son muy similares a los nuestros con ligeras variaciones en los porcentajes en la prevalencia de los genotipos y subtipos, también en estos estudios se nota alguna variación como el genotipo 3 que en un periodo aumenta hasta sobrepasar al genotipo 1a, volviendo a disminuir y quedándose en la tercera posición seguido del genotipo 4 [6-8]. Todos los artículos revisados muestran el mismo patrón de distribución de los genotipos de la hepatitis C en Europa a lo largo de los años, salvo ligeras variaciones. El genotipo 1 es el más prevalente, siendo el subtipo 1b el más frecuente encontrado. El genotipo 3 es el segundo más frecuente seguidos del 4 y el 2, con ligeras diferencias entre países, muy similares a los nuestros. Los genotipos 5 y 6 se encuentran en una muy baja prevalencia [1,9,10].

Correspondencia:
Juan-Bautista Gutiérrez-Aroca
Servicio de Microbiología-Hospital Universitario Reina Sofia
Avda Menéndez Pidal s/n Córdoba
Tfno. 957010432
E-mail: mi1guarj@uco.es

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordillo R, Gutiérrez-Aroca JB, Casal-Román M. El virus de la hepatitis C como patógeno emergente II: Epidemiología y vías de transmisión. *Enf. Emerg.* 2004;7:125-129
2. Webster D, Klenerman P, Dusheiko G. Hepatitis C. *Lancet.* 2015;385(9973):1124-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
3. Llanes MS, Palacios NS, Piccionea M, Ruiza MG, Layanaa C. Aspectos moleculares de la respuesta antiviral contra el virus de la hepatitis C importantes para el desarrollo de vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(4): 273-80. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.12.012
4. Stuyver L, Wyseur A, Van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second -generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2259-66. PMID: 8862595
5. Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz-Martínez P, Rodríguez-Ruiz I, Bañón R, Casal M. Genotipos del VHC. Situación hasta el 2015 en Córdoba. En XXVIII Reunión Anual Huelva Sociedad andaluza de microbiología y parasitología clínica SAMPAC; 2016.
6. Buti M, Franco A, Carmon I, Sánchez-Ruano JJ, Sansó A, Berenguer M et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: diSHCovery study. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(3):145-53. PMID: 26032999
7. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(1):20-5. PMID: 16537058
8. Ramos-Sánchez Mdel C, Martín-Gil FJ. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over the 1999-2010 period in northern Valladolid, Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2011; 85(2): 227-30. DOI: 10.1590/S1135-57272011000200010
9. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77-87. DOI: 10.1002/hep.27259
10. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011; 31 Suppl 2:30-60. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x

Carta al Director

Fernando Tornero Romero^{1,2}
M^a Luisa Docavo
Barrenechea-Moxó^{2,3}
Luis Picazo García^{2,4}
María del Carmen Santos^{2,5}
Juan González del Castillo^{2,6}

Respuesta a "Profilaxis post-exposición frente VIH: visión desde Urgencias"

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

²Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

³Centro de Salud de Valle Inclán, Madrid, España

⁴Centro de Salud de Campamento, Madrid, España

⁵Centro de Salud Las Águilas, Madrid, España

⁶Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid

Article history

Received: 28 July 2017; Accepted: 7 September 2017

Sr. Editor: Hemos leído con interés el estudio realizado por Escudero-Sánchez et al [1] acerca de la utilización de la profilaxis post-exposición (PPE) frente al VIH, en el que se muestra que la elección del tratamiento antirretroviral (TAR) fue adecuada y que el seguimiento de los pacientes sometidos a la profilaxis es un área clara de mejora. Nos gustaría realizar algunos comentarios para ofrecer la visión desde el punto de vista de los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH), ya que es un tema de consulta prevalente en nuestro ámbito y de una importancia capital a la hora de contener la epidemia del VIH una vez que ha fracasado la prevención primaria [2].

En primer lugar, y respecto a los resultados obtenidos en el trabajo, indicar que no es sorprendente que la elección del TAR sea adecuada, dado que se trata de un aspecto estrictamente protocolizado y de obligado cumplimiento desde hace años en los hospitales, por lo que lo único que debe hacerse es seguir las recomendaciones establecidas para estos casos [3].

En segundo lugar, y desde nuestro punto de vista, es una lástima que el trabajo no aborde si la indicación de la profilaxis fue correcta o no. A pesar de que existen guías que establecen las indicaciones en función del tipo de contacto, las características de la fuente y del paciente, se desconoce si estas se aplican adecuadamente en la práctica clínica habitual, por lo que hubiese sido un dato de enorme interés. La adherencia o no a las guías clínicas es un tema recurrente en la literatura debido a su variabilidad [4].

En tercer lugar, estamos de acuerdo con los autores en que deben establecerse estrategias que eviten la pérdida de seguimiento de estos pacientes en las consultas externas, y en nuestra experiencia podrían obtenerse mejores resultados si se ofrece al paciente la medicación mínima necesaria para

comenzar la PPE, únicamente hasta que puedan acudir al especialista en VIH (24 horas en día laborable) y que el paciente sea dado de alta desde nuestro servicio con una cita para la consulta, donde debería ofrecerse un plan de visitas médicas, información y apoyo psicológico si lo necesitan.

En cuarto lugar, debería al menos plantearse si es preciso realizar un test de VIH urgente a los pacientes candidatos a recibir la PPE considerando la pérdida de seguimiento que muestran estos pacientes y la prevalencia de infección por VIH oculta. Un estudio recientemente publicado [5] mostró que la prevalencia de infección oculta en pacientes que acudían a un SUH era del 0,6%, por encima del 0,1% que marca que el cribado universal es una herramienta coste-efectiva [2]. Los factores independientes asociados a tener infección oculta por VIH fueron ser hombre, presentar signos o síntomas sugerentes de infección en el motivo de consulta, tener antecedentes de hepatitis y no querer saber el resultado de la serología. Por otra parte, el Informe de Vigilancia Epidemiológica del VIH y Sida en España [6] estimaba que en 2014 había un 20-25% de infectados por VIH que desconocía su estado serológico, lo que suponía una prevalencia de infección por el VIH no diagnosticada del 0,1%.

En este sentido, en España se está trabajando en programas de diagnósticos en Atención Primaria, como el estudio VI-HAP (Implementación de la oferta rutinaria de la prueba de VIH en Atención Primaria) [2,7], pero no se ha abordado la utilidad que pueden tener los SUH para mejorar el diagnóstico precoz, considerando además que no implicaría cambios organizativos en nuestro sistema [8] y que las técnicas diagnósticas ya están implantadas en gran parte de nuestros centros [9].

Los SUH son para muchos pacientes el único punto de contacto con el sistema sanitario, sobre todo en el caso de pacientes jóvenes y sin patología crónica. En este contexto, la realización de un cribado universal o dirigido, aunque el paciente acuda por sintomatología no relacionada, puede ayudar al evitar diagnósticos tardíos, que se traduce en un aumento

Correspondencia:
Juan González del Castillo
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Phone Number: (34) 91.330.37.50
FAX Number: (34) 91.330.35.69
Email: jgonzalezcast@gmail.com

de los costes sanitarios, una peor respuesta al tratamiento, un incremento en la morbilidad y un aumento de las tasas de contagio, en comparación con aquellos diagnósticos precoces. El retraso diagnóstico constituye un problema de Salud Pública de gran magnitud considerando las tasas de incidencia y prevalencia que existen en nuestro país, por lo que no debemos dejar al margen ningún nivel asistencial que pueda ser de utilidad para este propósito.

Por último, no debemos olvidar que pueden existir otros riesgos en nuestro paciente además de la infección por VIH, como son la transmisión de los virus de hepatitis B y C, así como la infección por *Treponema pallidum*, gonococo o *Chlamydia* [10], situaciones que también deben ser adecuadamente valoradas.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Escudero-Sánchez R, Kurt Meier-de-Taboada CJ, Bartolome-García E, Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan PM, Losa-García JE. Post-exposure prophylaxis against HIV, do we use our resources appropriately?. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:293-296. PMID: 28612589
- Polo R, García-Carrasco E. Detección de la infección por el VIH en los servicios de urgencias españoles: ¿realidad o utopía?. *Emergencias*. 2016;28: 293-4. PMID: 29106097
- Mateos Rodríguez AA. Recomendaciones sobre profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Emergencias*. 2009;21:42-52. DOI:10.1016/j.eimc.2015.06.014.
- Del-Moral-Luque JA, Colás-Ruiz E, Gil-Yonte P, Fernández-Cebrián JM, Villar-Del-Campo MC, Delgado-Iribarren A, et al. Assessment of antibiotic prophylaxis adequacy in rectal surgery. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:14-8. PMID: 28010057
- Pizarro Portillo A, Del Arco Galán C, De los Santos Gil I, Rodríguez Salvanés F, Negro Rua M, Del Rey Ubano A. Prevalencia y características de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticados de novo en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:313-9. PMID:29106101
- Vigilancia epidemiológica del VIH y Sida en España. Actualización a 30 de julio de 2015. Publicado en noviembre de 2015. (Consultado 1 Julio 2016). Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLe-siones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
- Estudio VIHAP. (Consultado 1 Julio 2016). Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Presentacion23NOV2015BRodriguez.pdf>
- Lobón LF, Anderson P. Innovación en Medicina de Urgencias y Emergencias: cinco aspectos organizativos que podrían cambiar nuestra práctica. *Emergencias*. 2017;29:61-4. PMID: 28825271
- Aguinaga A, Navascués A, Polo I, Ezpeleta C. Comparative study of HIV-1/2 antibody confirmatory assay: Geenius™ versus INNO-LIA™. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:40-44. PMID: 28010056
- Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e235-e279. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30310-9.

Respuesta autores - Profilaxis post-exposición frente VIH: visión desde Urgencias

Rosa Escudero-Sánchez¹, Christian J. Kurt Meier-de-Taboada², Emma Bartolome-García³, Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan⁴, Juan Emilio Losa-García¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

²Servicio de Medicina del Trabajo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

Agradecemos el interés mostrado por Tornero-Romero et al. En nuestro trabajo [1] evaluamos la indicación y seguimiento de las profilaxis postexposición (PPE) frente el VIH administradas en un hospital. Los Servicios de Urgencia Hospitalarios (SUH) son el lugar donde con más frecuencia se pauta la PPE, y donde más dudas se presentan. La protocolización de la PPE no ocupacional (PPE-NO) es una manera de estandarizar su manejo, con el objetivo de poder ser ofrecida a todos los contactos en riesgo de transmisión del VIH, por médicos menos familiarizados con el manejo clínico de fármacos antirretrovirales (FAR). Es necesario actualizar las recomendaciones con cierta periodicidad y llevar a cabo actividades docentes de divulgación dirigidas a los sanitarios prescriptores.

En nuestro trabajo no evaluamos las pautas no iniciadas de PPE, por dificultades en la identificación de los casos con exposición de riesgo para la identificación de VIH (quizás una manera de recogida sería a partir de la codificación del episodio en los SUH con CIE-10 Z20.6). En relación a ello, en el artículo publicado por Marzel et al [2] se describe un estudio retrospectivo de las PPE-NO pautadas en SUH de Suiza entre 2007-2013; 975 personas consultaron por 1051 exposiciones de riesgo, de las cuales se pautó PPE en 644 (61%), aunque únicamente se consideró que eran de riesgo 586 exposiciones (55,7%). Realizaron una evaluación sobre la indicación de PPE-NO y observaron que 485 estaban bien indicadas y 101 no se habían prescrito a pesar de estar indicadas. El motivo por el que no se pautó PPE fue en el 31% por rechazo de los FAR por

parte del paciente, 9% el médico no siguió las recomendaciones y 60% la evaluación del riesgo de la exposición no ocupacional fue incorrecta. Es por ello, que es necesario implementar los conocimientos sobre la evaluación del riesgo en cada tipo de exposición no ocupacional para mejorar la indicación de pautas de prescripción.

Sobre la incorporación de técnicas de cribado en los SUH se han publicado varios artículos, siendo los resultados heterogéneos. En el estudio realizado por Reyes-Ureña et al [3] sobre la prevalencia de infección oculta de VIH, no demostraron que la realización universal de un test rápido en la Urgencia fuese una medida costo-efectiva debido a la baja tasa de infección oculta, siendo recomendable en aquellas poblaciones de mayor riesgo. En el artículo publicado por Pérez-Elías et al [4] diseñaron un cuestionario de 22 preguntas sobre el riesgo de exposición de VIH, con el que demostraron buenos resultados en la identificación de pacientes de alto riesgo como parte de la estrategia de cribado para realizar el test diagnóstico de VIH. En cambio, en un artículo publicado en una revista americana [5] abogan por un cribado universal basándose en el ahorro de costes de un nuevo caso de VIH, en la adherencia al sistema sanitario que se consigue y en una supresión virológica precoz. Por último, en el artículo publicado por Henríquez-Camacho et al [6], se describe un metaanálisis de 28 artículos en el que se compara, en los SUH, la estrategia de solicitar el consentimiento al paciente para la realización del test diagnóstico de VIH (inclusión voluntaria), frente a la realización del test cribado sin consentimiento (exclusión voluntaria). No encontraron diferencias en el número de nuevos diagnósticos de VIH entre ambas estrategias, aunque sugieren la estrategia de exclusión voluntaria en zonas con prevalencia de infección oculta de VIH $\geq 0,1\%$.

En cuanto al cribado en Atención Primaria, los artículos publicados coinciden con la eficacia del cribado dirigido a la población con factores de riesgo para la transmisión de VIH. En el artículo publicado por Martín-Cabo et al [7] se muestran los resultados de un estudio de intervención realizado en un centro de salud, sobre la oferta del test diagnóstico de VIH a pacientes que precisaban una extracción de sangre por otro motivo. El grado de aceptación de la prueba fue bueno, siendo únicamente rechazada por 1,5% de los pacientes; no hubo ningún resultado positivo, aunque el 93% de los pacientes incluidos reconocían haber presentado algún factor de riesgo para la transmisión de VIH. En el estudio publicado por Baggaley et al [8] se muestran los resultados de primer estudio económico derivados del estudio RHIVA2 (ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre la evaluación del cribado de VIH en Atención Primaria). Los datos confirman la PPE como una medida costo-efectiva a medio plazo en regiones de alta prevalencia de VIH, basado en el diagnóstico precoz y en la reducción de la transmisibilidad.

Dado que es en Atención Primaria donde con más frecuencia ocurre el primer contacto con el sistema sanitario, podría ser el lugar idóneo para la realización de test diagnósticos dirigidos a la población en riesgo de VIH. Además de ello, desde Atención Primaria se debería continuar con la implementación

de campañas dirigidas a la población sobre la prevención de la transmisión de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). También sería interesante el realizar estudios sobre la percepción del riesgo de la transmisión del VIH en el paciente expuesto. Una correcta anamnesis sobre los hábitos sexuales permite identificar a los pacientes con factores de riesgo para presentar una infección oculta por VIH. Por último, en los pacientes que hayan presentado una exposición no ocupacional y estemos valorando iniciar la PPE, sería necesario plantear si es subsidiario de profilaxis preexposición, como una de las medidas de prevención primaria para evitar la infección por VIH [9].

El cribado, sobretodo en Atención Primaria, dirigido a la población con factores de riesgo para VIH y la PPE se han demostrado como medida costo-efectiva. Para obtener un máximo beneficio de la estrategia es necesario implementar programas de formación dirigidos a los sanitarios menos familiarizados con la infección por VIH.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escudero R, Meier CJK, Bartolome E, Rodríguez PM, Losa JE. Profilaxis post-exposición frente VIH, ¿utilizamos adecuadamente nuestros recursos? *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30(4):293-296. PMID: 28612589
2. Marzel A, Heinrich H, Schilliger L, Fehr JS, Günthard HF, Kouyos R, Rampini SK. Prescription of Post-Exposure Prophylaxis for HIV-1 in the emergency room: Correct transmission risk assessment remains challenging *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(4):359-366. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001265
3. Reyes J, Fernández L, Force L, Daza M, Agustí C, Casabona J. Estudio del impacto a nivel de salud pública del cribado universal del virus de la inmunodeficiencia humana en un servicio de Urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(7):434-437. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.06.014.
4. Pérez Elías MJ, Gómez C, Pérez P, Muriel A, Díaz A, Marínez M, et al. Development and Validation of an HIV Risk Exposure and Indicator Conditions Questionnaire to Support Targeted HIV Screening. *Medicine*. 2016;95(5): e2612. DOI: 10.1097/MD.0000000000002612.
5. Menchine M, Zhou M, Lotfipour S, Chakravarthy. Moving beyond screening: how emergency departments can help extinguish the HIV/AIDS epidemic. *West J Emerg Med*. 2016;17(2):135-8. DOI: 10.5811/westjem.2016.1.29100.
6. Henríquez, Villafuerte P, Pérez JA, Losa JE, Gotuzzo E, Cheyne N. Opt-out screening strategy for HIV infection among patients at

tending emergency departments: systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2017;18(6):419-429. DOI: 10.1111/hiv.12474

7. Martín R, Losa JE, Iglesias H, Iglesias R, Fajardo A, Jiménez A Promoción de la detección del virus de la inmunodeficiencia humana en atención primaria. *Gac. Sanit.* 2012;26(2):116-122. DOI: 10.1016/j.gaceta.2011.07.020
8. Baggaley RF, Irvine MA, Leber W, Cambiano V, Figueroa J, McMullen H, et al Cost-effectiveness of screening for HIV in primary care: a health economics modelling analysis. *Lancet HIV.* 2017;3018(17):30123-6. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30123-6
9. Moreno S, Antela A, García F, del Amo J, Boix V, Coll P, et al Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016 *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2017;35(6):377-383. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.016

Carta al Director

M^a Montserrat Ruiz-García¹
Mónica Parra Grande¹
Lucía Zamora Molina²
Nieves Gonzalo Jiménez¹

Primer aislamiento clínico de *Mycobacterium iranicum* en un hombre en España

¹Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

²Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

Article history

Received: 23 August 2017; Revision Requested: 18 September 2017; Revision Received: 13 November 2017; Accepted: 13 November 2017

Sr. Editor: La incidencia de micobacterias no tuberculosas (MNT) está aumentando en todo el mundo [1]. *Mycobacterium iranicum* es una especie escotocromógena de crecimiento rápido de descripción tan reciente que no se menciona en los Manuales de Microbiología [2]. Shojaei et al comunicaron por primera vez el hallazgo de ocho aislamientos clínicos obtenidos entre 2005 y 2011 en seis países la mayoría del mediterráneo [3]. Algunos no se consideraron clínicamente relevantes, aunque todos pertenecían a pacientes con enfermedades de base [3]. El nombre lo recibe por haber sido Irán el primer país en el que se comunicó (2005). Tan JL et al obtuvieron la secuencia genómica completa [4]. En España aún no se ha publicado ningún aislamiento.

Se conoce muy poco de *M. iranicum* y por ello su significado clínico no está claro. Se ha aislado en infecciones pulmonares [1,3,5,6] infecciones de heridas [3], artritis séptica y tenosinovitis [7], peritonitis en diálisis peritoneal [8] y en LCR [3]. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor y con enfermedades crónicas son más susceptibles a la colonización e infección por especies de MNT, incluida *M. iranicum* [9,10]. Es importante obtener lo antes posible la identificación precisa de la especie y el estudio de sensibilidad para ajustar adecuadamente el tratamiento.

Por todo esto, consideramos interesante comunicar el primer aislamiento clínico de *M. iranicum* en España, en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General. Varón de 78 años fumador de 60 paquetes/año y con consumo etílico moderado. Con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular anticoagulada con dicumarínicos y adenocarcinoma de vejiga intervenido en 2004. En 2016 ingresa por la detección de una masa pulmonar en la radiografía de tórax. La tomografía axial

computerizada (TAC) reveló una masa de 8,32 cm. en lóbulo superior izquierdo sin adenopatías patológicas ni metástasis. La PET-TAC mostró adenopatías afectadas en espacio prevascular y ventana aortopulmonar. Se realizó broncoscopia con biopsia para diagnóstico histológico y estudio microbiológico.

En el aspirado bronquial no se observaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en la tinción directa, pero aproximadamente a los 30 días, se obtuvo crecimiento en los medios de Lowenstein-Jensen y de Coletso a 37° C de moderada cantidad de colonias lisas de color naranja intenso y brillante (figura 1). El crecimiento fue más escaso en Coletso y no se aisló en el Bactec MGIT 960. En la tinción de Ziehl-Neelsen se observaron BAAR no agrupados. Los pases tardaron 6-7 días en crecer. Ante la sospecha de MNT de crecimiento rápido y para identificación de la especie, se hizo en nuestro laboratorio la secuenciación del gen ARNr 16S y además se envió el aislamiento al Laboratorio de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Comparando en GenBank la secuencia obtenida, se identificó como *M. iranicum*. Además, este aislamiento presentaba una analogía del 100% en el ARNr 16S con la cepa Myc399 depositada en GenBank en el año 2002 y que había sido aislada en 1999 de la orina de una paciente de nuestro Departamento de Salud. En aquel momento, no se había descrito *M. iranicum*; pero, con la información que tenemos ahora, pensamos que este podría ser el aislado clínico más antiguo detectado de esta especie, incluso más que los descritos por Shojaei et al [3]. El Centro Nacional de Microbiología confirmó la identificación y sensibilidad (sensible a cicloserina, etambutol, ethionamida, isoniazida, rifampicina, capreomicina, estreptomina y kanamicina y resistente a PAS (ácido paraaminosalicílico), pirazinamida, TCH (hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico) y tiosemicarbazona).

El paciente fue diagnosticado de adenocarcinoma pulmonar. Como no presentaba datos compatibles con infección respiratoria, el aislamiento se valoró como colonización.

Esta nueva especie posee un significado clínico incierto; en

Correspondencia:
M^a Montserrat Ruiz-García.
Hospital General Universitario de Elche. S. Microbiología. Edificio Anexo 2, 2ª planta.
Camino de L'Almazara, nº 11. Edificio Anexo 2, 2ª Planta. 03203 Elche (Alicante).
E-mail: ruiz_mongar@gva.es

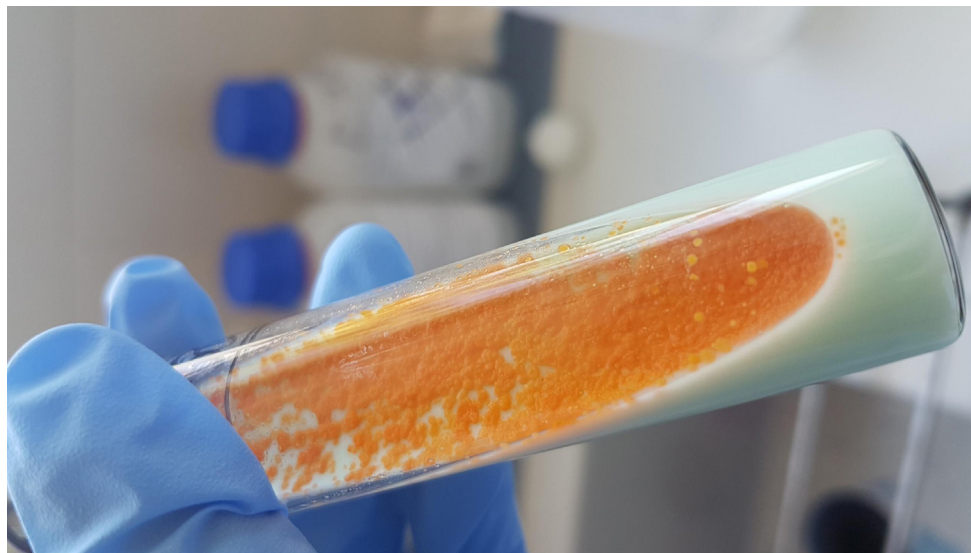


Figura 1 Colonias lisas de color naranja intenso y brillante de *M. iranicum* en Lowenstein-Jensen después de 7 días de incubación.

nuestro paciente no se consideró patógena, a pesar de aislarse en un paciente inmunodeprimido con cáncer. El interés está en que parece ser la primera vez que se comunica el aislamiento de esta especie en España y que además se ha podido detectar que existe un aislamiento en nuestro medio que es más antiguo que todos los publicados hasta el momento. En el caso de haberse considerado clínicamente relevante, habría sido de gran utilidad obtener los resultados de sensibilidad frente a: amikacina, tobramicina, cefoxitina, doxiciclina, ciprofloxacino, moxifloxacino, claritromicina, azitromicina, cotrimoxazol, imipenem y linezolid con el objetivo de optimizar el tratamiento.

Las MNT se consideran microorganismos ambientales de baja patogenicidad, pero en la actualidad, y con el aumento de pacientes inmunodeprimidos, este concepto está cambiando. Hay que valorar estos aislamientos en conjunto con la patología de base del paciente ya que en determinados casos pueden causar infecciones potencialmente importantes. Además, si se obtienen aislamientos clínicos como colonizadores, el siguiente paso será obtenerlos implicados en verdaderas infecciones.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. M^a Soledad Jiménez Pajares del Laboratorio de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) por su experta y valiosa ayuda en la identificación de nuestro aislamiento clínico y por la revisión de esta carta científica.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, Hung NV, Dekhuijzen PNR, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Tract Infections, Eastern Asia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17:343–349. DOI: 10.3201/eid1703.100604.
2. Brown-Elliott B, Wallace RJ JR. Mycobacterium: Clinical and Laboratory Characteristics of Rapidly Growing Mycobacteria. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington: ASM Press; 2011.p. 525–538.
3. Shojaei H, Daley C, Gitti Z, Hashemi A, Heidarieh P, Moore ERB, et al. *Mycobacterium iranicum* sp. nov., a rapidly growing scotochromogenic species isolated from clinical specimens on three different continents. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2013; 63(Pt 4):1383–9. DOI: 10.1099/ijs.0.043562-0.
4. Tan JL, Ng HF, Wee WY, Ang MY, Wong GJ, Ngeow YF, et al. First Whole-Genome Sequence of *Mycobacterium iranicum*, a Newly Reported Mycobacterial Species. *Genome Announc.* 2013; 1(5). DOI: 10.1128/genomeA.00732–13.
5. Balakrishnan N, Tortoli E, Engel SL, Breitschwerdt EB. Isolation of a Novel Strain of *Mycobacterium iranicum* from a Woman in the United States. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(2):705–7. DOI: 10.1128/JCM.02560–12.
6. Varghese B, Enani M, Shoukri M, Al Thawadi S, Al Johani S, Al-Hajjaj S. Emergence of Rare Species of Nontuberculous Mycobacteria as Potential Pathogens in Saudi Arabian Clinical Setting.

- PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(1):e0005288. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005288..
7. Tan EM, Tande AJ, Osmon DR, Wilson JW. *Mycobacterium iranicum* septic arthritis and tenosynovitis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2017; 8:16–18. DOI: 10.1016/j.jctube.2017.05.003
 8. Inagaki K, Mizutani M, Nagahara Y, Asano M, Masamoto D, Sawada O, et al. Successful Treatment of Peritoneal Dialysis related Peritonitis due to *Mycobacterium iranicum*. Intern Med 2016; 55(14):1929–31. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5219
 9. Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, Farnia P, Mirsaeidi M. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. Int J Mycobacteriol. 2015;4(1):7–17. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2014.12.005
 10. Hashemi-Shahraki A, Heidarieh P, Azarpira S, Shojaei H, Hashemzadeh M, Tortoli E. *Mycobacterium iranicum* Infection in HIV-infected Patient, Iran. Emerg Infect Dis. 2013;19(10):1697–9. DOI: 10.3201/eid1910.130946.

Letter to the editor

Fernando Cobo
Jaime Borrego
Javier Rodríguez-Granger
Antonio Sampedro
José María Navarro-Mari

A rare case of pleural infection due to *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*)

Department of Microbiology, Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain

Article history

Received: 16 September 2017; Revision Requested: 7 November 2017; Revision Received: 11 November 2017;
Accepted: 14 November 2017

Sir,

Propionibacterium acnes is an anaerobic Gram-positive non-spore-forming rod which belongs to the newly described genus *Cutibacterium* [1]. This species is part of the normal microbiota of the skin, oral cavity, and genitourinary and gastrointestinal tracts, and has often been considered as a contaminant of blood cultures and other sterile fluids secondary to skin puncture. *P. acnes* is infrequently associated with invasive infections but sometimes it may cause a true bacteremia acting as opportunistic pathogen especially in neurosurgical and bone/joint infections [2]. However, as the cause of pleuropulmonary infections, *P. acnes* has been described in very few occasions [3-6]. We report a rare case of pleural infection caused by *P. acnes* in a patient with a concomitant pulmonary neoplasia.

A 66-year-old man came to the Emergency Department due to asthenia, dyspnea, productive cough, hemoptysis, and chest pain. The patient is a frequent smoker and his clinical history stands out for a rheumatoid arthritis and a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for over 10 years. The physical examination was unremarkable except for a small decrease of bilateral lung ventilation and the presence of sibilances. At this time the patient was not febrile and complete blood count, chemical profile, and urinalysis were all normal except the C-reactive protein (CRP) level of 15.85 mg/L and white cells blood count (WBC) level of 12,290/mm³. The patient was admitted in the pneumology department for study and treatment with moxifloxacin (400 mg/day) was started. A chest x-ray was firstly performed showing a left hilar mass. Also, a thoracic CT-scan was carried out showing a great left suprahilar mass, multiple lymphadenopathies in the

mediastinum, and a moderate left pleural effusion.

Both a tissue sample of the mass and the pleural fluid (PF) were obtained by bronchoscopy. Leukocytes of 7.475/μl (95% lymphocytes), glucose of 92 mg/dL, lactate dehydrogenase of 168 U/L, and pH 7.23 were obtained in the pleural fluid. The pathologist informed of a pulmonary adenocarcinoma, and the PF was sent for cytological and microbiologic study. The cytological study demonstrated no presence of malignant cells, and in the microbiology laboratory the PF was processed as follows: after centrifugation, the sample was inoculated in blood agar (either aerobic or anaerobic) (BD Columbia Agar 5% Sheepblood®, Becton Dickinson), chocolate agar (BD Choco Agar, Becton Dickinson) and thioglycolate broth (BDM Fluid Thioglycollate Medium, Becton Dickinson). All media were incubated at 37°C. Gram staining of the PF exhibited no microorganisms, and on the fifth day of incubation the growth of a large numbers of these microorganisms was reported only in the anaerobic blood agar. Abundant small and white colonies were observed in pure culture and a mass spectrometry method (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA) was employed to identify the strain as *P. acnes* (score 2.157). The MIC of the bacteria to different antibiotics was carried out by the E-test method. According the 2017 CLSI criteria [7], the strain was susceptible to penicillin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, meropenem, imipenem, linezolid, vancomycin, moxifloxacin, and resistant to metronidazole. No blood cultures were taken at this stage, and the patient is currently being treated for his cancer.

Anaerobic bacteria are relatively frequent pathogens in pleuropulmonary infections [8]. Several studies have shown that overall the most commonly encountered anaerobes were *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp, *Bacteroides* spp, and *Peptostreptococcus* spp. [9]. In the majority of cases a mixture of aerobes and anaerobes was found, but in a study only anaerobes were recovered in 14% of patients (16). Boyanova et al [9] found thirteen strains of *Propionibacterium* species in samples with thoracic empyema; no information of clinical

Correspondencia:
Fernando Cobo
Department of Microbiology, Hospital Virgen de las Nieves
Avda Fuerzas Armadas, 2 18014 Granada, Spain
Phone: +34958020364
Fax: +34958241245
E-mail: fernando.cobo.sspa@juntadeandalucia.es

significance of these bacteria was supplied and if the infection was produced within a polymicrobial context.

We undertook a search of the MEDLINE, Web of Science, CINAHL, and Cochrane systematic review databases to review previous reports of this rare condition, using the search terms "Pleural infection *Propionibacterium acnes*" and "Pleural infection *Cutibacterium acnes*". References cited in the retrieved papers were also searched to detect additional case reports published before 1966. Until now, only five strains of *P. acnes* have been isolated in pure culture from pleuropulmonary samples [3-6, present report] (table 1). Infection was located in the pleural tissue alone in two cases and in the lung tissue alone in one case, but in two patients the infection was found both in the lung and in the pleura. Mechanism of infection is unknown but it can hypothesize that pleuropulmonary infection may be due as a consequence of thoracocentesis, biofilm formation or pleuropulmonary seeding from the lymph nodes in patients with underlying diseases. Regarding to this, four of the patients here reported had underlying conditions that may help the microorganisms to spread to the pleuropulmonary tissue.

The diagnosis of *P. acnes* infection is mainly based on culture of an adequate sample obtained from the site of infection; in the cases here reported, the diagnosis was carried out from pleural fluid culture or lung biopsy culture. Identification of strains is based on phenotypic tests and/or molecular methods, while the recent introduction of mass spectrometry may strongly help in the final identification, as in our case. At this point, the main issue is to elucidate whether the presence of *P. acnes* in samples can be considered as a contaminant or not, because their presence as a skin commensal. In the patients presented here, it can be concluded that *P. acnes* was a true cause of infection because of the pathogen was present in large numbers, it was found from a normally sterile sample and associated to pleuropulmonary clinical symptomatology.

P. acnes is highly susceptible to many antibiotics such as β -lactams, vancomycin, quinolones, and clindamycin. However, resistance of antibiotics is progressively increasing. An European study showed resistance rates of 17.1% for erythromycin, 15.1% for clindamycin, and 2.6% for tetracycline, but no resistance to penicillin, vancomycin, or linezolid was found [10]. In the case reports here reviewed, only resistance to metronidazole was reported in two patients (case 2 and 5); the remaining antibiotics, if reported, were susceptible. Antibiotic resistance in *P. acnes* may be initially not considered a problem, although monitoring through susceptibility testing is advisable.

In summary, although *P. acnes* is a component of skin microbiota, it can present as an opportunistic pathogen to cause invasive infections such as pleuropulmonary-associated infections. The clinical implication of *P. acnes* at this location is not still clearly established since the scarcity of reports, but if clinical features are compatible with the disease and the microorganism is recovered from a sterile sample in a

large number, the infection involving this anaerobe could be considered a true infection and should be immediately treated.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Scholz CF, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen.nov., *Cutibacterium* gen. nov., and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66: 4422-4432. DOI: 10.1099/ijsem.0.001367
2. Esteban J, Ramos JM, Soriano F. Clinical spectrum of infections due to *Propionibacterium acnes*. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 48-49. PMID: 11864233.
3. Claeys G, Verschraegen G, De Potter C, et al. Bronchopneumonia caused by *Propionibacterium acnes*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 747-749. PMID: 7843179.
4. Martín González JA, Melero Almagu P, Merino Múgica A. Empiema por *Propionibacterium acnes*. Arch Bronconeumol 1997; 33: 107. PMID: 9091110.
5. de Prost N, Lavolé A, Taillade L, et al. Gefitinib-associated *Propionibacterium acnes* pleural empyema. J Thorac Oncol 2008; 3: 556-557. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31816e2417
6. Lawrence H, Moore T, Webb K, et al. *Propionibacterium acnes* pleural empyema following medical thoracoscopy. Respirol Case Rep 2017; 5: e00249. DOI: 10.1002/rccr.2.249
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27th edition. Approved standard. Document M100S. Wayne, PA, CLSI 2017.
8. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infection of the lung. Anaerobe. 2012; 18: 235-239. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.004
9. Boyanova L, Djambazov V, Gergova G, et al. Anaerobic microbiology in 198 cases of pleural empyema: a Bulgarian study. Anaerobe 2004; 10: 261-267. PMID: 16701526.
10. Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 204-213. PMID: 15715718.

Letter to the editor

Tamara Soler¹
Begoña Santos²
Lech Mayor²
Antonio Fernández²
José A. Sánchez²
Laura Cardeñoso¹
Diego Domingo¹

Peritonitis caused by *Blastomonas natatoria* in a patient submitted to peritoneal dialysis

¹Department of Microbiology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain.

²Department of Nephrology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain.

Article history

Received: 25 September 2017; Revision Requested: 7 November 2017; Revision Received: 4 December 2017; Accepted: 5 December 2017

Sir,

Peritoneal dialysis is a method of renal replacement therapy for renal disease patients. Peritonitis is a major complication of peritoneal dialysis and increasing morbidity and mortality of patients. Peritoneal dialysis-related peritonitis can be caused by different microorganisms. *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. and Enterobacteriaceae are the main pathogenic producers of peritoneal dialysis-related peritonitis. Here we describe the first case of an infection caused by *Blastomonas natatoria* which is a microorganism that has been found as a frequent contaminant of medical devices.

We report the case of a 65-year-old man on automated peritoneal dialysis (APD) who presented an episode of peritonitis caused by an exceptional microorganism. The patient, a native of Morocco, had been diagnosed with of mellitus diabetes type 2 more than twenty-five years ago, with retinopathy and nephropathy. He also had a medical history of arterial hypertension, dyslipidemia, and recurrent thrombosis of peripheral and main vessels, needing anticoagulation. He started renal replacement therapy by hemodialysis in October 2011. In March 2014 he received a kidney transplant, which failed, so the patient remained dependent on hemodialysis. In March 2014 he presented superior cave vein syndrome with extended thrombotic occlusion of the superior cave vein, innominate trunks and central region of both subclavian veins. In October 2014 he showed thrombosis of the inferior cave vein and the iliac common vein. After this event, it was not possible for him to continue in hemodialysis because of the lack of vascular accesses, so the only renal replacement therapy possible for him was the peritoneal dialysis.

In September 2016, after a trip to Morocco, the patient

presented an episode of abdominal pain with diarrhea. Physical examination revealed diffuse abdominal pain, with peritonism. His blood pressure, heart rate and temperature were 162/79 mmHg, 90 beats per minute and 36.2°C, respectively. In blood analysis, he presented a leukocytosis of 12.800/mm³ (84.6 of neutrophils). The dialysis effluent shown in figure 1, was cloudy, with a white blood cell (WBC) count of 38.300/mm³, with 92% neutrophils. The appearance and the characteristics of the effluent are shown in table 1 and figure 1. Ambulatory intraperitoneal empiric antibiotic treatment with vancomycin, tobramycin and ampicillin intraperitoneal at home was started. Blood cultures were not taken but a sample of peritoneal fluid was aseptically collected and sent to the microbiology laboratory for culture purposes. Direct Microscopic observation of the sample was performed after Gram staining, and it revealed abundant polymorphonuclear cells as well as Gram-negative rods. Vancomycin and ampicillin were stopped and intraperitoneal cefotaxime was added to the treatment. The dosage regimen consisted of two doses of tobramycin, the first dose of 100 mg at the beginning of treatment and a second dose of 50 mg. Cefotaxime (500 mg four times a day) was added to the infusion bag of peritoneal dialysis fluid (2000 cc).

The sample was plated onto 5% sheep blood Columbia agar medium incubated at 36°C under aerobic and anaerobic conditions, onto Chocolate agar incubated at 37°C in a 5% CO₂ atmosphere, and onto Schaedler agar + 5% sheep blood, Pheniletanol blood agar and Schaedler Neomycin plus Vancomycin agar + 5% sheep blood incubated at 36°C under anaerobic conditions (all media were from bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Additionally, 1 ml of the suspensions was injected into a pair of aerobic and anaerobic culture bottles (BACTEC Plus Aerobic/F and Plus Anaerobic/F) and incubated for 7 days in a BACTEC 9240 Blood Culture System (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks MD, USA). After 3 days of incubation, yellow colonies were observed on aerobic and microaerophilic incubation plates. Furthermore, broth aerobic medium yielded positive growth on the 4th day. The microorganism was doubly

Correspondencia:
Tamara Soler Maniega
Department of Microbiology, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain.
E-mail: tamara.soler13@gmail.com

Table 1 Characteristics of the peritoneal effluent.

Peritoneal dialysis effluent	Aspect	Colour	Leukocytes (absolute number)	Neutrophils (%)	Lymphocytes (%)
First day	Cloudy	White	38.300	92	8
Third day	Transparent	Colourless	233	10	90
Sixth day	Transparent	Colourless	12	8	92

**Figure 1** Macroscopic aspect of the peritoneal effluent.

identified as *Blastomonas ursincola* (score: 1.98) by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS (Maldi Byotyper 3.0 System, Bruker Daltonics GmbH, Leipzig, Germany). The strain was sent to the Spanish National Microbiology Reference Center in order to confirm the identification. The outright result from sequencing was the determination of *Blastomonas natatoria* as the species causing the infection.

Antibiotic susceptibility test was performed by commercial broth microdilution using MicroScan Panel Type 71 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA). Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) were determined for piperacillin (MIC ≤ 8 mg/L), ampicillin/sulbactam (MIC $\leq 8/4$ mg/L), piperacillin/tazobactam (MIC ≤ 8 mg/L), ceftazidime (MIC = 0.5 mg/L), aztreonam (MIC = 4 mg/L), imipenem (MIC ≤ 1 mg/L), meropenem (MIC ≤ 1 mg/L),

gentamicin (MIC > 8 mg/L), tobramycin (MIC = 2 mg/L), amikacin (MIC ≤ 8 mg/L), ciprofloxacin (MIC ≤ 0.5 mg/L), levofloxacin (MIC ≤ 1 mg/L) and cotrimoxazole (MIC $\leq 2/38$ mg/L). There are no analytical thresholds described for this microorganism and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) endpoints used for non-fermenters were applied to the bacteria. Cefotaxime MIC was determined by the gradient MIC method (Etest, bioMérieux, Lyon, France) on to Mueller-Hinton agar and the result was 0.125 mg/L. Threshold for Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Other Non-*Enterobacteriaceae* were used in order to interpretate the result.

The pattern of peritoneal dialysis was changed to continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). During the next few days, the patient presented a favorable clinical evolution, with a decrease of the number of WBC in the effluent (table 1). The function of the peritoneal membrane was not altered by infection.

Etiology of peritoneal dialysis-related peritonitis depends on the source of the infection [1]. *Staphylococcus* species, commonly colonizers of the skin are the most common microorganisms isolated in this pathology. Other microorganisms, such as enterobacteria, *Enterococcus* or anaerobic species can cause peritonitis by transmural migration or by direct perforation. The infection can also be produced by dialysis fluids that may be contaminated. In the present case, we describe the first infection caused by *B. natatoria* a Gram-negative, strictly aerobic, oxidase negative and catalase positive rod that belongs to the family of *Sphingomonadaceae*. The microorganism was previously classified in the genus *Sphingomonas* and *Blastobacter*. The identification was correctly obtained at the genus level using MALDI-TOF technology. With the advent of this system, the identification of non-fermenters has become easy and it has led to a better understanding of the clinical significance of some uncommon microorganisms isolated from human clinical samples as has been shown in different works [2, 3]. Besides, it may reduce the need for molecular identification and offer more-rapid diagnosis.

B. natatoria strains have been previously isolated from aquatic environments and biofilms. This bacteria, in relation to others, such as *Porphyrobacter* and *Sphingomonas*, have been found present in shower hose biofilms, and in water-related environments, such as swimming pools, bulkwater, and faucets, presumably because of their ability to survive disinfection regimes [4]. An important aspect is their role in the formation and dynamics of biofilms due to their high production potential for exopolysaccharide and ability to colonize surfaces. Members of these genera are also able to coaggregate with other ecology members, contributing to enhance the expansion of biofilms [5, 6]. Some of these bacteria, including *Blastomonas*, have been frequently found as often-occurring contaminants of medical devices. The mechanism of entrance in this patient remains unclear but it could be related to the capacity of the microorganism in biofilm production.

We conclude that *B. natatoria* and related genus and species [6] should be considered in the pathogenesis of peritoneal dialysis in these patients.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Cho W, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:278-89. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.02.025
2. Marbjerg L. H., Gaini S., Justesen U. S. First Report of *Sphingomonas koreensis* as a Human Pathogen in a Patient with Meningitis. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1028-1030. DOI: 10.1128/JCM.03069-14
3. Plongla R., Panagea T., Pincus D. H., Jones N.C., Gilligan P. H. Identification of *Burkholderia* and uncommon glucose-nonfermenting Gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis by use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Clin Microbiol* 2016; 54:3071-3072. DOI: 10.1128/JCM.01623-16
4. Buffet-Bataillon S, Bonnaure-Mallet M, de la Pintiere A, Defawe E, Gautier-Lerestif AL, Fauveau S, et al. Heterothropic bacterial growth on hoses in a neonatal water distribution system. *J Microbiol Biotechnol* 2010; 20:779-81. PMID: 20467253
5. Rickard AH, Leach SA, Hall LS, Buswell CM, High NJ, Handley PS. Phylogenetic relationships and coaggregation ability of freshwater biofilm bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2002; 66: 3644-50. PMID: 12089055
6. Rickard AH, Leach SA, Buswell CM, High NJ, Handley PS. Coaggregation between aquatic bacteria is mediated by specific-growth phase-dependent lectin-saccharide interactions. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:431-34. PMID: 10618261

Carta al Director

Cristina Gómez-Camarasa¹
Jorge Fernández-Parra²
José María Navarro-Marí¹
José Gutiérrez-Fernández^{1,3}

Infección emergente por *Moraxella osloensis*. A propósito de la infección genital

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

²Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

Article history

Received: 3 November 2017; Revision Requested: 27 November 2017; Revision Received: 12 December 2017; Accepted: 13 December 2017

Sr. Editor: *Moraxella osloensis* es un cocobacilo aerobio gramnegativo, oxidasa positivo, no móvil y asacarolítico, que forma parte de la microbiota del tracto respiratorio humano [1]. A pesar de ser un microorganismo oportunista con poder patógeno controvertido, se ha descrito en pacientes con bacteriemia, meningitis, peritonitis, artritis, piomiositis, osteomielitis, endoftalmitis, *ophthalmia neonatorum*, uretritis, vaginitis y diarrea [2-4]. Su identificación es complicada al compartir características fenotípicas con otras especies dentro del mismo género bacteriano. La introducción de la espectrometría de masas, MALDI-TOF, en los laboratorios de Microbiología Clínica para la identificación bacteriana, ha permitido diferenciar especies como *M. osloensis*, hasta la fecha infradiagnosticada, aunque el método definitivo para la identificación a nivel de especie es mediante secuenciación del gen ARNr 16S. El tratamiento adecuado en el caso de las infecciones por *M. osloensis* no está bien estudiado. Se ha demostrado la actividad de penicilinas, cefalosporinas de primera generación y aminoglucósidos [5], pero se requieren más estudios de sensibilidad antibiótica, y evaluación de su detección y valoración clínica. Describimos la participación de *M. osloensis* como agente productor de infección del tracto genital en la mujer y se revisa la patología infecciosa descrita hasta el momento.

Presentamos un caso detectado en nuestro Laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada mediante el procedimiento normalizado de trabajo para las muestras genitales que incluyó la siembra en medios de cultivo selectivos y no selectivos, en atmósfera de CO₂, y la realización de pruebas de PCR para detectar *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*.

Para el estudio de los procesos clínicos publicados relacionados con esta bacteria se localizaron los artículos generados en la base de datos MEDLINE en una búsqueda abierta, en octubre de 2017, con las palabras clave "*Moraxella osloensis*". Así se obtuvieron 84 publicaciones. Posteriormente, se seleccionaron, tras su revisión manual, los estudios publicados en los que se señaló la acción patógena por esta bacteria. Esto condujo a la selección de 30 trabajos científicos.

El caso clínico se trató de una mujer de 28 años de edad, sin enfermedades de base ni antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias por tumoración en ingle derecha de 1 día de evolución junto a labios mayores. En la exploración se detectó una lesión de unos 2 cm, sobrelevada, con costra de 1 cm, e indurada. Se palpó adenopatía derecha. Se cursaron serologías de sífilis, hepatitis B y VIH siendo negativas. Se remitió muestra de exudado de úlcera genital al laboratorio de Microbiología para su procesamiento. Tras 24 horas de incubación en CO₂ crecieron colonias en el medio de agar sangre (Becton-Dickinson, España) y agar chocolate (Becton-Dickinson) que se identificaron mediante MALDI-TOF (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA), con un score 2,103, como *M. osloensis*. Esta identificación se confirmó en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) mediante secuenciación del gen ARNr 16S. Los estudios de PCR para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum* (BD Max, Becton-Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, EEUU) y la investigación del virus del herpes simple fueron negativos.

El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante E-test. Nuestro aislado mostró los siguientes valores de CMI que fueron interpretados como sensible siguiendo los criterios para los bacilos gramnegativos no fermentadores del CLSI 2017: trimetoprim/sulfametoxazol (0,25 mg/L), amoxicilina-clavulánico (0,094 mg/L), ampicilina (0,016 mg/L), cefotaxima (<0,016 mg/L), levofloxacino (0,19 mg/L) y meropenem (0,016 mg/L). La prueba de la cefinasa fue negativa.

La paciente evolucionó favorablemente con tratamiento

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

Tabla 1 Principales manifestaciones clínicas en los pacientes con infección por *Moraxella osloensis*.

Paciente N° (cita/año publicación) Autor	Edad/sexo	Factores predisponentes	Manifestaciones clínicas	Muestra clínica	Tratamiento	Método de diagnóstico microbiológico
1 (10/1969) Feigin RD	2/F	Ninguna	Artritis, vaginitis	Exudado vaginal, líquido sinovial	Penicilina iv	ND
2 (9/1974) Hansen W	1,5/F	Derivación LCR	Meningitis	LCR	Penicilina, cloranfenicol, meticilina iv	ND
3 (11/1974) Berger U	4/M	Ninguna	Meningitis	LCR	Penicilina/cloranfenicol iv	ND
4 (6/1974) Butzler J P	5/M	Ninguna	Bacteriemia, impétigo, estomatitis	Hemocultivos, úlceras orales	Ampicilina iv	ND
5 (12/1976) Fritsche D	4/F	Ninguna	Meningitis	LCR	Penicilina iv	ND
6 (3/1978) Lasser AE	36/M	Ninguna	Artritis, bacteriemia, uretritis	hemocultivos	Penicilina iv	ND
7 (13/1982) Sugarman B	34/F	Paraplejía, úlceras	Osteomielitis	Biopsias óseas	Ampicilina	ND
8 (14/1982) Stryker TD	66/M	Válvula aórtica	Endocarditis, fallo renal	Hemocultivo	Penicilina, oxacilina tobramicina	ND
9 (15/1986) Schonholtz G J	45/M	Ninguna	Artritis	Líquido articular	Cefalosporinas iv	ND
10 (16/1988) Tiossejo L	42/M	Alcoholismo	Peritonitis,	Líquido peritoneal	Penicilina iv	ND
11 (17/1994) Fijen CA	15/M	Enf. hematológica	Meningitis		Penicilina iv	ND
12 (18/1993) Buchman AL	71/F	Catéter venoso central (nutrición parenteral crónica)	Bacteriemia	Hemocultivo	Gentamicina iv	ND
13 (4/2000) Shah SS	2/M	Enfermedad respiratoria	Bacteriemia	Hemocultivo	Cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol	ND
14 (4/2000) Shah SS	2/M	Ninguna	Bacteriemia	Hemocultivo	Cefuroxima iv	ND
15 (19/2001) Vuori-olopainen, E	6/F	Ninguna	Neumonía	Aspirado bronquial	Penicilina iv	ND
16 (20/2002) Berrocal AM.	89/F	Crugía ojo	Endoftalmitis	Frotis ocular	Ceftazidima, vancomicina	RapID NH panel (Remel, Lenexa, KS, USA)
17 (20/2002) Berrocal AM.	67/F	Crugía ojo	Endoftalmitis	Frotis ocular	Ceftazidima, vancomicina	RapID NH panel (Remel, Lenexa, KS, USA)
18 (7/2004) Han XY	23/M	Linfoma, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Vancomicina iv + ciprofloxacino	Secuenciación ARNr 16S
19 (7/2004) Han XY	57/F	Cáncer pulmón, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Amoxicilina-clavulánico	Secuenciación ARNr 16S
20 (7/2004) Han XY	21/F	Leucemia, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Vancomicina iv + imipenem-clastina	Secuenciación ARNr 16S
21 (7/2004) Han XY	65/M	Leucemia, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Amoxicilina-clavulánico + cefepima	Secuenciación ARNr 16S
22 (7/2004) Han XY	48/F	Leucemia, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Cefepima iv	Secuenciación ARNr 16S
23 (7/2004) Han XY	22/F	Linfoma Hodgkins, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Cefepima + imipenem-clastina iv	Secuenciación ARNr 16S
24 (7/2004) Han XY	50/F	Melanoma, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Ninguno	Secuenciación ARNr 16S
25 (7/2004) Han XY	31/M	Linfoma, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Levofloxacino + imipenem iv	Secuenciación ARNr 16S
26 (7/2004) Han XY	54/M	Leucemia, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Levofloxacino iv	Secuenciación ARNr 16S
27 (7/2004) Han XY	59/M	Linfoma, catéter venoso central	Bacteriemia	Hemocultivo catéter	Ampicilina + ceftriaxona	Secuenciación ARNr 16S
28 (2/2005) Walls A	3 semanas/M	Ninguna	Oftalmía	Exudado conjuntival	Cefotaxima + ampicilina	Secuenciación ARNr 16S
29 (8/2008) Sifri CD	60/M	Trasplante riñón	Bacteriemia	Hemocultivo	Vancomicina + cefepima iv	RapID NH panel (Remel, Lenexa, KS, USA)
30 (8/2008) Sifri CD	60/M	Trasplante riñón	Bacteriemia	Hemocultivo	Vancomicina + cefepima iv	Secuenciación ARNr 16S
31 (22/2010) Roh KH	4/F	Ninguna	Meningitis	LCR	Vancomicina + cefepima iv	Secuenciación ARNr 16S
32 (22/2010) Roh KH	15/M	Ninguna	Meningitis	LCR	Vancomicina + cefepima iv	Secuenciación ARNr 16S
33 (22/2010) Roh KH	81/M	Cáncer páncreas	Meningitis	LCR	Cefotaxima y ampicilina 1 semana	Secuenciación ARNr 16S
34 (23/2011) Dien Bard J	3/M	Enfermedad respiratoria	Bacteriemia	Hemocultivo	Ceftazidima y netilmicina 2 semanas	Secuenciación ARNr 16S
35 (24/2012) Hadano Y	67/M	Cáncer páncreas	Bacteriemia	Hemocultivo	Cefotaxima 1 semana iv	Secuenciación ARNr 16S
36 (2/2013) Ballal M	6/M	Fallo renal agudo (SHU)	Diarrea	heces	Ceftazidima (850 mg/8h) iv	Secuenciación ARNr 16S
37 (25/2014) Bello Gutiérrez P	12/F	Ninguna	Piomiositis		Cefepima 14 días	Secuenciación ARNr 16S
38 (26/2014) Sung JY	66/M	leucemia	Bacteriemia	Hemocultivo	Ampicilina	API system
39 (27/2014) Sendi P	51/F	Ninguna	Osteomielitis	Biopsias óseas	Cefotaxima iv	ND
40 (15/2015) Lee WS	ND/M	Cáncer pulmón	Bacteriemia	Hemocultivo	Ampicillin-sulbactam iv 10 días	MALDI-TOF y Secuenciación ARNr 16S
41 (28/2015) Minami K	9/M	Ventilación y nutrición parenteral	Bacteriemia y colestitis	Hemocultivo	ND	16S
42 (29/2015) Gagnard JC	75/M		Endocarditis	Válvula cardíaca	Cefoperazona/sulbactam 14 días iv	MALDI-TOF + Secuenciación ARNr 16S
43 (29/2015) Gagnard JC	51/M	Linfoma Hodgkin y trasplante renal	Endocarditis	Abceso aórtico	Amoxicilina + gentamicina 5 días seguido de amoxicilina iv 4 semanas	MALDI-TOF + Secuenciación ARNr 16S
44 (11/2016) Hernández-Egido S	83/M	Dialisis peritoneal	Peritonitis	Líquido peritoneal	Cefotaxima 6 semanas	MALDI-TOF + Secuenciación ARNr 16S
45 (30/2016) Fox-Lewis A	31/M	Ninguna-sinusitis	Meningitis	LCR	Amoxicilina-clavulánico oral y ceftazidima intraperitoneal	MALDI-TOF
46 (CA/2017) Gómez-Camarasa C	29/F	Ninguna	Infección genital	Exudado genital	Cloranfenicol 2 semanas seguido de 2 semanas de doxiciclina iv	Secuenciación ARNr 16S

F: femenino; M: masculino; CA: caso actual; ND: no disponible; LCR: líquido cefalorraquídeo; iv: intravenoso; mi: intramuscular; vo: vía oral.

empírico de azitromicina 1 g vía oral en dosis única.

Las especies de *Moraxella*, *M. osloensis*, *M. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens* y *M. lincolnii*, forman parte de la microbiota del tracto respiratorio humano. A pesar de que *M. osloensis* es un patógeno poco común, en 1969 se describió el primer caso de artritis y vaginitis causado por esta bacteria. A partir de entonces se ha aislado en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo, exudados respiratorios, así como orina y muestras genitales (tabla 1). Entre los 46 casos descritos de infección por *M. osloensis*, los síndromes más frecuentes han sido bacteriemias (22/46; 47,8%), seguido de meningitis (8/46; 17,4%), endoftalmitis (3/46; 6,5%), artritis (3/46; 6,5%), endocarditis (3/46; 6,5%), peritonitis (2/46; 4,3%), un caso de vaginitis y otro de uretritis (2,2%); 16 (34,8%) casos fueron en niños menores de 16 años y el resto en población adulta. Muchos pacientes (21/46; 45,6%) tuvieron enfermedades de base, principalmente cáncer, o fueron portadores de catéteres [4,6-8]. Sólo se han descrito dos casos previos de infección genital: vaginitis (1969) y uretritis (1978), por lo que estamos ante el tercer caso descrito de infección del aparato genital. Actualmente estamos asistiendo a cambios epidemiológicos en la etiología de las infecciones del aparato genital, lo que obligará a una actuación diagnóstica más completa, haciendo peticiones analíticas más amplias y adecuando los procedimientos diagnósticos disponibles a las necesidades clínicas.

La pauta correcta de tratamiento para las infecciones por este microorganismo no está bien establecida. Suelen ser sensibles a múltiples antibióticos (penicilina, cefalosporinas de primera generación y aminoglucósidos) [7] aunque se han descrito resistencias a penicilina [9].

Como conclusión, se describe un nuevo caso de infección genital por *M. osloensis* en una úlcera genital de una paciente joven sin factores predisponentes. A pesar de su rareza, tras revisar los 45 casos publicados previamente en la literatura, destacamos la variedad de infecciones en las que estuvo presente esta bacteria, muchos de ellos inmunodeprimidos, por lo que se debería tener en cuenta a la hora de su significación clínica, ya que, actualmente, se puede simplificar su identificación mediante la técnica de MALDI-TOF.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández-Egido S, Puerta-Mateo A, Cores-Calvo O, Ruiz-Ferraras E. *Moraxella osloensis* peritonitis: Case report and review. Rev Esp Quimioter. 2016; 29:161-63. PMID: 27015822.
- Ballal M, Martena S. First case report of *Moraxella osloensis* diarrhea in a hemolytic uremic syndrome/acute renal failure child from rural coastal India-Manipal, Karnataka. Indian J Pediatr. 2013; 80:255-7. DOI: 10.1007/s12098-011-0672-x.
- Lasser AE, Goldman EJ. *Moraxella* bacteriemia. Report of a case resembling gonococcemia with cutaneous manifestations. Cutis. 1978; 21:657-9. PMID:648166.
- Shah SS, Ruth A, Coffin SE. Infection due to *Moraxella osloensis*: case report and review of the literature. Clin Infect Dis. 2000; 30:179-81. DOI: 10.1086/313595.
- Lee WS, Hsueh PR, Yu FL, Bauthor% Chen FL, Hsieh TC, Ou TY. *Moraxella osloensis* bacteremia complicating with severe pneumonia in a patient with lung cancer. JHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074282" Microbiol Immunol Infect. 2017; 50:395-6. DOI: 10.1016/j.jmmi.2015.03.005.
- Butzler JP, Hansen W, Cadranel S, Henriksen SD. Stomatitis with septicemia due to *Moraxella osloensis*. J Pediatr. 1974; 84:721-2. PMID:4820705
- Han XY, Tarrand JJ. *Moraxella osloensis* blood and catheter infections during anticancer chemotherapy: clinical and microbiologic studies of 10 cases. Am J Clin Pathol. 2004; 121:581-7. DOI: 10.1309/QBB3-AVCM-GWA3-K1XK.
- Sifri CD, Brassinga AK, Flohr T, Kinchen JM, Hazen KC, Sawyer RG, et al. *Moraxella osloensis* bacteremia in a kidney transplant recipient. Transpl Int. 2008; 21:1011-3. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00727.x.
- Hansen W, Butzler JP, Fuglesang JE, Henriksen SD. Isolation of penicillin and streptomycin resistant strains of *Moraxella osloensis*. Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol. 1974; 82:318-22. PMID:4527859.
- Feigin RD, San Joaquin V, Middelkamp JN. Septic arthritis due to *Moraxella osloensis*. J Pediatr. 1969; 75:116-7. PMID:5790392. 1007/BF02121002"
- Berger U, Kreissel M. Meningitis due to *Moraxella osloensis*. Infection 1974; 2:166-8. PMID:4212701.
- Fritsche D, Karte H, Del Solar E. *Moraxella osloensis* as pathogen in septicemia. Infection 1976; 4:53-4. PMID:824208.
- Sugarman B, Clarridge J. Osteomyelitis caused by *Moraxella osloensis*. J Clin Microbiol 1982; 15:1148-1149.
- Stryker TD, Stone WJ, Savage AM. Renal failure secondary to *Moraxella osloensis* endocarditis. Johns Hopkins Med J 1982; 150:217-9. PMID:7087280.
- Schönholtz GJ, Scott WO. *Moraxella* septic arthritis of the knee joint: a case report. Arthroscopy 1986; 2: 96-7. PMID:3730070.
- Tiosejo LL, Hocko M, Bartholomew WR, Amsterdam D. *Neisseria meningitidis* and *Moraxella osloensis*: dual infection in blood and peritoneal fluid. Diagn Microbiol Infect Dis 1988; 11:209-213. PMID:3149224.
- Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. Clin Infect Dis. 1994; 18:780-4. PMID:8075270.

18. Buchman AL, Pickett MJ, Mann L, Ament ME. Central venous catheter infection caused by *Moraxella osloensis* in a patient receiving home parenteral nutrition. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 17:163–6. PMID:8243038.6"
19. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, Vaara M, Tarkka E, Peltola H. Clinical "pneumococcal pneumonia" due to *Moraxella osloensis*: case report and a review. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33:625–7. PMID:11525360.
20. Berrocal AM, Scott IU, Miller D, Flynn HWJr. Endophthalmitis caused by *Moraxella osloensis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240:329–30. DOI: 10.1007/s00417-002-0449-z.
21. Walls A, Wald E. Neonatal *Moraxella osloensis* ophthalmia. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1803–4. DOI: 10.3201/eid1111.050488.
22. Roh KH, Kim CK, Koh E, Kim MS, Yong D, Park SC, et al. Three cases of *Moraxella osloensis* meningitis: a difficult experience in species identification and determination of clinical significance. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:501–4. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.3.501.
23. Dien Bard J, Lewinski M, Summanen PH, Deville JG. Sepsis with prolonged hypotension due to *Moraxella osloensis* in a non-immunocompromised child. *J Med Microbiol*. 2011; 60:138–41. DOI: 10.1099/jmm.0.016378-0.
24. Hadano Y, Ito K, Suzuki J, Kawamura I, Kurai H, Ohkusu K. *Moraxella osloensis*: an unusual cause of central venous catheter infection in a cancer patient. *Int J Gen Med*. 2012; 5:875–77. DOI: 10.2147/IJGM.S36919.
25. Bello Gutiérrez P, Cordero Castro C, Alonso Villán E, Carvajal del Castillo O, Carabaño Aguado I, Calatayud Moscos del Prado J. Pyomyositis due to *Moraxella osloensis*. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:e48–9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.05.010.
26. Sung JY, D&etauthor=true&etauthor_uid=24790917"Hong SK, Kim EC. The first korean case of *Moraxella osloensis* bacteremia in a patient with acute myeloid leukemia. *Ann Lab Med*. 2014; 34:256–8. DOI: 10.3343/alm.2014.34.3.256.
27. Sendi P, Meier R, Sonderegger B, Bonel HM, Schäfer SC, Vögelin E. Reactivate *Moraxella* osteitis presenting as granulomatous disease. *Neth J Med*. 2014; 72:491–3. PMID:25431395.
28. Minami K, Higuchi T, Cho Y, Koike Y, Takeuchi K, Kubota N, et al. A pediatric case of bacteremia and possible cholecystitis due to *Moraxella osloensis*. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68:324–5. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.375.
29. Gagnard JC, Hidri N, Grillon A, Jesel L, Denes E. *Moraxella osloensis*, an emerging pathogen of endocarditis in immunocompromised patients? *Swiss Med Wkly*. 2015; 145:w14185. DOI: 10.4414/smw.2015.14185.
30. Fox-Lewis A, Coltart G, Rice S, Sen R, Gourtsoyannis Y, Hyare H, et al. Extensive subclinical sinusitis leading to *Moraxella osloensis* meningitis. *IDCases* 2016; 21; 6:39–42. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.08.007

Carta al Director

Xabier Camino Ortiz de Barrón¹
María Toral Cegarra¹
Sonsoles Goiburu Minguez²

Otitis media crónica supurativa por *Mycobacterium tuberculosis*. Un reto diagnóstico

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donostia.

²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Donostia.

Article history

Received: 7 November 2017; Revision Requested: 4 December 2017; Revision Received: 12 December 2017; Accepted: 18 January 2018

Sr. Editor: La tuberculosis pulmonar es la manifestación más frecuente de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Excluyendo las manifestaciones laringeas y las adenopatías cervicales, las formas clínicas que afectan a cabeza y cuello suponen un 0,1–1% de todas las tuberculosis [1].

Presentamos el caso de una mujer de 20 años, con antecedente previo de asma extrínseco leve. Consulta por otorrea y otalgia de oído izquierdo (OI) de 6 meses de evolución. En la exploración del OI se aprecia perforación timpánica y tejido fibrinoso blando adherido al tímpano. Se trata con gotas óticas de ciprofloxacino 3 mg/ml y acetónido de fluocinolona 0,25 mg/ml junto con acetilcisteína 200 mg/8horas durante un mes con escasa mejoría. Se realiza miringoplastia objetivándose una mucosa de oído medio muy edematosa e inflamatoria. Se realiza TAC y RMN hallándose cambios inflamatorios y ocupación completa del oído medio y mastoides sin erosiones óseas ni imágenes sugestivas de tumoración. A pesar de tratamiento antibiótico, persistía otorrea continua, no maloliente. En audiometría se observa una hipoacusia mixta derecha con vía ósea 60–70 dB y pérdida profunda de la vía aérea. Igualmente, se asocia una del VI par craneal izquierdo, por lo que se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg peso/día.

En los análisis se obtiene un resultado positivo para cuantificación. Se obtienen muestras del oído medio en las que se halló *M. tuberculosis* mediante PCR y en tinción Ziehl-Nielsen. Igualmente el cultivo Lowenstein fue positivo para *M. tuberculosis*, siendo sensible a rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Se inició tratamiento con rifampicina 600 mg/día, isoniazida 300 mg/día, pirazinamida 1600 mg/día y etambutol hidrócloruro 1100 mg/día. La paciente no presenta clínica respiratoria siendo la radiografía de tórax normal.

Se observa una buena evolución clínica y una mejoría de la parálisis facial (en electromiograma facial se observa una axonotmesis incompleta con incipiente reinervación). Igualmente la otorrea desaparece a las 4 semanas de tratamiento.

La tuberculosis afecta en un muy alto porcentaje a los países en vías de desarrollo, aunque los procesos migratorios, el aumento de terapias inmunosupresoras, el VIH y la aparición de cepas resistentes han supuesto un aumento de la incidencia en países desarrollados y por tanto una patología a tener en cuenta en nuestro medio [1,5].

A pesar de poder afectar a casi cualquier localización del organismo, el pulmón y los ganglios linfáticos son los principales órganos diana, afectando únicamente en un 15% a regiones extra pulmonares [2,4,5,8]. La afectación ótica es muy rara [1,2] y por tanto su diagnóstico supone todo un reto, sobre todo en personas inmunocompetentes [1]. Es fundamental tenerlo en cuenta en aquel paciente con una clínica compatible con una otitis crónica supurativa y que no responde a un tratamiento antibiótico convencional [2–5,7]. Un diagnóstico precoz y la instauración rápida del tratamiento suponen un mejor pronóstico de la enfermedad con disminución de las complicaciones, de la mortalidad y una disminución de la transmisión de la infección [6].

La falta de sospecha por parte de los profesionales a causa de su baja prevalencia (sólo supone el 0,04% de todas las otitis medias supurativas) [2,5], la importante similitud clínica con otros procesos más frecuentes [4], así como las frecuentes sobreinfecciones suponen barreras que retrasan el diagnóstico [1,4,8]. En el 79% de los casos de otitis tuberculosa existe una sobreinfección por otro microorganismo [5].

En la mayoría de casos, la otitis tuberculosa es producida por *M. tuberculosis* y en una mínima proporción por micobacterias atípicas como *M. bovis* y *M. hominis*, [2,5].

La afectación ótica puede ser secundaria a la diseminación hematológica o linfática desde un foco primario en otra localización, principalmente pulmonar, o verse afectado el oído

Correspondencia:
Xabier Camino Ortiz de Barrón
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donostia.
E-mail: xabier.caminoortiz@osakidetza.eus

medio por contigüidad local a través de la trompa de Eustaquio desde la nasofaringe o desde oído externo [7,8]. Es más frecuente en niños a causa de las características anatómicas de la trompa de Eustaquio.

Puede cursar con la misma clínica que otras muchas patologías cursando con otorrea purulenta no dolorosa generalmente unilateral, perforación múltiple de la membrana timpánica, que puede terminar provocando una gran perforación de la membrana, sordera (de conducción en etapas iniciales y posteriormente mixta), así como con parálisis facial (16% de los casos) [1,7]. La coexistencia de todos los síntomas es rara.

Hasta un 50% de los pacientes presentan también afectación pulmonar [1]. En TAC de región temporal puede verse acumulación de tejidos blandos dentro del oído medio y de las celdillas mastoides, así como una afectación de la membrana timpánica, y a veces, destrucción ósea que puede afectar a la cadena osicular [4,6].

El diagnóstico etiológico se realiza mediante pruebas microbiológicas (técnicas moleculares, visualización directa mediante tinción de Ziehl-Nielsen y cultivo de Lowenstein) [1,3] y la anatomía patológica, fundamental para dar el diagnóstico de certeza al poder visualizar los granulomas tuberculosos (granulomas caseificantes, con necrosis central, células multinucleadas de Langhans y corona linfocitaria) [1-5].

El diagnóstico diferencial incluyen patologías locales del oído medio (colesteatoma, otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa*, Herpes Zóster ótico), así como enfermedades sistémicas que afectan a la nasofaringe en su evolución (vasculitis de pequeño o de mediano vaso, sarcoidosis, linfomas, VIH, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Lyme o linfomas) [3-5].

El tratamiento se realiza mediante terapia medicamentosa antituberculosa durante 6 meses, al igual que la tuberculosis pulmonar, pudiéndose alargar en casos con complicaciones o donde se considere que exista mayor probabilidad de recurrencia. La cirugía se reservará para aquellas situaciones en los que existan complicaciones o donde no se haya llegado a un diagnóstico a pesar de las pruebas anteriores [2,4]. Las principales complicaciones asociadas incluyen, fistulas, osteomielitis, parálisis facial, mastoiditis aguda, laberintitis y afectación del sistema nervioso central entre otros [1,5].

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Novoa-Juiz V, Piqueras-Pérez F. Tuberculosis de oído medio. Descripción de dos casos. Rev. ORL 2016; 7: 49-55. DOI: 10.14201/orl201671.13530
 2. Díez L, Prado AG, Sanchez D, Ghuijarro IG, Perez- Carro A, Alonso D et al. Otomastoiditis tuberculosa. A propósito de un caso. Revista Portuguesa de Otorrinolaringología e Cirugía Cérvico-Facial 2008; 46: 203-206.
 3. Nanda A, Zeki D, Parperis K. Chronic Suppurative Otitis Media Complicated With Mastoiditis: An Unusual Presentation of Tuberculosis. Am J Med Sciences 2016; 352: 544. PMID: 27865308
 4. Maniu AA, Harabaqiu O, Damian LO, Stefanescu EH, Fanuta BM, Catana A et al. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of temporal bone systemic diseases - the significance of the histopathological examination. Rom J Morphol Embryol 2016; 57: 243-8. PMID: 27151715
 5. Aremu SK, Alabi BS. Tuberculous otitis media: A case presentation and review of the literature. BMJ Case Rep 2010; 1: 2010. DOI: 10.1136/bcr.02.2010.2721.
 6. Oh SJ, Yi KL, Lee CH, Cho KS.. Primary tuberculosis of the eustachian tube causing otitis media with effusion. Am J Otolaryngol 2015. 36(4): 575-7. PMID: 25935077
 7. DeSimone D, Heaton PR, Neff BA, Dao LN, Wengenack NL, Fadel HG. A rare case of chronic otitis externa due to *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Tuber Other Mycobact Dis 2017; 8: 13-15.
 8. Hwang KE, Kim SY, Chung JS, Lee SH, Choi KH, Park DS et al. Tuberculous otitis media with endobronchial tuberculosis. J Infect Chemother 2012; 18: 951-954. PMID:22398882
1. Novoa-Juiz V, Piqueras-Pérez F. Tuberculosis de oído medio. Des-

Carta al Director

María Julia Ajejas Bazán^{1,2}
Lucía Elena Ballester Orcañal³
Carlos Fuentes Mora³

Cobertura vacunal antigripal en el Cuerpo Militar de Sanidad

¹Servicio de Protección y Promoción de la Salud. Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa "Capitán Médico Ramón y Cajal". Madrid, España.

²Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense. Madrid, España.

³Servicio de Epidemiología e Inteligencia Sanitaria. Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa "Capitán Médico Ramón y Cajal". Madrid, España.

Article history

Received: 24 August 2017; Revision Requested: 26 October 2017; Revision Received: 30 October 2017; Accepted: 28 November 2017

Sr. Editor: La gripe es una de las enfermedades inmuno-prevenibles más prevalentes en los países desarrollados. Existen grupos de población con mayor riesgo de adquirir la gripe, facilitar su transmisión o sufrir complicaciones [1]. El Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad recomienda la vacunación [2] para evitar la enfermedad y el absentismo laboral [3,4], la transmisión a pacientes con enfermedades crónicas y/u otros factores de riesgo que pudieran incrementar su incidencia y otras complicaciones, incluso la muerte [5]. En las Fuerzas Armadas (FAS), la Inspección General de Sanidad de la Defensa (IGESAN), con el asesoramiento técnico del Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa "Capitán Médico Ramón y Cajal" (IMPDEF) elabora y difunde los objetivos de vacunación contra la gripe estacional [6] dirigidos a proteger la salud del personal con mayor riesgo de presentar complicaciones, proteger la salud individual y colectiva del personal que se desplaza a misiones en el exterior, preservando su operatividad.

La vacuna antigripal administrada en las FAS en la temporada 2016-2017 ha sido Influvac® [7]. Actualmente no existen datos que permitan conocer cuál es la cobertura vacunal del personal del Cuerpo Militar de Sanidad (CMS). Los objetivos de este trabajo fueron: describir la cobertura vacunal antigripal y evaluar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a la vacuna.

Se realizó un estudio transversal de febrero a marzo de 2017. La población fue el personal del CMS integrado por 1,800 individuos (732 enfermeros, 580 médicos, 185 psicólogos, 139 farmacéuticos, 117 veterinarios y 47 odontólogos); adscritos al Ejército de Tierra (ET), Aire (EA), Armada, Órgano Central (OC), Unidad Militar de Emergencias (UME) y Guardia Civil (GC). Se excluyó al personal que no realizaba sus actividades en cen-

tros sanitarios, se dedicaba a la gestión y a los que presentaban alguna contraindicación. Se partió de una población de 1.750 individuos. La primera semana del mes de febrero se remitió por correo electrónico el cuestionario autoadministrado de 21 ítems. El cuestionario se validó en fase previa, administrándolo al personal sanitario del IMPDEF y posteriormente, con el primer 20,0 % de respuestas recibidas, objetivando la concordancia entre las respuestas y los objetivos reseñados [8]. Se calculó la tasa global de cobertura vacunal antigripal, las frecuencias absolutas y relativas y la prueba chi cuadrado de Pearson. Respecto a los aspectos éticos de la investigación se presentó al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de la IGESAN, donde se certificó su pertinencia (Ley Orgánica 15/1999).

Se obtuvo un porcentaje de respuesta del 15,8 % (n=276). La cobertura vacunal antigripal del personal participante fue del 6,9% (120/1.750) (tabla 1). El 10% de los individuos presentó reacciones adversas locales. Las más frecuentes fueron dolor e inflamación (42,0 % en ambos casos). La edad fue el único factor asociado a RAM (p<0,05). En algún estudio hecho en España el porcentaje de RAM fue similar [8] reforzando el perfil de seguridad de la vacuna.

La limitación más importante de este estudio hace referencia al bajo porcentaje de respuesta (15,8 %) siendo inferior que el de otros estudios realizados en España. Otras limitaciones fueron el sesgo de no respuesta y el de selección. Nuestra tasa de cobertura (6,9%) fue muy inferior a la de otros estudios realizados en España (10%) [7]. Quizá el personal del CMS es menos sensible a las campañas y mensajes de promoción de la vacunación. A medida que aumentó la edad y el número de años trabajados aumentó el porcentaje de individuos vacunados quizá asociado a una mayor concienciación, debido al aumento de la morbilidad. Las especialidades en las FAS son las disciplinas de medicina, enfermería, veterinaria, farmacia, odontología y psicología, siendo medicina la que presentó porcentajes más elevados de vacunación (55,1%). Los destinados en la Guardia Civil fueron los que más se vacunaron (68,0%)

Correspondencia:
María Julia Ajejas Bazán.
Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa "Capitán Médico Ramón y Cajal". Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Edificio de Cuidados Mínimos, 6ª planta.
Glorieta del Ejército nº1. 28047 Madrid, España.
Email: majebaz@oc.mde.es; majejas@ucm.es

Tabla 1 Cobertura vacunal según sexo, especialidad fundamental y tipo de actividad

		n	Cobertura (%)	(IC 95 %)
Global		1.750	6,9 (120/1750)	(5,7 – 8,1)
Sexo	Masculino	1.120	8,3 (93/1120)	(6,7-9,6)
	Femenino	630	4,3 (27/630)	(2,7-5,9)
Especialidad fundamental	Medicina	564	8,7 (49/564)	(6,3-10,9)
	Enfermería	711	7,4 (53/711)	(5,6-9,2)
	Farmacia	135	5,9 (8/135)	(2,5-7,9)
	Psicología	180	5,0 (9/180)	(1,8-8,2)
	Odontología	46	2,2 (1/46)	(0,0-6,2)
	Veterinaria	114	0,0 (0/0)	(0,0-0,0)
Actividad	UCO	1.442	6,6 (96/1442)	(5,3-7,9)
	Hospital	308	7,8 (24/308)	(4,8-10,8)

n: frecuencia absoluta IC: intervalo de confianza

($p < 0,05$), posiblemente debido a que los profesionales del Instituto Armado realizan actividades que entrañan mayor riesgo de transmisión de la gripe.

A modo de conclusión la cobertura vacunal antigripal fue muy baja, siendo superior en hombres pertenecientes a la especialidad fundamental de medicina y que desarrolló su actividad diaria en hospitales. El principal factor que motivó la no vacunación del personal fue "no creer estar en disposición de enfermar". Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor e inflamación.

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

- Picazo JJ, Alonso LM, Aristegui J, Bayas JM, Sanz J, Del Amo P et al. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario. *Rev Esp Quimioter*. 2012 Sep;25(3):226-39. PMID: 22987273
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consejo Interterritorial. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe Temporada 2016-2017. [Internet]2016. [acceso 12 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/campañas/campanas16/gripeVacunate.htm>
- Navalón Ramon E, Lombardi A, Macià Rosell E, Martínez Ribes I. Cobertura de vacunación antigripal entre profesionales sanitarios de una zona básica de salud. *Vacunas* 2016;17(2):41-6.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, Islander JK, Uyeki TM, Mootrey G et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-8):1-52. PMID: 19644442
- Garcell HG, Ramirez EC. Influenza immunization coverage for healthcare workers in a community hospital in Qatar (2011-2012 and 2012-2013 seasons). *J Infect Public Health* 2014;7(1):70-2. PMID: 24284023
- Ministerio de Defensa. Órgano Central. Protección, promoción de la salud y vacunación internacional. 2016 [acceso 8 noviembre 2017]. 7. BGP Products Operations SL. Ficha técnica de Influvac. 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57523/FichaTecnica_57523.html.pdf
- Sanchez Paya J, Hernandez Garcia I, Garcia Roman V, Camargo Angeles R, Barrenengoa Sanudo J, Villanueva Ruiz CO, et al. Influenza vaccination among healthcare personnel after pandemic influenza H1N1. *Vaccine*. 2012;30(5):911-5. PMID: 22154772
- Ingles Torruella J, Gil Soto R, Carreras Valls R, Valverde Lozano J, Benito Carreras D BCA. Reacciones adversas de la vacuna de la gripe estacional y la vacuna de la gripe AH1N1 en personal sanitario. *Arch Prev Riesgos Labor* 2013;16:11-6.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. 2016 [acceso 11 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>

Documento de consenso

Agustín Julián-Jiménez^{1,2,3}
Inmaculada Adán Valero⁴
Alicia Beteta López⁵
Luis Miguel Cano Martín⁶
Olga Fernández Rodríguez⁷
Rafael Rubio Díaz¹
M^a Antonia Sepúlveda Berrocal⁸
Juan González del Castillo^{3,9}
Francisco Javier Candel González^{3,10}

En nombre del grupo NAC (neumonía adquirida en la comunidad) del grupo Infecciones en Urgencias-Código Sepsis de la Red de Expertos y Profesionales de Urgencias del SESCAM (Servicio de Salud de Castilla La Mancha) y de INFURG-SEMES (Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias).

Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias

¹Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.

²Grupo Infecciones en Urgencias-Código Sepsis de la Red de Expertos y Profesionales de Urgencias del SESCAM (Servicio de Salud de Castilla La Mancha).

³INFURG-SEMES (Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias)

⁴Servicio de Urgencias del Hospital de Valdepeñas, Ciudad Real.

⁵Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera, Toledo.

⁶Centro de Salud de Menasalbas, Gerencia de Atención Primaria de Toledo.

⁷Gerencia de Atención Primaria de Toledo.

⁸Servicio de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas) del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

⁹Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

¹⁰Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Article history

Received: 16 March 2017; Accepted: 23 March 2017

RESUMEN

La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) oscila entre 2-15 casos/1.000 habitantes/año, siendo más elevada en los mayores de 65 años o en pacientes con comorbilidades. En los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) supone hasta el 1,35% de las atenciones. Aproximadamente el 75% de todas las NAC diagnosticadas son atendidas en los SUH. La NAC representa el origen de la mayoría de sepsis y shock sépticos diagnosticados en los SUH, la principal causa de muerte y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por enfermedad infecciosa. Se le atribuye una mortalidad global del 10-14% según la edad y factores de riesgo asociados. El 40-60% de las NAC requerirán ingreso hospitalario, incluyendo las áreas de observación (con rangos muy variables del 22-65% según centros, época del año y características de los pacientes), y de ellos entre el 2-10% será en la UCI. De todo lo dicho se traduce la importancia que tiene la NAC en los SUH, y también del "impacto de la atención en urgencias sobre el enfermo con NAC", al ser el dispositivo donde se toman las decisiones iniciales, pero fundamentales, para la evolución del proceso.

Es conocida la gran variabilidad entre los clínicos en el

manejo de los aspectos diagnóstico-terapéuticos en la NAC, lo que constituye una de las razones que explican las grandes diferencias en las tasas de ingreso, de consecución del diagnóstico microbiológico, solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana o la diversidad de cuidados aplicados. En este sentido, la implementación de las guías de práctica clínica con el uso de las escalas pronósticas de gravedad y las nuevas herramientas disponibles en los SUH como lo son los biomarcadores pueden mejorar la atención del paciente con NAC en los SUH. Por ello, a partir de un grupo multidisciplinar de profesionales de urgencias y especialistas que participan en el proceso asistencial de la NAC, se ha diseñado esta guía clínica con diversas recomendaciones para las decisiones y momentos clave en proceso de atención del paciente con NAC en Urgencias.

Palabras clave: guías, neumonía adquirida comunidad, servicio de urgencias, diagnóstico, tratamiento

Recommendations for the care of patients with community-acquired pneumonia in the Emergency Department

ABSTRACT

The incidence of community-acquired pneumonia (CAP) ranges from 2-15 cases / 1,000 inhabitants / year, being higher in those older than 65 years and in patients with high co-

Correspondencia:

Dr. Agustín Julián-Jiménez.

Servicio de Urgencias. Coordinador de Docencia, Formación e Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Avda de Barber nº 30. C.P.: 45004. Toledo, Castilla La Mancha, España.

E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

Documento avalado científicamente por INFURG-SEMES (Grupo de trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias).

morbidity. Around 75% of all CAP diagnosed are treated in the Emergency Department (ED). The CAP represents the main cause for sepsis and septic shock in ED, and the most frequent cause of death and admission to the Intensive Care Unit (ICU) due to infectious disease. Overall mortality is 10-14% according to age and associated risk factors. Forty to 60% of CAP will require hospital admission, including observation units (with very variable ranges from 22-65% according to centers, seasonal of the year and patients' characteristics). Between the admissions, 2-10% will be in the ICU. All of previously mentioned reflects the importance of the CAP in the ED, as well as the "impact of the emergency care on the patient with CAP", as it is the establishment where the initial, but key decisions, are made and could condition the outcome of the illness.

It is known the great variability among physicians in the diagnostic and therapeutic management of CAP, which is one of the reasons that explains the great differences in the admission rates, achievement of the microbiological diagnosis, request for complementary studies, the choice of antimicrobial treatment, or the diversity of applied care. In this sense, the implementation of clinical practice guidelines with the use of the severity scores and the new tools available, such as biomarkers, can improve patient care with CAP in ED. Therefore, a multidisciplinary group of emergency professionals and specialists involved in the care process of CAP has designed a guideline with several recommendations for decisions-making during the key moments in patients with CAP attended in the ED.

Keywords: guidelines, community-acquired pneumonia, emergency department, diagnosis, treatment

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS

La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) oscila entre 2-15 casos/1.000 habitantes/año, según el área geográfica y la estación del año [1,2], siendo mayor en pacientes fumadores, en los menores de 5 años y en los mayores de 65 años (hasta 25-35 casos/1.000 hab/año), con comorbilidades, inmunodeprimidos o con hábito enólico [3]. En los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) su diagnóstico ha aumentado del 0,85% de los pacientes vistos en 2001 al 1,35% en 2011 [3]. De ellos, el 51% de los corresponden a pacientes con ≥ 70 años [3], subgrupo con un diagnóstico más difícil [4], mayor gravedad clínica y mortalidad a medio-largo plazo [1,3]. Por ello, según las características de la población atendida en cada SUH y la época del año, pueden existir variaciones significativas en su incidencia.

La NAC representa el origen de la mayoría de sepsis y shock sépticos diagnosticados en los SUH [3] y supone la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales y la primera causa infecciosa (9%) de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [3,5]. Se le atribuye una mortalidad global del 10-14% según la edad y factores de riesgo asociados; menor del 1-2% en jóvenes sin comorbilidad, 14% en hospitalizados y alrededor del 25-50% en los ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [1,2].

Aproximadamente el 75-80% de todas las NAC son atendidas en los SUH [6]. De éstas, el 40-60% requerirán ingreso hospitalario, incluyendo las áreas de observación (con rangos muy variables del 22-65% según centros, época del año y características de los pacientes), y de ellos entre el 2-10% será en la UCI [3,5].

De todo lo dicho se traduce la importancia que tiene la NAC en los SUH, y también del "impacto de la atención en urgencias sobre el enfermo con NAC", al ser el dispositivo donde se toman las decisiones iniciales, pero fundamentales, para la evolución del proceso y la seguridad del paciente [6,7]. Es conocida la gran variabilidad entre los clínicos en el manejo de los aspectos diagnóstico-terapéuticos en la NAC [6,8], lo que constituye una de las razones que explican las diferencias en las tasas de ingreso (22-61%) desde los SUH, la consecución del diagnóstico microbiológico, la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana o la diversidad de cuidados aplicados [6,8,9]. Por ello, es el modelo de infección más relevante en los SUH, por lo que determinar correctamente la necesidad de ingreso (el cuándo), la ubicación (el dónde) y la intensidad de cuidados (el cómo) va a condicionar el pronóstico, la mortalidad, la solicitud de pruebas y estudios microbiológicos, la pauta antibiótica, la intensidad de observación clínica y la utilización de recursos sociosanitarios (así como sus costes asociados) [6]. En este sentido, la implementación de las guías de práctica clínica (GPC) [8,9] con el uso de las escalas pronósticas de gravedad (EPG) [6] y las nuevas herramientas disponibles en los SUH como lo son los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) [10,11] mejoran la adecuación del tratamiento y disminuyen los errores de prescripción [12], de los ingresos, la evolución, la estancia hospitalaria y la mortalidad [13].

De forma genérica, cuando hablamos de neumonía lo hacemos de un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar, provocado por agentes infecciosos, aunque también puede ser originado por agentes físicos o químicos, bien inhalados o por aspiración del contenido gástrico, cuando el nivel de consciencia es bajo o existe algún trastorno de la deglución [14].

Por su parte, definimos NAC como una lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal, que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresadas en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe "una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica" [15,16].

ETIOLOGÍA

En general, el diagnóstico microbiológico es difícil de establecer, incluso cuando se emplean métodos complejos e invasivos (solo se consigue identificar la causa en el 30-60% de los casos) [1,9,14,15,17-19]. Cuanto más grave es el proceso, más técnicas se emplean y más diagnóstico etiológico se logra. Los aislamientos varían según la gravedad de la NAC, la indicación

de tratamiento ambulatorio o de ingreso hospitalario o en UCI, y los factores del huésped tanto clínicos como epidemiológicos [17-19].

De forma global, el agente más frecuente es *Streptococcus pneumoniae* (30-65%), incluso se estima que hasta en el 30-40% de casos no diagnosticados por métodos convencionales la etiología es neumocócica. Por ello y por su morbimortalidad se considera a *S. pneumoniae* como el "patógeno clave" [1,9,18]. Otros microorganismos habituales son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, virus influenza A, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila psittaci*, *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos [1,9,14,15,17-19].

Es conocido que la estratificación pronóstica de la NAC (que condiciona el destino) se correlaciona con la etiología [18] (tabla 1). Ésta suele ser monomicrobiana excepto en las neumonías aspirativas (múltiples microorganismos de la orofaringe) [20,21]. Hay que tener en cuenta que en el 12-18% de NAC los virus aparecen implicados, y que en el 8-14% se encuentran asociaciones de patógenos ("etiología bacteriana mixta": la mayoría *S. pneumoniae* más *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*) [18,22]. Esto último, junto con la frecuencia de *M. pneumoniae* (similar o mayor que el propio *S. pneumoniae*) en los pacientes con tratamiento domiciliario, hará necesario que cualquier tratamiento empírico oral tenga una cobertura y actividad adecuada para ambos (*S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*) [1,14,18].

Por otro lado, debemos recordar que existen una serie de condicionantes epidemiológicos que predisponen a los pacientes a padecer NAC por determinados patógenos [14,15,24-25] (tabla 2).

CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y EVALUACIÓN HOSPITALARIA DE LA NAC

En una primera valoración del paciente se realizará una primera estratificación inicial en función de la gravedad, evaluando el nivel de consciencia, la situación respiratoria y la situación hemodinámica del paciente. Para ello, es preciso comprobar los signos vitales y la saturación de oxígeno [14,15,26].

La tabla 3 recoge algunos de los criterios de derivación al hospital y de probable ingreso. En el caso de atención primaria, como no se dispone habitualmente de analítica, es importante valorar la gravedad del episodio y decidir el destino más adecuado de tratamiento [16,27-31].

EVALUACIÓN Y DECISIONES A TOMAR

Pasos a seguir en el SUH ante la sospecha o confirmación de una NAC [14,15]:

1.- Sospecha tras la anamnesis.

2.- Exploración física: valoración hemodinámica y respiratoria: presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura (Tª) y saturación de oxígeno (Sat O₂) por pulsioximetría.

Tabla 1

Etiología de la NAC

Microorganismo	Total	Tratamiento en el domicilio	Hospitalizados	Ingresados en UCI
No identificados	40-60%	≥ 60%	44%	40%
<i>S. pneumoniae</i>	20-26%	20%	26%	22%
Atípicos ^a	5-25%	25%	18%	5%
<i>Legionella</i> spp	2-8%	2%	4%	8%
<i>H. influenzae</i>	3-5%	3%	4%	5%
<i>S. aureus</i>	0,2-6%	0,2%	1%	6%
Enterobacterias	0,4-7%	0,4%	3%	7%
Virus	5-18%	12-18%	11%	5%
Mixtas ^b	8-14%	-	-	-

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: unidad de cuidados intensivos

^aConsiderando a *M. pneumoniae* (el más frecuente), *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. burnetii*, ya que separamos a *Legionella* spp., por sus características clínico-epidemiológicas particulares.

^bAsociaciones más habituales: *S. pneumoniae* más *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*

Adaptada de referencias [1,9,14,15,17-19,22-23]

3.- Confirmación diagnóstica y estudios complementarios.

4.- Valoración pronóstica y decisión del destino del paciente: alta o ingreso en observación, unidad de corta estancia (UCE), planta o UCI.

5.- Elección y administración del tratamiento adecuado y precoz en el SUH.

ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se valorará el estado general del paciente y su nivel de consciencia, comprobando si existen criterios de sepsis [30,31] (tabla 3) y reflejando inmediatamente la PA, FC, FR, Tª y Sat O₂, así como su estado de hidratación, perfusión periférica y nutrición. A continuación, se realizará una exploración física completa y sistemática incidiendo en la auscultación cardiopulmonar. Debemos buscar signos de gravedad y anotar la existencia de disnea, taquipnea, cianosis, uso de musculatura accesoria, respiración paradójica y edemas [14].

En los casos críticos se priorizará el soporte ventilatorio y hemodinámico necesario, manteniendo permeable la vía aérea e incluso se iniciará la reanimación cardiopulmonar si es preciso, trasladando al enfermo a la sala de reanimación [15].

La anamnesis se realizará siempre que la situación clínica lo permita. Para llegar a un diagnóstico de neumonía se requiere ante todo una anamnesis detallada que permita poner de manifiesto condiciones epidemiológicas o clínicas relacionadas con patógenos específicos (tabla 2) y así clasificar al paciente en función de sus factores pronósticos, de riesgo y enferme-

Tabla 2	Condiciones clínico-epidemiológicas relacionadas con patógenos específicos
Pacientes ancianos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos, <i>L. pneumophila</i> , anaerobios, virus influenza A y B, <i>M. catarrhalis</i>
Pacientes ancianos e institucionalizados	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos, <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. pneumoniae</i> , anaerobios
EPOC, tabaquismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i>
Bronquiectasias, fibrosis quística	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Etilismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>S. aureus</i>
Internos en prisiones	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Contacto con pájaros, aves y animales de granja	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Contacto con caballos o ganado	<i>Coxiella burnetii</i>
Contacto con conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Epidemia de gripe	Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Boca séptica, aspiración	Polimicrobiana, anaerobios
Infección VIH avanzada	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Usuarios de drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios
Tratamiento esteroideo	<i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>L. pneumophila</i>
Comorbilidad (diabetes, hepatopatía, Insuficiencia renal)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos
Uso reciente de antibióticos	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
Mediterráneo: Levante y Cataluña	<i>L. pneumophila</i>
Exposición aire acondicionado, torres de refrigeración, SPAs	<i>L. pneumophila</i>
Zona norte: País Vasco, Cantabria, norte de Castilla-León y Aragón	<i>Coxiella burnetii</i>
Viajes al sudeste asiático	<i>B. pseudomallei</i> , coronavirus (SARS), virus gripe aviar
Viajes al sudeste de EE.UU	<i>Coccidioides immitis</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EEUU: Estados Unidos de América
Adaptada de referencias [14,15]

dades asociadas de base [1,12,15]. En el interrogatorio se hará especial énfasis en: edad, situación basal, tratamientos antibióticos recientes, enfermedades asociadas, fiebre, tos, expectoración, dolor pleurítico, sospecha de aspiración y comorbilidad que precise tratamiento teniendo en cuenta los fármacos que toma en ese momento el paciente. El diagnóstico sindrómico de NAC se basa en la existencia de una clínica de infección aguda acompañada de un infiltrado pulmonar de reciente aparición en la radiografía de tórax, no atribuible a otra causa. Ante la dispar presentación clínica de la NAC se necesita conocer la epidemiología del área geográfica en la que se trabaja [14,23].

En relación a las *manifestaciones clínicas* del cuadro, suelen considerarse clásicamente tres síndromes en función de la forma de presentación clínico-radiológica (tabla 4). Esta diferenciación entre neumonías típicas y atípicas no siempre es aceptada por todos los autores ni es clínicamente evidente, sobre todo en ancianos y enfermos con comorbilidades, por lo que cada vez es menos determinante en el manejo global del

proceso y su "utilidad se reduce a adultos jóvenes sin enfermedades asociadas" [1,14,26].

En el caso de los ancianos, la forma de presentación puede ser aún más inespecífica y es en ellos donde debe elevarse el grado de sospecha: la fiebre puede estar ausente (entre otros factores, muchos toman medicación con antitérmicos o antiinflamatorios), suele faltar la expectoración e incluso la tos puede ser escasa [32,33]. No es infrecuente que la clínica inicial de una neumonía en estos enfermos sea el deterioro cognitivo, una caída, incontinencia de esfínteres de comienzo reciente o descompensación inexplicada de sus patologías previas. Además, la presencia de cardiopatía, enfermedad cerebrovascular, deterioro cognitivo y broncopatía crónica son factores de riesgo añadidos para determinados tipos de neumonía como la neumocócica en la población geriátrica [32].

Aunque no son específicos de la NAC neumocócica, cuando se presentan dos o más de los siguientes criterios aumen-

Tabla 3 Criterios a considerar para derivación al hospital y valoración en el Servicio de Urgencias del paciente con neumonía adquirida en la comunidad

Saturación de oxígeno por pulsioximetría < 93%
Signos clínicos independientes de NAC grave o de alarma:
– PAS ≤ 90 mmHg o PAM < 60 mmHg
– Frecuencia cardíaca ≥ 120 lpm
– Frecuencia respiratoria ≥ 26 rpm
Valoración individual de alto riesgo de morbilidad:
– Ante la existencia de una puntuación ≥ 2 en la escala CRB-65 (valorar individualmente CRB-65=1)
– Ante la existencia de criterios de sepsis (tanto clásicos ^a , como por las nuevas definiciones ^b)
Descompensación de enfermedades de base
Pacientes inmunodeprimidos
Paciente embarazada
Pacientes con factores de riesgo para patógenos resistentes.
Sospecha de NAC por aspiración
Antecedentes de ingreso reciente (posible origen nosocomial)
Intolerancia oral (incapacidad para la ingesta)
Situaciones o problemas para cumplimentar el tratamiento domiciliario (ejemplo: falta de apoyo familiar)
Complicaciones radiológicas (afectación bilobar, bilateral, derrame pleural, cavitación, etc.)
Respuesta clínica ausente o insuficiente (tras 48-72 horas de tratamiento correcto).

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PAS: presión arterial sistólica; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; CRB-65: acrónimo de confusión, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o diastólica (PAD) ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años

^aCriterios de sepsis clásicos: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más infección. SRIS con 2 de los 4 criterios: Temperatura > 38°C o < 36°C; leucocitosis > 12.000 o < 4.000/mm³ o >10% cayados; taquipnea >20 respiraciones por minuto (rpm) o PaCO₂ < 32mmHg; y taquicardia > 90 latidos por minuto.

^bqSOFA: quick - Sequential Organ Failure Assessment. Criterios: alteración nivel de consciencia con escala del coma de Glasgow ≤ 13, Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm

Adaptada de referencias [1,14,15,30,31]

tan significativamente las posibilidades de que la bacteria causante sea *S. pneumoniae*: fiebre de comienzo súbito y escalofríos, dolor pleurítico, expectoración purulenta o herrumbrosa, herpes labial, auscultación de soplo tubárico, imagen de condensación lobar con broncograma aéreo en la radiografía de tórax, leucocitosis (> 10.000 leucocitos/mm³) o leucopenia (< 4.000 leucocitos/mm³) [14,15]. Por otro lado, una concentración de procalcitonina (PCT) > 0,85 ng/ml también obliga a considerar al neumococo como el agente etiológico de la NAC [34,35].

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Las exploraciones diagnósticas que se le deben practicar a un paciente con sospecha o confirmación de NAC dependen en gran medida de la gravedad estimada, y, por tanto, de si el manejo va a ser ambulatorio u hospitalario. También podrán variar de acuerdo a: la dificultad en orientar cada caso, la presencia o ausencia de complicaciones, la existencia de circunstancias individuales y las características clínico-epidemiológicas [1,15,24,26]. En el caso de NAC de bajo riesgo con tratamiento domiciliario podría iniciarse la administración de antibióticos sin más pruebas que la radiografía

en el Centro de Salud [28,29]. Se debe apelar asimismo al juicio del médico de urgencias para tomar la decisión de cuáles rea-

Tabla 4 Síndromes en función de la forma de presentación clínico-radiológica

Síndrome típico	-Presentación aguda (días) -Fiebre alta (≥ 38°C) con escalofríos. -Tos productiva con expectoración purulenta (herrumbrosa) -Dolor pleurítico. -Auscultación: crepitantes y/o soplo tubárico. -Radiografía de tórax condensación bien delimitada y homogénea con broncograma aéreo. Suele corresponder, aunque no es exclusivo, con infección por <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i> o <i>M. catarrhalis</i>.
Síndrome atípico	-Inicio subagudo o insidioso. -Predominio de los síntomas extrapulmonares (sobre todo al principio): fiebre variable, artromialgias, cefalea, alteración de la consciencia, vómitos o diarrea, junto con tos seca o escasamente productiva. -Radiología: variable, desde afectación multifocal a patrones intersticiales. Así, se habla de: "NAC atípicas zoonóticas" (<i>psittacosis</i>, fiebre Q y tularemia), "NAC atípicas no zoonóticas" (<i>M. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i> y <i>Legionella</i> spp.), "neumonías causadas por distintos virus respiratorios" (virus de la gripe, virus parainfluenza, adenovirus y virus respiratorio sincitial). -Puede acompañarse de otros hallazgos objetivos como hiponatremia, hipofosfatemia o hematuria, sobre todo en relación con <i>Legionella</i> spp.
Síndrome mixto o indeterminado	- De inicio, larvado o "atípico" que evoluciona hacia uno "típico" (no infrecuente, por ejemplo, en casos de infección por <i>Legionella</i> spp.) o sin orientación clara a ninguno de los dos síndromes o con datos compatibles con ambos.

SUH: servicio de urgencias hospitalario, NAC: neumonía adquirida en la comunidad

Adaptada de referencias [1,14,15]

Tabla 5 Exploraciones complementarias en el abordaje inicial de la neumonía en Urgencias

Radiografía de tórax posteroanterior y lateral: debe solicitarse en todos los casos para el diagnóstico y establecer la extensión y localización, así como la posible existencia de complicaciones (cavitación o derrame pleural) y descartar otras enfermedades que pueden cursar con manifestaciones clínicas similares. La afectación bilateral o multilobar o la existencia de derrame son indicadores de gravedad y de ingreso. En ocasiones, si se realiza precozmente al inicio de los síntomas, puede faltar el infiltrado radiológico que suele aparecer a partir de las 12 horas. Y, por lo tanto, puede ser poco demostrativa en fases iniciales de la neumonía, como puede ocurrir también en casos de deshidratación, neutropenia e infección por determinados patógenos (*P. jiroveci* en inmunodeprimidos). No hay un patrón radiológico que permita reconocer la etiología (se puede ver condensación o infiltrado alveolar único o múltiple, con distribución anatómica, segmentaria o lobar, o parchado o intersticial). En ocasiones el paciente consulta por un dolor torácico de características pleuríticas que resulta desproporcionado a los escasos hallazgos de la radiografía; en dichos casos debe prestarse atención a los senos costofrénicos ya que puede tratarse de la fase inicial de un derrame metaneumónico. Además, se deben valorar otros posibles hallazgos como la presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas o zonas de atelectasia que pueden orientar hacia la presencia de una neoplasia pulmonar subyacente no objetivada hasta el momento. Por último, no debe asumirse que todo infiltrado pulmonar se corresponde con una neumonía. La resolución radiológica suele ser posterior a la clínica, pero siempre deberemos indicar la realización de una radiografía para confirmar su resolución a partir de la 4ª semana tras finalizar el tratamiento.

Hemograma: leucocitosis o leucopenia intensas pueden orientar sobre la gravedad del cuadro; la presencia de anemia o trombopenia pueden servir para valorar la situación general del paciente.

Bioquímica básica: la presencia de hiponatremia, insuficiencia renal o hiperglucemia pueden tener valor pronóstico. La alteración de la función hepática puede orientar al patógeno causal o influir en la decisión de la pauta de tratamiento elegido.

Saturación de oxígeno mediante pulsioximetría y/o gasometría arterial: debe realizarse cuando haya datos de insuficiencia respiratoria en sujetos jóvenes y siempre en pacientes mayores o con patologías de base, ya que será un dato de gran valor para decidir la necesidad de ingreso hospitalario. La gasometría también será útil cuando se sospeche alteración del equilibrio ácido-base por retención de CO₂ o existan signos de hipoperfusión tisular.

Coagulación elemental: puede ser útil en casos seleccionados y obligada en situación de sepsis.

Hemocultivos: se recomienda la extracción de 2 muestras en los pacientes que vayan a ingresar y siempre antes del inicio del tratamiento antibiótico (que no debe ser demorado por la obtención de los cultivos). Resultan útiles para ajustar el tratamiento e identificar a un subgrupo de pacientes de alto riesgo ya que la bacteriemia se asocia con una mayor mortalidad.

Análisis del esputo (tinción de Gram y cultivo): en casos seleccionados (reingreso) puede resultar útil (la presencia de abundantes diplococos gram positivos como especie predominante sugiere el diagnóstico de neumonía neumocócica); la mayor rentabilidad se obtiene cuando la muestra es de buena calidad (grados IV y V de Murray, con < 10 cél. escasas y > 25 PMN/campo a 100 aumentos), se toma antes del inicio del tratamiento antibiótico y se transporta con rapidez al laboratorio (en menos de 30 minutos). En pacientes graves o con sospecha de microorganismo no habitual o resistente es conveniente su realización.

Antígeno de neumococo en orina es un método rápido y puede ser útil sobre todo en casos graves. Su sensibilidad en orina directa está en torno al 66% y del 75-85% cuando existe bacteriemia, mientras que la especificidad es > 95%. El resultado se puede obtener en poco tiempo (15 minutos). Algunas limitaciones incluyen la posibilidad de falsos positivos en casos de colonización por neumococo o infecciones por otras especies de *Streptococcus* spp.

Antígeno de *Legionella* en orina debe solicitarse sobre todo en casos graves y epidemiológicamente posibles; normalmente tras comprobar la negatividad del antígeno de neumococo. Debe tenerse en cuenta que sólo detecta serogrupos del tipo 1 (responsable de >90% de casos en humanos).

Debemos tener en cuenta que la positividad de la antigenuria puede durar semanas o meses tras una neumonía (por lo que habrá que valorar esta cuestión si surge un nuevo episodio en un paciente previamente diagnosticado de NAC por *S. pneumoniae* o *Legionella* serotipo 1).

Estudio antigénico de la gripe en periodo estacional

PMN: polimorfonucleares; NAC: neumonía adquirida en la comunidad

Adaptada de referencias [1,14,15,24,26,35]

lizar. "Se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más grave es la neumonía".

Con objeto de unificar el manejo de la NAC en los SUH se recomienda, siempre que exista disponibilidad, solicitar y valorar [1,14,15,35,36]:

- **A todos los enfermos:** radiografía de tórax posteroanterior y lateral, hemograma y bioquímica básica [que incluya glucosa, iones, urea, creatinina, bilirrubina, GOT(ATS), GPT(ALT)] y gasometría arterial [si Sat O₂ ≤ 93% o la FR > 20 respiraciones por minuto (rpm) o existe comorbilidad cardiovascular].

Y si están disponibles, valorar individualmente solicitar en el SUH: PCT y proadrenomedulina (proADM), así como antígeno de neumococo y *Legionella* en orina.

- **A todos los que ingresen y/o cumplan criterios de sepsis** (descritos en la tabla 3), además de los estudios anteriores solicitar: cultivo de esputo, dos hemocultivos y antígenos en orina para neumococo y *Legionella* spp., estudio de coagulación, lactato, PCT y proADM.

Y si se sospecha virus de la gripe y/o está indicado el tratamiento: aspirado nasofaríngeo.

- **Si existe derrame pleural significativo**, se hará tora-

Valoración PSI en el paciente con NAC en Urgencias

¿Es un varón > 50 años o mujer > 60 años?

NO

SI

¿Presenta alguno de estos antecedentes?

Neoplasias
Hepatopatía
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad cerebrovascular
Nefropatía

SI →

¿Y alguno de estos hallazgos?

Alteración del nivel de consciencia
PA Sistólica <90 mmHg
FC ≥ 125 lpm
FR ≥ 30 rpm

SI →

NO

Asignar al paciente al grupo de riesgo I

Calcular
puntuación
y asignar al
paciente a un
grupo de riesgo
II-V

Variables y características del paciente

Puntos asignados

Factores demográficos	
Edad varón	Nº años
Edad mujer	nº años-10
Institucionalizado en residencia	+10
Comorbilidad	
Neoplasia	+30
Hepatopatía	+20
Insuficiencia cardíaca	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Nefropatía	+10
Examen físico	
Alteración nivel consciencia	+20
FR ≥ 30 rpm	+20
PA Sistólica <90 mmHg	+20
Temperatura <35° o ≥ 40°C	+15
FC ≥ 125 lpm	+10
Pruebas complementarias	
pH arterial < 7,35	+30
Urea >65 mg/dl (Cr >1,5 mg/dl)	+20
Sodio < 130 mEq/L	+20
Glucemia > 250 mg/dl	+10
Hematocrito < 30%	+10
PaO ₂ <60 mmHg o SatO ₂ <90%	+10
Derrame pleural	+10

Grupos/clases de riesgo, mortalidad a los 30 días y recomendación de lugar de tratamiento			
Grupo/clase de riesgo	Puntos	Mortalidad %	Recomendación sitio de cuidados
I (Bajo)	<51	0,1	Domicilio*
II (Bajo)	≤ 70	0,6	Domicilio*
III (Bajo)	71 - 90	2,8	Valorar OU-UCE*
IV (Alto)	91 - 130	8,2	Hospitalario en planta (descartar necesidad de UCI)
V (Alto)	> 130	29,2	Hospitalario en planta (descartar necesidad de UCI)

Figura 1 Escala pronóstica de gravedad PSI (Fine)

* (Criterios de PSI modificado) Si PaO₂ <60 mmHg o criterios de sepsis o hipotensión aislada: al menos observación en urgencias o en unidad de corta estancia y reevaluación a las 12-24 horas. Además se debe tener en cuenta cualquier otro factor o situación que impida un tratamiento ambulatorio (ver criterios adicionales en la tabla 7).

PSI: Pneumonia Severity Index; NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; OU: observación de Urgencias; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Adaptado de referencias [6, 42]

cocentesis solicitando: pH, bioquímica, células, Gram, cultivo. Valorar antígenos de neumococo y *Legionella spp* y técnicas de biología molecular.

- Individualmente y según disponibilidad en determinadas circunstancias (NAC que no responde al tratamiento o sospecha de patógenos resistentes o poco frecuentes) obtener

muestras para serologías (primera muestra) y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo de micobacterias, técnicas moleculares, cultivo para hongos, tinción de Giemsa o de Kinyoun, etc.

Ver utilidades e indicaciones de las exploraciones complementarias en la tabla 5.

Tabla 6 Recomendaciones del uso de los biomarcadores en los pacientes con NAC en los SUH			
BMRII	Valores	Significado clínico	Utilidades/limitaciones
PCT (ng/ml)	< 0,05	Predicción de otros procesos o NAC viral	-Determinar para diagnóstico de NAC, su etiología, descartar bacteriemia, indicación adecuada de alta o ingreso.
	0,10-0,5	Sospecha de patógenos atípicos	-Mayor rendimiento que el resto de BMRII para diagnóstico de NAC, su etiología y bacteriemia.
	>0,85	Sospecha de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-Menor rendimiento que proADM en predicción de mortalidad con/sin EPG.
	> 1	Predicción de bacteriemia. Indicación de ingreso. Mayor mortalidad. Posible evolución a sepsis-SS.	
	> 5	Mayor mortalidad a 30 días	
	> 10	Valorar ingreso en UCI	
proADM (nmol/L)	<0,75	Posibilidad de tratamiento domiciliario	-Determinar para pronóstico de complicaciones y mortalidad e indicación de alta o ingreso.
	0,75-1,5	Observación hospitalaria	-Mayor rendimiento que el resto de BMRII en predicción de mortalidad con/sin EPG.
	> 1,5	Necesidad de ingreso. Mayor mortalidad. Posible evolución a sepsis-SS.	
PCR (mg/ml)	≥ 60	Predicción de NAC frente a otros procesos cardiorrespiratorios.	-Menor rendimiento que la PCT para etiología, bacteriemia y pronóstico.
	≥ 125	Sospecha NAC típica frente a NAC atípica, mayor mortalidad a los 30 días.	-Menor rendimiento que lactato, PCT y proADM en predicción de mortalidad.
	≥ 200	Predicción de bacteriemia.	-Utilizar si no hay disponibilidad de otros BMRII
Lactato (mmol/L)	> 2	Monitorizar lactato arterial	-Determinar si existen criterios de gravedad clínica (sepsis-SS)
	> 2,5	Mayor mortalidad. Monitorizar para ver respuesta al tratamiento	-Seriación a las 8-12 horas para comprobar aclaramiento en pacientes con lactato inicial >2 mmol/L a su llegada al SU.
	> 3,5-4	Mortalidad > 25% a 7 y 30 días, independiente de la situación hemodinámica	

BMRII: Biomarcador de respuesta inflamatoria e infección; NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; proADM: proadrenomedulina; EPG: Escalas pronósticas de gravedad; SS: shock séptico.

Adaptada de referencias [34,35]

La accesibilidad y rapidez para determinar BMRII en muchos SUH hacen que estos se postulen como criterios añadidos a las EPG y a la exploración clínica para valorar la gravedad y mejorar la toma de decisiones al predecir el diagnóstico de NAC bacteriana [34,35], bacteriemia [38,39], así como para decidir el lugar apropiado para el tratamiento [9]. De hecho, hoy en día se considera la combinación de EPG y BMRII como la mejor estrategia para la valoración pronóstica y predicción de mortalidad en el paciente con NAC [35]. En la tabla 6 se muestran las recomendaciones y utilidades para su uso. La PCT sérica es un marcador de infección bacteriana más específico que la proteína C reactiva (PCR). Las concentraciones de PCT aumentan a las 4 horas del inicio de una infección bacteriana y no en la inflamación o en la infección vírica. Así, puede ser útil para el diagnóstico de infección bacteriana en la NAC [35]. Pero, se debe considerar que un valor único de PCT, sobre todo en fases precoces, podría ser negativo. La seriación de la PCT ofrece mayor capacidad diagnóstica [34]. En cuanto a la proADM se trata de un gran predictor de mortalidad a los 28-30 días, de forma que se está utilizando en combinación con las escalas pronósticas y la PCT para confirmar la implicación bacteriana y decidir el ingreso del paciente [40].

En relación al lactato como marcador de gravedad en el

SUH en la NAC, su elevación nos indica un estado de hipoperfusión tisular (que puede estar asociado a distintas etiologías, no solo la infección bacteriana grave) que debe correlacionarse con la acidosis comprobada en la gasometría [35,41].

VALORACIÓN PRONÓSTICA Y DECISIÓN DE DESTINO DEL PACIENTE (ALTA O INGRESO EN OBSERVACIÓN, PLANTA O MEDICINA INTENSIVA)

VALORACIÓN PRONÓSTICA Y DE GRAVEDAD DEL PACIENTE CON NAC

La valoración de la gravedad o valoración pronóstica es una herramienta fundamental en el SUH para estimar tanto la intensidad de tratamiento que necesita el paciente con NAC, como la decisión de destino adecuado para el paciente (alta, ingreso en observación-UCI, planta o UCI) [6]. Inicialmente, la mayoría de las EPG surgieron con la idea de convertirse en reglas clínicas que pretendían estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en relación con la mortalidad observada a los 30 días, considerando distintos factores pronósticos relacionados con la morbilidad como son los dependientes del

Tabla 7 Criterios adicionales y factores de riesgo que condicionan el ingreso de los pacientes con PSI I-III

- PaO₂ < 60 mmHg o saturación de O₂ por pulsioximetría < 90%.
- Evidencia de una comorbilidad descompensada.
- Existencia de derrame pleural o de cavitación radiológica.
- Afectación radiológica multilobular o bilateral.
- Criterios de sepsis y/o sospecha de bacteriemia.
- Procalcitonina ≥ 1 ng/ml y/o proADM ≥ 1,5 nmol/L y/o lactato ≥ 2 mmol/L
- Situaciones o factores que impiden el correcto tratamiento domiciliario como intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etilismo, etc.)
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo (después de 72 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado ante la existencia de un empeoramiento clínico o radiológico)

PaO₂ : presión parcial arterial de oxígeno; O: oxígeno; proADM: proadrenomedulina

Adaptado de referencias [2,6,8,9,14,35]

Tabla 8 Escala CURB-65

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona ^a	
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,4 mg/dl o > 7 mmol/l)	
R	Frecuencia Respiratoria ≥ 30 rpm	
B	PA Sistólica < 90 mmHg o PA diastólica ≤ 60 mmHg	
65	Edad ≥ 65 años	
Puntuación	Estratificación	Mortalidad
0	Posible tratamiento ambulatorio	Baja 0,7 %
1	Posible tratamiento ambulatorio	Baja 2,1 %
2	Ingreso hospitalario (observación-UCI-planta)	Intermedia 9,2 %
3	Ingreso hospitalario en planta (valorar UCI)	Alta 14,5 %
4 - 5	Ingreso hospitalario (considerar UCI)	Muy alta > 40 %

En el caso de existencia de alguno de los criterios adicionales señalados en la tabla 7, aún con CURB65 0-1 se debería ingresar al paciente.

^aEn el Cuestionario, preguntar por: 1. Edad, 2. Tiempo (hora aproximada), 3. Dirección (repetir al final del test), 4. Año, 5. Nombre del centro donde se atiende al paciente, 6. Reconocer a dos personas (médico, enfermera), 7. Día del cumpleaños, 8. Año de inicio de la guerra civil, 9. Nombre del Rey o Presidente del gobierno, 10. Contar desde 20 a 1. (Por cada respuesta correcta se le da un punto. Si menos de 6 puntos se determina que padece "confusión").

Adaptado de referencias [6, 43]

paciente (edad, enfermedades asociadas, aspectos epidemiológicos, etc.) o los dependientes del proceso (hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos) [6,27]. Estas tienen el objetivo de determinar con seguridad qué pacientes pueden ser tratados en su domicilio. Y una vez que se decide o no la necesidad de ingreso, se deben estimar otros aspectos como la duración de la estancia hospitalaria, de reingreso a los 30 días, la necesidad de reconocer a los pacientes que precisan vigilancia en una UCI al tratarse de una NAC grave (NACG) o de riesgo [6,27].

Hoy en día, el evitar al máximo tanto los ingresos innecesarios como las altas improcedentes, reto nada fácil en los casos dudosos, constituye un objetivo irrenunciable (el 38-62% de los pacientes con NAC de bajo riesgo son ingresados y se decide tratamiento ambulatorio en el 3-13% de las NAC de alto riesgo) [6]. Por ello, es indispensable individualizar cada caso valorando en su justa medida, como una ayuda complementaria, las EPG, los criterios y circunstancias adicionales (derrame pleural, cavitación, afectación multilobar, inestabilidad hemodinámica, sepsis, hiperlactacidemia, etc.) y considerar, además, los aspectos epidemiológicos, personales y condicionamientos sociales de cada paciente que pueden impedir un tratamiento domiciliario (intolerancia oral, hipoxemia, soporte familiar, comorbilidades, hábitos tóxicos, alteraciones psiquiátricas, etc.) [6,14,15]. Todo ello valorando los recursos asistenciales disponibles por cada centro. El juicio clínico solo, es impreciso e insuficiente, pero las EPG tienen grandes limitaciones y sólo son herramientas de ayuda para tomar la decisión de ingresar o dar de alta al paciente con NAC [27].

ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

Aunque existen múltiples EPG, las escalas de Fine o *Pneumonia Severity Index* (PSI) [42] y la CURB-65 [43] son las más validadas y recomendadas, y se ha demostrado que poseen una capacidad similar para reconocer a los pacientes con riesgo de fallecer a los 30 días [6]. Aunque, en la actualidad, la EPG conocida como SCAP (*Severity Community Acquired Pneumonia*) o "PS-CURX080" [44], está siendo utilizada con mayor frecuencia por la clasificación de riesgo que realiza y por predecir

SCAP o PS-CURXO 80

Criterios mayores	Criterios menores
P: pH < 7,30 (13 puntos)	C: Confusión (5 puntos)
S: Presión arterial Sistólica < 90 mmHg (11 puntos)	U: BUN > 30 mg/dl (Urea plasmática > 66 mg/dl) (5 puntos)
	R: Respiraciones por minuto > 30 (9 puntos)
	X: multilobar/bilateral en la radiografía de tórax (5 puntos)
	O: PaO ₂ < 54 o PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg (6 puntos)
	80: edad ≥ 80 (5 puntos)

Define NAC grave si presenta al menos un criterio mayor o dos menores

Grupos (0-1) de bajo riesgo: con menos de 10 puntos

Grupo (2) de riesgo intermedio: con 10-19 puntos

Grupos (3-4) de alto riesgo: con más de 20 puntos

Figura 2 Escala SCAP

Predice el riesgo de mala evolución (desarrollo de sepsis grave o shock séptico, la necesidad de ventilación mecánica o fallo de tratamiento, y la necesidad de ingreso en Medicina Intensiva. SCAP: Severity Community Acquired Pneumonia Adaptada de referencias [6, 44]

gravidad, necesidad de ventilación mecánica (VM) y posible evolución a shock séptico e ingreso en UCI.

El *Pneumonia Severity Index* (PSI) o índice de severidad de la neumonía elaborado por Fine *et al.* combina 20 variables demográficas, de morbilidad, hallazgos exploratorios, de laboratorio y radiológicos definiendo 5 clases de riesgo (figura 1) en relación con la mortalidad a los 30 días [42]. En función de la clase de riesgo asignada, recomienda tratamiento ambulatorio en los grupos I-II, observación en el SUH o en la UCE en la clase III, e ingreso hospitalario en las clases IV-V. El PSI identifica bien el bajo riesgo de mortalidad en las clases I-III y nos ayuda a decidir "el alta", pero puede infraestimar la gravedad, sobre todo en jóvenes con hipoxia, y no valora criterios y circunstancias adicionales que deben ser tenidas en cuenta [2,6,8,9,14]. De ahí que surgiera el concepto de "Escala de Fine o PSI modificado (PSIm)" [6], como una actualización necesaria del clásico PSI, que indica el ingreso de los pacientes de bajo riesgo (I-III) que presentan insuficiencia respiratoria (PaO₂ <60 mmHg) o concentraciones de PCT > 1 ng/ml (al menos en observación) o bien alguno de los criterios adicionales señalados en la tabla 7. De esta forma, se salvan la mayoría de las limitaciones y debilidades de la escala PSI. El 16-27% de los pacientes ingresados en UCI por NAC son clasificados inicialmente con un PSI I-III y en ellos el motivo de ingreso más frecuente es por insuficiencia respiratoria (PaO₂ <60 mmHg y/o Sat O₂ <90%). La utilización del PSIm en los SUH mejora la adecuación de los ingresos [6-9].

Por lo tanto, además de los factores señalados en las EPG comentadas, que confieren una valoración puntual y estática de la NAC, y los dependientes del propio estado funcional del paciente, se deben tener en cuenta otros criterios adicionales independientes y dinámicos, como lo es la propia infección y

la respuesta inflamatoria sistémica, que influyen y determinan el pronóstico en las primeras horas de estancia del paciente en el SUH [2,6,34]. Entre estos se encuentran: la estimación de la probabilidad de bacteriemia, la existencia de sepsis o shock séptico como estadios de un proceso dinámico, y la inclusión de los BMRII para colaborar en la decisión de ingreso y/o ubicación más adecuada [6,14,35].

La situación clínica del paciente con NAC, de acuerdo con los criterios de sepsis y shock séptico es esencial [30,31], y determina que el paciente debe ser valorado de nuevo tras unas horas (8-12-24), y, por lo tanto, al menos, permanecer en observación del SUH o en la UCE [6]. Además, la frecuencia de bacteriemia aumenta con la gravedad del cuadro clínico (17-31% en sepsis y 30-45% en el shock séptico) [45]. Aunque todos los signos vitales se han asociado como predictores individuales de mortalidad [(FR ≥ 26 rpm, FC ≥ 120 lpm, T^a > 38,3°C y PAS ≤ 90 mmHg]. La PAS es el mejor marcador, como signo hemodinámico, predictor independiente de mortalidad a los 30 días y de necesidad de VM y/o soporte con agentes inotrópicos [36,44]. Es importante recordar que es necesario una búsqueda constante de indicios clínicos previos a la hipotensión para identificar al paciente grave, ya que si bien la PAS es un buen marcador pronóstico, no lo es precoz de shock [46]. De hecho, los nuevos criterios de sepsis (SOFA) no son suficientes en los pacientes que clasifican con bajo riesgo para pronosticar una mala evolución [47], lo que si pueden adelantar los BMRII [35].

Por su parte, la *British Thoracic Society* (BTS) confeccionó la escala CURB-65 [43], acrónimo de confusión, urea >44 mg/dl, FR ≥ 30 rpm, PAS < 90 mmHg o PAD ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años (tabla 8), definiendo 6 grupos de riesgo. Detecta mejor a los pacientes de alto riesgo (clases 3-5) que deberían ser ingresados, pero también presenta grandes limitaciones, entre

Tabla 9 Criterios ATS/IDSA 2007 de ingreso en UCI de las NACG.

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	PAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia agresiva)
	Afectación multilobar (≥ 2 lóbulos) o bilateral
	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
	Confusión/desorientación
Shock séptico con vasopresores	Urea ≥ 45 mg/dl (BUN ≥ 20 mg/dL)
	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 250
	Leucopenia < 4.000/mm ³
	Trombocitopenia < 100.000/mm ³
	Hipotermia (temperatura < 36° C)

Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores para indicar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

ATS/IDSA: American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; PAS: presión arterial sistólica; rpm: respiraciones por minuto; PaO₂: presión arterial parcial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

Adaptada de referencias [2,6]

las que se encuentran el poder sobreestimar e indicar el ingreso en muchos de los mayores de 65 años por el criterio de la edad, que no debe ser único indicador del ingreso en la actualidad, y tampoco valora la saturación de oxígeno o la PaO₂ [6]. La valoración de la "confusión" se puede realizar con un cuestionario de diez preguntas o de forma sencilla valorando la aparición de desorientación en tiempo, espacio o persona. El cálculo se hace sumando 1 punto por cada variable presente con un rango entre 0-5 puntos [43].

En **Atención Primaria** se recomienda la escala CRB-65 [1,6,29], acrónimo de confusión, FR ≥ 30 rpm, PAS < 90 mmHg o PAD ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años, de forma que se indicaría el ingreso (por tanto la derivación hospitalaria como se señaló previamente) con ≥ 2 criterios. En los casos con CRB-65 = 1 se debería valorar de forma individual (y tener en cuenta la existencia de criterios o situaciones incluidas en las tablas 3 y 7) [6,28,29].

Además, debe hacerse una valoración individual en cada caso por el médico de urgencias, y es por ello por lo que la mayoría de las guías recomiendan seguir 3 pasos para decidir el ingreso o el tratamiento domiciliario de la NAC [1,6]:

1.- Valorar posibles condicionantes que dificulten o comprometan la asistencia domiciliaria (problemas sociales o psiquiátricos que hagan sospechar mala cumplimentación del tratamiento o intolerancia al tratamiento oral o la insuficiencia respiratoria) y los llamados criterios adicionales.

2.- Una vez valorado lo anterior evaluar el riesgo en las escalas pronósticas PSlm o CURB-65.

3.- Por último se debe aplicar una juiciosa valoración clínica con todos los elementos disponibles incluyendo las caracte-

rísticas y posibilidades de cada hospital (existencia o no de observación, UCE, consultas, hospital de día, etc.), optando en casos dudosos por la decisión más segura para el paciente. Los casos de pacientes con NAC que cumplan criterios de sepsis deberían, al menos, permanecer en observación para ver su evolución inmediata [6,26,30].

En los últimos años han surgido otras EPG. Entre ellas destaca la conocida como SCAP (*Severity Community Acquired Pneumonia*) o "PS-CURXO80" [44] que contiene 2 variables mayores y 6 menores (figura 2) y que ya es utilizada en múltiples centros y recomendada por muchos expertos. Esto es así porque además de pronosticar la mortalidad como lo hace el PSI y la CURB-65, ha sido validada y es capaz de predecir la necesidad de VM y la evolución a shock séptico [6]. La escala SCAP define una NAC como grave (NACG) si el paciente presenta al menos un criterio mayor o dos menores [44].

NAC GRAVE (NACG) Y LA DECISIÓN DE INGRESO EN MEDICINA INTENSIVA

Es muy importante identificar precozmente a los pacientes más graves y aquellos cuyo estado puede empeorar rápidamente en el SUH a fin de decidir si deben ser tratados en la UCI. Pero, ¿qué se entiende por NACG? Se denomina así a los casos propensos a tener peor evolución y/o complicaciones, con inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria, que requieren gran vigilancia y continuos cuidados sanitarios o mayor requerimiento de intervenciones (que solo se ofrecen en una UCI) y una mayor probabilidad de fallecer [6,48].

Si tanto el PSlm como el CURB-65 son útiles para valorar el riesgo de muerte, ninguna de ellas fue diseñada para evaluar la necesidad de ingreso en la UCI [6,16]. Por contra, los criterios de gravedad ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007 [2], así como la escala SCAP [44], si son apropiados para identificar a los candidatos a precisar soporte inotrópico y/o ventilatorio y/o ingreso en la UCI.

En la actualidad, la mayoría de las Sociedades Científicas recomiendan los criterios ATS/IDSA de 2007 de ingreso en UCI en la NACG [1,2], (tabla 9) que con un criterio mayor (necesidad de VM invasiva o existencia de shock séptico con vasopresores) o con tres menores, indica el ingreso en UCI. Los criterios mayores son obvios, los menores se han validado recientemente. Además la propia ATS/IDSA nos recuerda que hay otros criterios a considerar individualmente como "menores" como son la hipoglucemia (en no diabéticos), hiperglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica e hiperlactacidemia (lactato >3 mmol/L o >27 mg/dl) e incluso se señala la ingestión aguda de alcohol y el *delirium tremens* [2]. El motivo de ingreso en la UCI es en un 60% por insuficiencia respiratoria aguda y en un 28% por inestabilidad hemodinámica con una mortalidad global del 32%. Los criterios ATS/IDSA-2007 identifican casi el 90% de los pacientes que requieren ingreso en UCI (68% por los criterios mayores y el 21% por criterios menores) [49].

Tabla 10 Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico en la NAC**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE PSI:**

PSI modificado I y II (recomendación de tratamiento domiciliario directamente): Si no tiene criterio estricto de ingreso por otra razón, se puede tratar en el domicilio durante 7 días con una de las 5 siguientes pautas:

- Amoxicilina vo (1 g/8 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días).
- Amoxicilina-clavulánico vo (875/125 mg cada 8 h o 2000/135 mg/12 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días).
- Cefditoreno vo (400 mg/12 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días).
- Moxifloxacino vo (400 mg/24 h por 7 días).
- Levofloxacino vo (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg cada 24 h hasta completar 7 días).

PSI III (requerirá observación -24 horas- o ingreso en unidad de corta estancia -1 a 3 días- previo al alta) y tratamiento durante 7 días (salvo la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las 4 siguientes pautas (primera/s dosis iv y después vo):

- Ceftriaxona iv (2 g/24 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial la ceftriaxona iv se puede cambiar por cefditoreno 400 mg/12 h vo hasta completar los 7 días.
- Amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial se puede cambiar por amoxicilina-clavulánico (875/125 mg cada 8 h o 2000/125 mg/12 h) hasta completar los 7 días.
- Moxifloxacino (400 mg/24 h) iv primeras dosis y después vo.
- Levofloxacino (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg/24), primeras dosis iv y después vo.

PSI IV y V (requerirá ingreso en hospitalización en planta), salvo que por otras razones se decida tratar en residencia, centro socio-sanitario, o en hospitalización a domicilio (asumiendo el mal pronóstico). Se realizará durante 7-10 días (salvo para la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las 4 siguientes pautas:

- Ceftriaxona iv (2 g/24 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Tras la estabilización clínica para la terapia secuencial la ceftriaxona iv se puede cambiar por cefditoreno 400 mg/12 h vo hasta completar los 7-10 días.
- Amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial se puede cambiar por amoxicilina-clavulánico (875/125 mg cada 8 h o 2000/125 mg/12 h) hasta completar los 7-10 días.
- Moxifloxacino (400 mg/24 h) iv primeras dosis y después vo.
- Levofloxacino (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg/24), primeras dosis iv y después vo.

Si el paciente requiere ingreso en UCI: se realizará durante 10-14 días (salvo si se utiliza la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las siguientes pautas:

- [Ceftriaxona iv (2 g/24 h) o cefotaxima iv (2 g/8 h)] + [Azitromicina iv (500 mg/24 h) o levofloxacino iv (500 mg/12 h) o moxifloxacino iv (400 mg/24 h)]

PSI: Pneumonia Severity Index; vo: vía oral; iv: vía intravenosa; h: horas

Adaptada de referencias [1, 14, 15, 50-52]

Otras escalas han intentado mejorar el poder predictivo de la ATS/IDSA 2007 de necesidad de ingreso en UCI, como APACHE, PIRO-NAC, etc., pero ésta sigue siendo la recomendada por la sensibilidad (71%) y especificidad (88%) de los criterios menores (los mayores son claros) [6,49], aunque estos están en revisión por los expertos de la ATS/IDSA, ya que podrían sobreestimar la necesidad de ingreso en UCI y está en discusión la próxima inclusión de otros criterios menores ya comentados [24].

TRATAMIENTO

La dificultad en el diagnóstico etiológico hace que en la mayoría de las ocasiones se indique un tratamiento empírico, salvo cuando podemos confirmar un diagnóstico microbiológico desde el SUH, lo que nos permite instaurar un tratamiento dirigido. Las recomendaciones terapéuticas se establecen en general según clasificación del PSI y el destino del paciente decidido [15,50-53].

Independientemente de la pauta y los antimicrobianos indicados, las primeras dosis adecuadas de antibiótico deberán

administrarse siempre lo más precozmente posible en el propio SUH (de forma inmediata si existe sepsis o shock séptico), lo que disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad tanto en pacientes leves como en los que se presentan con sepsis o con shock séptico [54].

La tabla 10 muestra las recomendaciones de tratamiento empírico vía oral (vo) o intravenoso (iv) según el destino del paciente. Esta tabla será aplicable para la mayoría de los casos de NAC que atendamos en los SUH [1,14,15,50-52].

La tabla 11 muestra las recomendaciones de tratamiento en situaciones especiales [1,4,21,50-56].

Si el estudio antigénico de la gripe en periodo estacional resulta positivo se indicará oseltamivir 75 mg/ 12 horas vo [50].

Algunas consideraciones importantes en la elección de la pauta antimicrobiana en la NAC:

- La decisión de la pauta antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe tener en cuenta los antimicrobianos administrados en los tres meses previos al paciente para seleccionar una clase de antimicrobianos diferente, así como la

Tabla 11 **Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en la NAC en situaciones especiales**
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

Si **antigenuria positiva frente a *Legionella* spp.** (y se descartan otras etiologías): se realizará durante 10-14 días con una de las siguientes pautas):

- Fluoroquinolonas: moxifloxacino iv o vo (400 mg/24 h) o levofloxacino iv o vo (500 mg/24 h).
- Macrólidos: azitromicina iv o vo (500 mg/24 h) o claritromicina (500 mg/12 h).

Si **antigenuria positiva para neumococo y existe sospecha de bacteriemia**: se realizará durante 10-14 días (salvo para la azitromicina que se administrará solo 5 días):

- [Ceftriaxona iv (2 g/24 h) o cefotaxima iv (2 g/8 h)]. + Azitromicina iv (500 mg/24 h).

Si **sospecha de neumonía aspirativa, absceso de pulmón o implicación de patógenos anaerobios**: se realizará durante 14 días de tratamiento, al menos) con una de las siguientes pautas:

- Amoxicilina-clavulánico iv (2 g/8 h).
- Ertapenem iv (1 g/24 h).
- Clindamicina iv (600 mg/8 h) + ceftriaxona iv (2 g/24 h).
- Moxifloxacino iv (400 mg/24 h).

Si **sospecha de *Pseudomonas aeruginosa***: se realizará durante 10-14 días con una de las siguientes pautas:

- [Cefepima iv (2 g/8-12 h) o meropenem iv (1 g/8 h) o piperazilina/tazobactam iv (4/0,5 g/6-8 h)] + [Levofloxacino iv (500 mg/12 h) o amikacina iv 15 mgr/Kg/día]

* Considerar en pacientes graves con factores de riesgo o con aislamiento previo de *Pseudomonas aeruginosa* la indicación de los nuevos antimicrobianos antipseudomónicos como el ceftolozano-tazobactam iv (1-2/0,5-1 g/8 h)

Si **existen factores o situaciones predisponentes para SARM**: valorar de forma individual añadir al tratamiento:

- Linezolid iv 600 mg/ 12 h o vancomicina iv 15-20 mg/ kg/ 8-12 h

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PSI: Pneumonia Severity Index; iv: intravenosa; vo: vía oral; UCI: unidad de cuidados intensivos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Nota: consultar y ajustar la dosis de los antimicrobianos cuando sea necesario en caso de insuficiencia renal.

Adaptada de referencias [1, 4, 14, 21, 50-56]

gravedad de la situación clínica que podría recomendar la terapia combinada hasta el aislamiento del agente etiológico o la mejoría del paciente [1,14].

- Para establecer el tratamiento antimicrobiano se debe considerar la existencia de **factores de riesgo para patógenos resistentes** (tabla 12) que pueden hacer cambiar la decisión de la pauta antibiótica [1,20,21,50,56-59].

- En relación a los "*antibióticos concentración dependientes*": dentro de este grupo, buscando la opción más adecuada, debemos señalar que moxifloxacino (400 mg/24 h) es 4-8 veces más activo que levofloxacino frente a *S. pneumoniae*. Si bien la concentración sérica de levofloxacino (C_{max}) es superior a la de moxifloxacino, para obtener un valor del área bajo la curva similar a la de éste, levofloxacino debería administrarse a dosis de 500 mg/12 h [14,60]. El tiempo de exposición durante las 24 h del día o área bajo la curva inhibitoria conseguida (ABC_{24}/CMI), es trascendental para estimar la eficacia clínica, ya que, cuanto mayor sea ésta (para *S. pneumoniae* debe ser siempre ≥ 30 mg/h/l), aumentará el éxito clínico y disminuirá la posibilidad de desarrollo de mutantes y aparición de resistencias, hecho crucial que ocurre con moxifloxacino vía oral (según las CMI su ABC_{24}/CMI se sitúa entre 96-384 mg/h/l), mientras que para levofloxacino o azitromicina (por vía oral) son de 35 y 3 mg/h/l, respectivamente [14,60-62].

- En relación a los "*antibióticos tiempo dependientes*": para las aminopenicilinas y cefalosporinas es preciso que al menos el $T>CMI$ (tiempo sobre la CMI) sea del 40-50% del tiempo entre dos dosis del fármaco para que sean eficaces. Dentro de este grupo y frente a *S. pneumoniae*, cefditoreno es varias veces más activo que amoxicilina-clavulánico, aunque en la práctica los parámetros FC-FD (farmacocinética/farmacodinámica) de ambos son superponibles con dosis de 400 mg/12 h de cefditoreno y dosis de 2.000/125 mg/12 h de la formulación retardada de amoxicilina-clavulánico durante 10 días para una NAC. Así según sus CMI, la actividad in vitro previsible de cefditoreno es de 94% con dosis de 200 mg/12 h y de 99,8% a dosis de 400 mg/12 h, lo que le convierte con esta última pauta en la mejor opción entre las cefalosporinas vía oral [14,60,62,63].

- En pacientes ancianos evitar la utilización de fluoroquinolonas si existe riesgo de infección por enterobacterias debido al elevado porcentaje de resistencias que presentan [50].

- En ocasiones, cuando el paciente permanece en el hospital, aplicamos la **terapia secuencial** en función de los criterios de estabilidad clínica de Halm et al. (tabla 13) [64].

Tras alcanzar la estabilidad clínica se puede instaurar una terapia secuencial. Se deben aplicar de forma adecuada dichos

Tabla 12 Factores de riesgo para patógenos menos habituales	
MICROORGANISMOS	SITUACIONES O FACTORES DE RIESGO
Anaerobios (y enterobacterias)	Mala higiene oral ("boca séptica"). Enfermedad periodontal. Aspiración contenido gastroesofágico (vómitos, reflujo, disfagia o problemas de deglución, etc.). Deterioro funcional. Enfermedades neurológicas: demencia, cerebrovasculares, etc. Etilismo. Situaciones de disminución del nivel de consciencia. Imágenes radiológicas compatibles con lesiones necrotizantes o abscesos pulmonares.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EPOC grave o muy grave. EPOC con > 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año. Bronquiectasias con colonización previa. Sonda nasogástrica para la alimentación enteral. Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. Pacientes con VIH con < 50 CD4, trasplantados, neutropénicos, con fibrosis quística.
Enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido	Hemodiálisis. Diabetes mellitus. Sonda urinaria permanente. Infecciones urinarias de repetición. Residencia en centro de larga estancia. Hospitalización reciente y/o Antibiótico previo.
SARM	Sospecha de infección por bacterias grampositivas y resistencia a meticilina > 10% en el área sanitaria. Sometidos a cuidados en úlceras por decúbito o heridas. Colonización previa. Sobreinfección de neumonía por virus influenza durante epidemia gripal. Residencia en centro de larga estancia (institucionación) ± gravedad clínica ± hospitalización reciente ± antibiótico endovenoso previo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de referencias [1, 20, 21, 50, 56-59]

Tabla 13 Criterios de estabilidad clínica para terapia secuencial	
- Frecuencia cardíaca < 100 lpm - Frecuencia respiratoria < 24 rpm - Temperatura axilar < 37,2°C - Presión arterial sistólica > 90 mmHg - Saturación O₂ > 90% - Buen nivel de consciencia - Tolerancia a la vía oral	

Lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Adaptada de referencia [64]

criterios para realizar el cambio a la vo. Esto ha demostrado disminuir la estancia hospitalaria sin aumentar los riesgos para el enfermo [1,64]. La presencia de bacteriemia no parece ser un factor determinante para decidir prolongar el tratamiento antibiótico endovenoso una vez alcanzados los criterios. En caso de obtenerse el aislamiento del microorganismo causal, el tratamiento antibiótico oral debe ajustarse a la sensibilidad de éste [50]. Cuando no se logra identificar el patógeno causal es aconsejable utilizar el mismo tratamiento empleado inicialmente por vía iv o antibióticos equivalentes con respecto al espectro de actividad [52,64]. Así, los pacientes en tratamiento con amoxicilina-clavulánico, quinolonas, macrólidos o clindamicina continuarán con el mismo antibiótico administrado por vía iv, ya que disponen de una formulación oral con una buena biodisponibilidad [50-52]. Los pacientes en tratamiento con cefalosporinas (ceftriaxona-cefotaxima) pueden continuar el tratamiento oral con cefditoreno, ya que dispone de un espectro similar. En pacientes que estén recibiendo tratamiento antibiótico endovenoso sin posibilidad de cambiar a tratamiento oral por la ausencia de formulación oral adecuada para la cobertura

que éstos ofrecen, se puede plantear el alta con hospitalización a domicilio y completar allí el tiempo de tratamiento antibiótico necesario [14].

OTROS ASPECTOS FINALES A CONSIDERAR

Para finalizar, **debemos tener en cuenta en la atención al paciente con NAC:**

1.- Otras medidas terapéuticas necesarias que han de acompañar al correcto tratamiento antimicrobiano: el cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca, etc.), oxigenoterapia adecuada, balance cuidadoso de líquidos, corrección de las alteraciones electrolíticas, prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular y en los pacientes con EPOC y con NAC grave considerar inicialmente la oxigenoterapia con gafas nasales de alto flujo o la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica invasiva [1,14,15].

2.- Seguimiento del episodio de NAC [1,14,15]:

- Valorar al paciente a los 2-4 días de iniciado el tratamiento (para valorar si existe fracaso terapéutico definido como la persistencia de fiebre elevada o agravamiento de los signos/síntomas clínicos), así como a los 7 días (o al finalizar tratamiento)

- Comprobar, a partir de la 4ª semana con radiografía de control, la resolución total del cuadro. En función de las características del paciente y la organización y posibilidades de cada centro, esto se hará por el médico de Atención Primaria, el especialista oportuno o el médico de urgencia hospitalaria.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:223.e1-223.e19. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.09.034
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2:S27-72. DOI: 10.1086/511159
3. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir M, (en representación del grupo INFURG-SEMES). Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36:387-395. PMID: 24406352
4. González-del-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Linares 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. PMID: 24676248
5. Monclús Cols E, Capdevilla Reniu A, Roedberg Ramos D, Pujol Fontrodona G, Ortega Romero M. Manejo de la sepsis grave y shock séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. *Emergencias*. 2016;28:229-234. PMID: 29105408
6. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp*. 2013;213:99-107. DOI: 10.1016/j.rce.2012.02.006
7. Tejedor Fernández M, Ferrer Higuera MJ, Tejedor Benítez R. Seguridad del paciente, resultados clínicos y eficiencia en los servicios de emergencias. *Emergencias*. 2016;28:141-142. PMID: 29105445
8. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Lain-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:230-240. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.12.008
9. Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Lain-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:379-392.
10. Kolditz M, Ewig S, Höffken G. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J*. 2013;41:974-984. DOI: 10.1183/09031936.00104412
11. Schuetz P, Litke A, Albrich C, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:159-167. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835d0bec
12. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Aparicio F, Abad-Sazatornil MR, Povar-Marco JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias*. 2017;29:412-415. PMID:29188916
13. Freund Y, Ortega M. Sepsis y predicción de mortalidad. *Emergencias*. 2017;29:79-80. PMID: 28825247
14. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, González del Castillo J, Moya Mir MS, Martínez Ortiz de Zárate M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009; 3:1-21.
15. Julián-Jiménez A, Parejo Miguez R, González del Castillo J. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Julián Jiménez A, Coordinador. *Manual de protocolos y actuación en urgencias*, 4ª ed. Madrid: Edicomplet-Saned; 2014.p.691-706.
16. Wunderink RG, Waterer GW. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370:543-551. DOI: 10.1056/NEJMcp1214869.

17. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202-209. DOI: 10.1086/648678
18. Cillóniz C, Ewing S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Torax*. 2011;66:340-346. DOI: 10.1136/thx.2010.143982
19. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-1180. DOI: 10.1183/09031936.05.00055705
20. Di Bardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care*. 2015;30:40-48.
21. Moore A. Aspiration Pneumonia and Pneumonitis. *Hosp Med Clin*. 2017;6:16-27.
22. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín N. Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida? *Rev Clin Esp*. 2011;211:375-376. DOI: 10.1016/j.rce.2010.12.011
23. Julián-Jiménez A, Flores Chacartegui M, Piqueras-Martínez AN. Patrón etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad: importancia del factor geográfico. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:156-157. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.08.001
24. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371:1619-1628. DOI: 10.1056/NEJMra1312885
25. Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan A, Blanquer-Olías R. ¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? *Arch Bronconeumol*. 2013;49:140-145. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.001
26. Long B, Long D, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation of Community-Acquired Pneumonia: History, Examination, Imaging and Laboratory Assessment, and Risk Scores. *J Emerg Med*. 2017;53:642-652. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.05.035
27. Julián Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias* 2011;23:161-163. DOI: 10.1016/j.sdentj.2011.02.003
28. Trobbiani J. Eops: utilidad de una regla de predicción clínica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en atención primaria. *Evid Act Pract Ambul*. 2014;17:104-106.
29. Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Rodríguez Blanco T. Utilidad de la escala CRB-65 en la evaluación pronóstica de los pacientes mayores de 65 años con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:97-102. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.09.049
30. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
32. Martín-Sánchez FJ, Julián-Jiménez A, Candel González FJ, Llopis Roca F, Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J; en representación del grupo INFURG-SEMES. Profile and initial management of infection in elderly patients in an Emergency Department. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:9-14. DOI: 10.1016/j.regg.2016.02.006
33. Chiarella F, González-Del Castillo J, Candel FJ, García-Lamberechts EJ, Núñez-Orantos MJ, Martín-Sánchez FJ; Infectious Disease Group of Spanish Emergency Medicine Society. Key issues in the infected patient care in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:318-327. PMID: 27888601
34. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-190.
35. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel-González FJ. Utilidad y valor pronóstico de los biomarcadores en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:501-510. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.02.024
36. Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Am J Emerg Med*. 2013;31:602-612. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.12.002
37. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, de Berardinis B, Magrini L, et al. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med*. 2016;129:96-104. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.037
38. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:245-256. PMID: 28276227
39. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Parejo Miguez R, Flores Chacartegui M, Gallardo Schall P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:285-292. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.05.046
40. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:232. DOI:10.1186/s12879-016-1566-3
41. Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin Y, Yoon J, Park B. Validation of modified early warning score using serum lactate level in community-acquired pneumonia patients. The National Early Warning Score-Lactate score. *Am J Emerg Med*. 2016;34:536-541. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.12.067
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-250. DOI: 10.1056/NEJM199701233360402
43. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-382. PMID: 12728155
44. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega

- M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1249-1256. DOI: 10.1164/rccm.200602-1770C
45. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:424-429. PMID: 21440917
46. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:246-251. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.05.033
47. García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez A, Piñera-Salmerón P, Marín I, et al. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA. *Emergencias* 2017;29:81-86. PMID: 28825248
48. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:503-520. DOI: 10.1016/j.idc.2009.04.003
49. Sabatier C, Peredo R, Villagrà A, Bacelat N, Mariscal D, Ferrer R, et al. Neumonía comunitaria grave. Estudio descriptivo de 7 años y utilidad de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society* 2007 en la identificación de los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2010;34: 237-245. DOI: 10.1016/j.medint.2009.11.008
50. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2017. Barcelona: Ediciones Antares; 2017.
51. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004418. DOI: 10.1002/14651858.CD004418.pub4
52. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315:593-602. DOI: 10.1001/jama.2016.0115
53. González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Microorganismos resistentes en urgencias: ¿cómo afrontar el reto? *Emergencias* 2017;29:303-305. PMID: 29077288
54. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:173-180. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.01.025
55. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN, Falagas ME. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2017;e12845. DOI: 10.1111/eci.12845
56. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:692-698.
57. Torres Bonafonte OH, Gil Olivas E, Pérez Macho E, Pacho Pacho C, Meto Roca M, Casademont Pou J, et al. Predictores de patógenos resistentes en las neumonías procedentes de la comunidad: ¿es útil en urgencias el concepto de neumonía asociada a cuidados sanitarios? *Emergencias* 2017; 29:306-312. PMID: 29077289
58. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e61. DOI: 10.1093/cid/ciw504.
59. Wunderink RG. "How important is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia and what is best antimicrobial therapy?" *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:177-188. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.006
60. Aguado García JM, Martín Herrero JE, Lumbreras Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:230-237. PMID: 15056440
61. Julián Jiménez A. Eficacia y seguridad de moxifloxacino en Urgencias. *Emergencias* 2006;18:355-362.
62. Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of betalactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. *Infection* 2005;33(Suppl 2):3-14. DOI: 10.1007/s15010-005-8202-2
63. Gómez-Guio A, Azanza JR, Sádaba B, García-Quetglas E. Farmacocinética/farmacodinamia de los principales antimicrobianos utilizados por vía oral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):22-27.
64. Halm EA, Tierstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039-2045. DOI: 10.1056/NEJMcp020499