



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 31

Número 5

Octubre 2018

Páginas: 386 - 484



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 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
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
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)
F. Cobo (Granada)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
N. Cobos (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)
A. Estella (Cádiz)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)

J. Fortún (Madrid)
J. J. Gamazo (Vizcaya)
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. Linares (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)

M. Ortega (Barcelona)
J. Oteo (Madrid)
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)

Nota necrológica

Ha muerto el Dr. Ludvig Drobnic: el "mestre" de los antibióticos en España

El Dr. Ludvig Drobnic, oriundo de la antigua Yugoslavia, vino a España por los años 50. Dedicó al estudio la mayor parte del día, comiendo en el Hospital Clínico de Barcelona y durmiendo en las mesas de las salas de radiología, durante toda la licenciatura. Posteriormente comenzó su andadura en el Hospital de Infecciosos Nuestra Sra. del Mar, dedicándose especialmente a los pacientes con infecciones graves infectocontagiosas, adquiriendo una gran experiencia en meningitis y otros procesos de gran repercusión hospitalaria. Durante los años 60 se dio cuenta que los médicos no sabían utilizar bien los antibióticos y fue en 1971, cuando inició la enseñanza del uso adecuado de antibióticos, a través de los famosos cursos intensivos de antibióticoterapia, que se celebraban por la tarde noche, en el Salón de Actos de dicho Hospital. Inicialmente se realizaron en colaboración con el grupo del Laboratorio de Antibióticos SA. Participaban los principales expertos en Microbiología (Dres Foz, Arcali, Pumarola, Prats de Barcelona; Moreno Lopez y Fernando Baquero de Madrid y después, a partir de 1980, venían de otros centros como Dres. Gobernado, Rodríguez Torres, García Rodríguez, Piedrola, Landínez, Bouza, Prieto, Picazo, García de Lomas, Martín Luengo, entre otros ilustres microbiólogos. Sin olvidar, la presencia de los Farmacólogos más significativos de Barcelona, Profesores Salvat, Laporte, Erill y como clínicos, el grupo capitaneado por Dr. Drobnic y su colaborador de siempre Dr. Saballs.

En España, en ese año de 1971, poca gente sabía lo que era la penicilina y la mayor parte de los médicos no sabían utilizarla bien. En ese momento el Dr. Drobnic, desde el púlpito de su curso, nos enseñó a todos, los principios fundamentales del uso de antibióticos, el famoso decálogo, que presentó ese mismo año, en Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. Nos introdujo de forma extraordinaria en la importancia del tema y a mí me gustó tanto, que hice mi tesis doctoral en gran medida gracias a su impulso y al espíritu crítico del Prof. Sergio Erill. Ello, influyó de forma significativa en mi futura trayectoria profesional. Realicé varios cursos seguidos, que comenzaron a figurar dentro de los cursos de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona. Venían médicos residentes de toda España y eran de gran impacto. Creo que constituyeron los mejores cursos de Doctorado y el Dr. Drobnic fue el "Mater et Magister" de los antibióticos para todos los médicos de España. Así, comenzamos

a formarnos algunos de los que posteriormente, seríamos los clínicos especializados en Infecciosas y Antibióticos. Todo ello, a través de las enseñanzas y en colaboración fundamental con los clínicos, microbiólogos y farmacólogos y farmacéuticos de mayor relevancia en ese momento, en los hospitales donde realizábamos nuestra residencia (en mi caso en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, con los Dres. G. Verger, J. Farrerons, G. Prats, S. Erill y J. Bonall).

En la actualidad, el curso se mantiene todavía, especialmente gracias a la aureola del Dr. Drobnic, que sin estar presente desde hace años, su espíritu, sigue inmerso en sus cursos, como si fuera su propia vida.

El Dr. Drobnic, vino a España con mucho esfuerzo, vivió con total sacrificio y trabajó y estudió de forma incansable. Puso todo su conocimiento al servicio de los médicos, para enseñarles, con total convicción, los principios fundamentales del tratamiento antibiótico. Fue el comienzo de una nueva era de la antibióticoterapia, que el Dr. Drobnic, fiel a sus raíces y principios, desarrolló, con la esperanza de conseguir un mejor y más adecuado uso de los agentes antimicrobianos, que es el tratamiento etiológico por excelencia. De esta forma se podía lograr un mayor beneficio para los enfermos, con una mejora de su calidad de vida, disminución de su mortalidad en infecciones graves, así como preservar la aparición de los problemas derivados de su mal uso (aumento de resistencias bacterianas, aparición de efectos indeseables), con una disminución del costo sanitario (visitas médicas, ingresos hospitalarios, estudios complementarios etc).

El Dr. Drobnic, fue el primer antimicrobiólogo con alto nivel científico de España y merece, no solo nuestro sincero reconocimiento, por su gran trabajo, asistencial, docente e investigador, sino especialmente por el entusiasmo y su vocación, llena de fe y esperanza, en enseñar a los médicos y especialistas de otras áreas, el uso correcto de los antibióticos, para una mejor praxis médica, que sigue siendo base y objetivo fundamental de la medicina.

El Dr. Drobnic, ha pasado a la eternidad, pero de sus cenizas, sus enseñanzas de los antibióticos emergen con más fuerza y su espíritu, nos seguirá alimentando desde su alma y el alma es inmortal.

Joaquín Gómez Gómez

Servicio MI-Infecciosas. HCUVA. Murcia

Área de Infecciosas. Departamento de Medicina Interna.

Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 31
Número 5
Octubre 2018

Revisión	Epidemiología de la fiebre Q en España (2018) José Luis Pérez-Arellano, Cristina Carranza Rodríguez, Carlos Gutierrez, Margarita Bolaños Rivero	386
Originales	Colistin resistance due to insertional inactivation of the <i>mgrB</i> in <i>Klebsiella pneumoniae</i> of clinical origin: First report from India Anil Kumar, Lalitha Biswas, Neha Omgly, Karthika Mohan, Vivek Vinod, Anjali Sajeev, Prem Nair, Sanjeev Singh, Raja Biswas	406
	Trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>: experiencia, protocolo y resultados Elena Reigadas, María Olmedo, Maricela Valerio, Silvia Vázquez-Cuesta, Luis Alcalá, Mercedes Marín, Patricia Muñoz, Emilio Bouza	411
	Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica Jesús Ruiz, Miguel Salavert, Paula Ramírez, Marta Montero, Iván Castro, Eva González, Eva Romá, José Luis Poveda	419
	Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles Víctor Rojo, Pedro Vázquez, Sagrario Reyes, Lucía Puente Fuertes, Miguel Cervero	427
Original Breve	Comparación del cultivo, frotis y un método molecular en el diagnóstico de la tuberculosis Ilhan Afsar, Meryem Gunes, Hakan Er, Asli Gamze Sener	435
	<i>Kingella kingae</i> como agente causal frecuente de artritis séptica en Pediatría Marta Illán-Ramos, Sara Guillén-Martín, Luis Manuel Prieto-Tato, Juana Begoña Cacho-Calvo, Fernando González-Romo, Laura Francisco-González, José Tomás Ramos-Amado	439
Conferencia Clínica-Patológica	Fiebre tras trasplante cardíaco en un paciente joven Antonio Ramos, Marino Blanes, Javier Segovia, Patricia Muñoz, Miguel Salavert, Emilio Bouza	443
Cartas al Director	Experiencia clínica sobre un caso de osteomielitis tratado con dalbavancina Roberto Vates, Sergio Julio Rodríguez, M ^a Eugenia Martínez, José Antonio Martínez	452
	Hacia el tratamiento empírico de elección en las infecciones por anaerobios Jorge Jover-García, Jesús J. Gil-Tomás, Javier Colomina-Rodríguez	455
	Diagnóstico de hipertensión arterial en los pacientes infectados por el VIH Fernando Tornero Romero, Vicente Estrada, Jorge Carriel, María José Núñez-Orantos, Juan González del Castillo	457
	Resistencia del VIH-1 a los inhibidores de la integrasa en pacientes naïve en Gran Canaria en 2017 María José Pena López, Melisa Hernández Febles, José Alejandro Medina Galindo, Rita Desirée Pérez Jiménez	459

Sumario



Consenso

Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar

Juan González del Castillo, Francisco Javier Candel, Javier de la Fuente, Federico Gordo, Francisco Javier Martín-Sánchez, Rosario Menéndez, Abel Mujal, José Barberán

461



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 30 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos y líneas de investigación incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, hematológicas y oncológicas, 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 5
October 2018

Review	Epidemiology of Q fever in Spain (2018) 386 José Luis Pérez-Arellano, Cristina Carranza Rodríguez, Carlos Gutiérrez, Margarita Bolaños Rivero
Originals	Resistencia a colistina debido a inactivación insercional del gen <i>mgrB</i> en aislados clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>: Primera notificación en India 406 Anil Kumar, Lalitha Biswas, Neha Omgly, Karthika Mohan, Vivek Vinod, Anjali Sajeev, Prem Nair, Sanjeev Singh, Raja Biswas
	Fecal microbiota transplantation for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection: Experience, protocol, and results 411 Elena Reigadas, María Olmedo, Maricela Valerio, Silvia Vázquez-Cuesta, Luis Alcalá, Mercedes Marín, Patricia Muñoz, Emilio Bouza
	Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward 419 Jesús Ruiz, Miguel Salavert, Paula Ramírez, Marta Montero, Iván Castro, Eva González, Eva Romá, José Luis Poveda
	Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections in a university hospital in Spain. Case-control study 427 Víctor Rojo, Pedro Vázquez, Sagrario Reyes, Lucía Puente Fuertes, Miguel Cervero
Brief Report	Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis 435 Ilhan Afsar, Meryem Gunes, Hakan Er, Asli Gamze Sener
	<i>Kingella kingae</i> as a common cause of arthritis septic in children 439 Marta Illán-Ramos, Sara Guillén-Martín, Luis Manuel Prieto-Tato, Juana Begoña Cacho-Calvo, Fernando González-Romo, Laura Francisco-González, José Tomás Ramos-Amado
Clinical-Pathologic Conference	A young patient with fever after heart transplantation 443 Antonio Ramos, Marino Blanes, Javier Segovia, Patricia Muñoz, Miguel Salavert, Emilio Bouza
Letters to the editor	Clinical experience on a case of osteomyelitis treated with dalbavancin 452 Roberto Vates, Sergio Julio Rodríguez, M ^a Eugenia Martínez, José Antonio Martínez
	Towards the empirical treatment of choice in anaerobic infections 455 Jorge Jover-García, Jesús J. Gil-Tomás, Javier Colomina-Rodríguez
	Hypertension diagnosis in patients with HIV infection 457 Fernando Tornero Romero, Vicente Estrada, Jorge Carriel, María José Núñez-Orantos, Juan González del Castillo
	HIV-1 integrase inhibitor resistance among treatment naïve patients in Gran Canaria, 2017 459 María José Pena López, Melisa Hernández Febles, José Alejandro Medina Galindo, Rita Desirée Pérez Jiménez

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 31
Number 5
October 2018

**Consensus
Document**

**Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive
pulmonary disease**

Juan González del Castillo, Francisco Javier Candel, Javier de la Fuente, Federico Gordo,
Francisco Javier Martín-Sánchez, Rosario Menéndez, Abel Mujal, José Barberán

461

Revisión

José Luis Pérez-Arellano^{1,2,3}
Cristina Carranza
Rodríguez^{1,2,3}
Carlos Gutierrez³
Margarita Bolaños Rivero^{3,4}

Epidemiología de la fiebre Q en España (2018)

¹Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria.

³Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

⁴Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria.

Article history

Received: 2 April 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 7 July 2018; Accepted: 9 July 2018

RESUMEN

La fiebre Q es una antropozoonosis cuyo agente causal es *Coxiella burnetii* que presenta una repercusión importante desde el punto de vista de la salud humana y animal. En esta revisión, inicialmente se ha realizado una breve referencia histórica de la infección por *C. burnetii* y la fiebre Q. En un segundo apartado se describen los aspectos epidemiológicos básicos de esta infección (reservorios/fuentes de infección, forma de transmisión y formas epidemiológicas). Posteriormente se indican los datos de la infección por *C. burnetii* en España, tanto las series clínicas, los estudios seroepidemiológicos en humanos, la afectación de diferentes tipos de mamíferos y la participación de las garrapatas en el ciclo biológico. Además, se incluyen los datos básicos de la infección/enfermedad por *C. burnetii* en otras regiones del mundo. Finalmente, y teniendo en cuenta los datos previos se indican las principales características epidemiológicas de la fiebre Q en la actualidad.

Palabras clave Fiebre Q, *Coxiella burnetii*, Epidemiología, España

Epidemiology of Q fever in Spain (2018)

ABSTRACT

Q fever is an anthrozoosis whose causative agent is *Coxiella burnetii*, which has an important impact from the human and animal health point of view. In this review, a brief historical reference of the infection by *C. burnetii* and Q fever has been made initially. In a second section the basic epidemiological aspects of this infection are described (reservoirs/sources of infection, form of transmission and epidemiological forms). Subsequently, the data of the infection by *C. burnetii* in Spain will be indicated, particularly the clinical series, the seroepidemiological studies in humans, the affectation of different types of mammals and the participation of the ticks in the biological cycle. In addition, basic data on *C. burnetii* infection/ disease in other regions of the world will be also included. Finally, and taking into account the previous data will indicate the main epidemiological characteristics of Q fever at present.

Key words: Q fever, *Coxiella burnetii*, Epidemiology, Spain

La fiebre Q es una importante zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii* [1-6]. En esta revisión, tras una breve referencia histórica, se describirán los aspectos epidemiológicos básicos de esta infección. Posteriormente se indicarán los datos de la infección por *C. burnetii* en España, así como una referencia a las principales series de otros países. Con los datos previos se señalarán las principales características epidemiológicas de la fiebre Q en la actualidad.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Las primeras menciones acerca de esta enfermedad corresponden al final de la década de los 30 del siglo XX [7-9]. Así, en 1935 se describió una enfermedad que afectó a nueve trabaja-

Correspondencia:
Prof. J. L. Pérez Arellano
Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Avda Marítima del Sur 35080. Las Palmas de Gran Canaria.
Tno: 928441251
E-mail: jlperez@dcmq.ulpgc.es

dores de un matadero de Queensland (Brisbane, Australia). Este cuadro clínico recibió la denominación de fiebre Q por Derrick y se caracterizaba por un síndrome febril con una duración entre 7 y 24 días acompañado de cefalea, astenia, anorexia y dolor en las extremidades inferiores con hemocultivos y pruebas serológicas frente a influenza, tífus, leptospiras, fiebre recurrente, fiebre tifoidea y paratifoidea negativos. La denominación de esta enfermedad como "fiebre Q" ("until fuller knowledge should allow a better name") hace referencia al "misterioso" origen de la enfermedad (en inglés "query" significa duda, pregunta o interrogación) y no a su descripción en Queensland [7].

La identificación del agente causal tuvo lugar, de forma casi simultánea, en dos partes del Mundo. Por un lado, el agente causal fue aislado de los trabajadores infectados tras inoculación a cobayas, identificándose en el hígado y bazo como una rickettsia por Burnet y Freeman en 1937. En ese momento se denominó al microorganismo causal *Rickettsia burnetii*. Por otro lado, en Nine Mile Creek (Montana, EE.UU.), Davis y Cox publicaron en 1938 la detección de un agente filtrable en una garrapata de la zona (*Dermacentor andersoni*) al que denominaron *Rickettsia diaporica*. Además, el propio director del NIH (Instituto Nacional de Salud) (Dyer), revisando los estudios de Cox, desarrolló un cuadro clínico similar al descrito por Derrick en Australia lo que sugirió que ambos agentes causales eran similares. Teniendo en cuenta que algunas de las características de los microorganismos no correspondían exactamente a las de las especies del género *Rickettsia*, se denominó al agente causal *Coxiella burnetii*, en honor a dos de los autores responsables.

Junto a la fiebre de las trincheras y el tífus epidémico, la fiebre Q causó epidemias en los ejércitos que lucharon en Europa en la Segunda Guerra Mundial. Así, las tropas estadounidenses que ocuparon Italia presentaron cinco brotes bien docu-

mentados de fiebre Q entre el invierno de 1944 y la primavera de 1945, principalmente relacionados con la residencia en edificios ocupados previamente por animales domésticos. También los soldados alemanes fueron afectados por esta enfermedad tras su estancia en Serbia (denominándose *Balkan Grippe*), Italia, Crimea, Grecia, Ucrania y Córcega. Curiosamente, los civiles residentes habituales de esas regiones parecían resistir la infección y, de hecho, se encontraba entre ellos una alta tasa de anticuerpos residuales frente a *C. burnetii*. Esto sugería que la infección era ya endémica en la cuenca del Mediterráneo en la época de su descripción en Australia.

Desde entonces y hasta la actualidad, las referencias bibliográficas acerca de diferentes aspectos de la fiebre Q (caracterización del agente causal, aspectos genéticos, patrones epidemiológicos, formas clínicas, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas), se han incrementado de forma exponencial.

EPIDEMIOLOGÍA GENERAL

La fiebre Q es una antropozoonosis, con diferentes patrones epidemiológicos de distribución mundial (aunque con una prevalencia diferente atendiendo a países y regiones geográficas), y con una repercusión importante desde el punto de vista médico y económico [2-5,10]. En este sentido, desde el punto de vista veterinario y ganadero, la enfermedad acarrea pérdidas económicas al ser una causa importante de abortos. Por otra parte, en algunas zonas endémicas, la fiebre Q aguda puede presentarse en forma de brotes epidémicos que suponen un claro problema de salud pública, con padecimientos individuales, alto coste sanitario y absentismo laboral. Finalmente, aunque menos frecuente, la forma crónica de la enfermedad humana es muy grave, de tratamiento complejo y costoso y

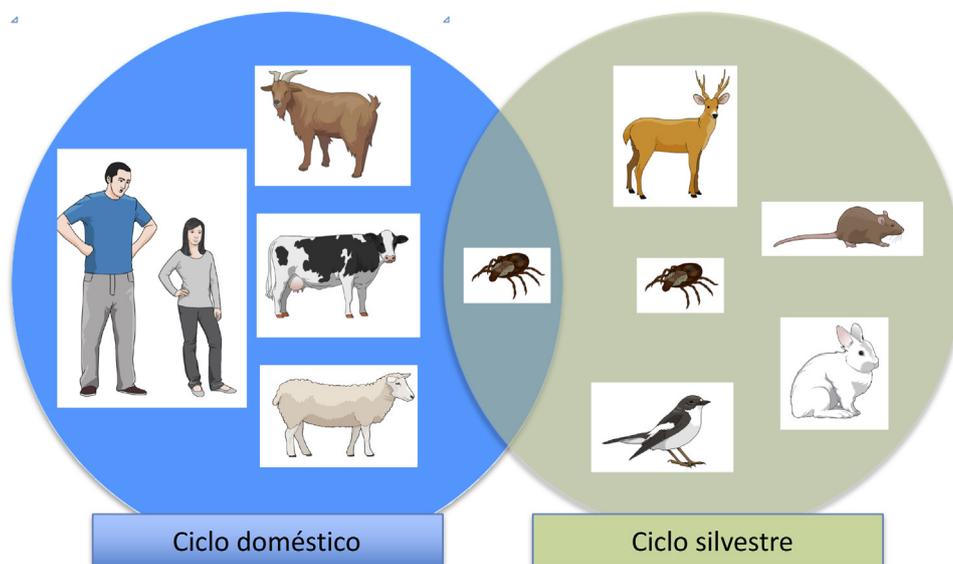


Figura 1 | Ciclo doméstico y silvestre de la infección por *C. burnetii*.

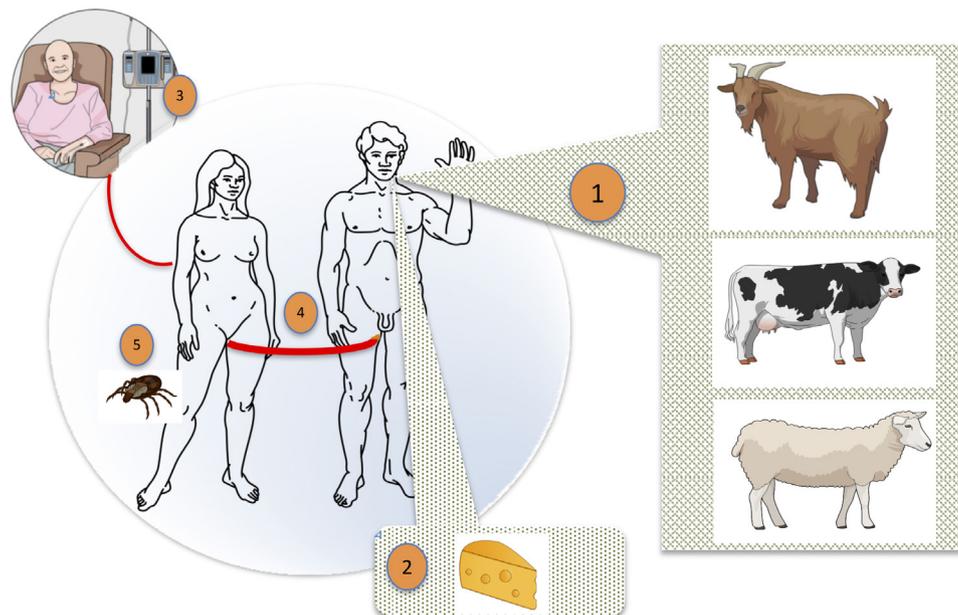


Figura 2 Formas de transmisión de *C. burnetii* al ser humano

1. Aérea. 2. Leche y derivados 3. Transfusiones 4. Sexual. 5. Garrapatas.

mortalidad no despreciable.

En los próximos apartados señalaremos las principales características de esta definición y las características epidemiológicas básicas de esta infección.

Fiebre Q como antropozoonosis

Las zoonosis son infecciones que se transmiten en condiciones naturales desde los animales al ser humano o viceversa. Se subclasifican en dos tipos principales: las antropozoonosis, en las que el agente patógeno es transmitido principalmente desde el animal al ser humano y las zooantroposis en las que el microorganismo es transmitido desde las personas a los animales. La fiebre Q puede clasificarse principalmente como una antropozoonosis. Lógicamente, estas entidades son de más difícil erradicación que las infecciones cuyo único reservorio es el ser humano.

En la epidemiología de la fiebre Q es importante distinguir tres tipos de reservorios y/o fuentes de infección. En primer lugar se encuentran los animales domésticos o peridomésticos, constituidos principalmente por ganado caprino, ovino y bovino, y en menor medida gatos y perros [11]. Un segundo reservorio estaría formado por animales "silvestres", principalmente roedores y pequeños mamíferos, aunque también ocasionalmente aves, reptiles, anfibios y peces [1]. Finalmente, varios tipos de garrapatas constituyen un importante reservorio de este agente patógeno (ver más adelante). La interacción entre el ser humano y los tres reservorios / fuentes de infección adopta dos patrones diferentes, aunque ligados entre sí: el ciclo salvaje y el ciclo doméstico (figura 1). En el ciclo salvaje, la infección de los

animales salvajes y las garrapatas es el elemento clave mientras que en el ciclo doméstico es la interacción entre seres humanos y ganado. La confluencia, cada vez más estrecha, entre ambos ciclos ha llevado probablemente a una emergencia de casos en humanos.

Transmisión de *C. burnetii* al ser humano

La infección en humanos por *C. burnetii* se produce principalmente por vía aérea, aunque se han descrito otras vías de menor importancia como la vía oral o la transmisión interhumana no profesional y otras excepcionales como la picadura de garrapatas [1-4] (figura 2).

Transmisión por vía aérea. Sin lugar a dudas, la forma más habitual de transmisión de infección por *C. burnetii* es la inhalación del agente patógeno procedente de productos patológicos de los animales domésticos infectados. Los principales fluidos contaminantes son la leche, orina, heces, y, principalmente, los derivados placentarios [12]. Por ello, la infección es más frecuente en personas que están en contacto directo con ganado o sus productos biológicos (lana, cuero, leche y derivados, paja infectada o polvo de la ropa), ya que la carga bacteriana ambiental es más elevada y además persiste durante mucho tiempo (meses e incluso años). Por todo ello, esta infección es más frecuente en granjeros, veterinarios o trabajadores de mataderos. Además, la bacteria puede transmitirse por esta vía entre humanos principalmente a sanitarios en contacto con tejidos de pacientes con fiebre Q (p. ej. microbiólogos [8,9], obstetras [13] o anatomopatólogos [4]).

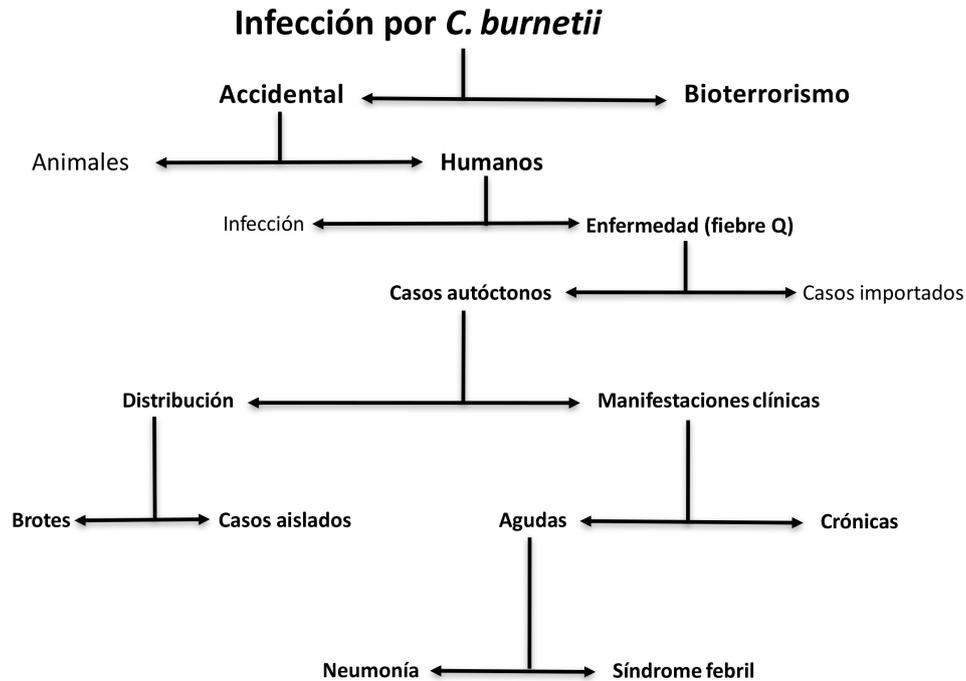


Figura 3 Patrones epidemiológicos de la infección por *C. burnetii*.

Sin embargo, en un tanto por ciento importante de casos no se encuentra este factor epidemiológico, correspondiendo a *casos urbanos sin contacto directo* con animales o productos derivados de ellos. La explicación más plausible es la gran virulencia de *C. burnetii* y su capacidad para ser transmitida a muchos kilómetros de distancia del foco de origen [14,15]. Además, en los últimos años se ha comprobado la capacidad de *C. burnetii* para infectar amebas de vida libre (p. ej. *Acanthamoeba castellanii*), presentes en sistemas de aire acondicionado y responsables potenciales de algunos brotes [16]. Desde un punto de vista biológico tendría su explicación, debido a las características que incluyen a *C. burnetii* en la familia *Legionellaceae*. Por ello, las amebas de vida libre podrían constituir un nuevo nicho ecológico.

Transmisión por vía oral. Aunque se ha demostrado de forma constante la presencia de *C. burnetii* en la leche de animales infectados [17] y se ha asociado la fiebre Q a la ingesta de queso [18], no existen datos concluyentes de que la ingesta de lactoderivados estos productos sea responsable de la aparición de fiebre Q [4].

Transmisión interhumana no profesional. De forma excepcional se ha documentado la transmisión de *C. burnetii* por hemoderivados [19] y por vía sexual, identificándose el microorganismo en el semen [20,21].

Transmisión directa desde garrapatas. Aunque las garrapatas juegan un papel importante en los ciclos biológicos de *C. burnetii*, la transmisión directa de garrapatas a humanos es excepcional [22].

Patrones epidemiológicos

La infección por *C. burnetii* en la naturaleza se relaciona con un gran número de posibilidades epidemiológicas (figura 3). Así, las infecciones por este microorganismo son adquiridas de forma *accidental*, aunque *C. burnetii* es un potencial agente de *bioterrorismo* [9,23]. Las principales características que sustentan su clasificación como agente de bioterrorismo B son su facilidad de obtención y multiplicación, la resistencia a condiciones ambientales adversas, la vía aérea de transmisión y la diseminación a grandes distancias [1]. Sin embargo, la letalidad es baja y no todas las personas expuestas desarrollan enfermedad [1].

Dentro de las formas accidentales, la fiebre Q posee importancia en dos contextos diferentes: la afectación de la cabaña ganadera y la *infección en humanos*. En esta revisión se han considerado principalmente los aspectos médicos, señalando exclusivamente los *datos veterinarios* en relación a la infección humana.

Tras el contacto del ser humano con *C. burnetii*, no todos los sujetos desarrollan infección. Por otro lado, dentro de los que adquieren la infección (detectada por métodos serológi-

Tabla 1 Series de casos de fiebre Q publicadas en España. Aspectos epidemiológicos básicos

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Tipo	Nº casos	Edad	Varones
37	Sobradillo V.	1983	Euskadi	Brote	10	15-59	30%
38	Montejo M.	1983	Euskadi	Esporádicos	11	17-65	80%
39	Aguirre C.	1984	Euskadi	Brote	42	5-56	58%
40	Martínez F.	1985	Andalucía	Esporádicos	34	8-68	59%
41	Fernández R.	1985	Madrid	Esporádicos	37	13-57	72%
42	Montejo M.	1985	Euskadi	Mixto	130 ^a	5-67	74%
43	Rubiés J.	1986	Cataluña	Esporádicos	5	25-38	100%
44	Fernández M.	1998	Madrid	Esporádicos	3	28-43	33,3%
45	Sobradillo V.	1999	Euskadi	Esporádicos	116	30 ± 15	77%
46	Millán M.	1989	Canarias	Esporádicos	35	40	80%
47	Rotaeché R.	1990	Euskadi	Brote	5	12-46	60%
48	Antón E.	1990	Euskadi	Esporádicos	60	14-87	80%
49	Murie M.	1991	Navarra	Esporádicos	19	27	83%
50	Martínez JM.	1992	Euskadi	Brote	30	17-55	90%
51	Bella F.	1994	Cataluña	Esporádicos	17	32 ± 11	82%
52	Pascual F.	1996	Canarias	Esporádicos	94	39 FID	ND
54 Neumonía							
53	Merino FJ.	1998	Castilla- León	Esporádicos	13	10-41	85%
54	Abad A.	1999	Euskadi	Esporádicos	73	1-68	78%
55	Domingo P.	1999	Cataluña	Esporádicos	63	19-72	92%
56	Nebreda T.	2001	Soria	Brote	18	14-26	86%
57	Nuño FJ.	2002	Asturias	Mixto ^a	12	24-85	75%
58	Alarcón A.	2003	Andalucía	Esporádicos	231	8-77	85%
59	Bolaños M.	2004	Canarias	Esporádicos	40	20-74	85%
60	Sampere M.	2003	Cataluña	Esporádicos	66	45±18	85%
61	Romero MJ.	2003	Andalucía	Esporádicos	109	31±12	92%
62	Miguélez M.	2003	Canarias	Esporádicos	47	22-77	96%
63	Bartolomé J.	2004	Castilla.LaMancha	Esporádicos	35	7-67	71%
64	Ramos JM.	2005	Valenciana	Esporádicos	30	ND	73%
65	de los Ríos R.	2006	Madrid	Brote	22	ND	ND
66	García M.	2004	Asturias	Esporádicos	60	46 ± 17	72%
67	Muñoz A.	2007	Extremadura	Esporádicos	124	14-77	80%
68	Parra J.	2008	Andalucía	Esporádicos	32	ND	ND
69	Espinosa N.	2010	Andalucía	Esporádicos	111	ND	ND
70	Ruiz Seco MP.	2011	Madrid	Esporádicos	54	ND	81%
71	Mogollón MV.	2011	Multicéntrico	Esporádicos	83	44 ± 14	78%
72	Oteo JA.	2012	Rioja	Esporádicos	2	51-74	100%
73	Raya M.	2014	Baleares	Esporádicos	87	21-89	79%
74	Espejo F.	2014	Cataluña		71		
			Canarias	Esporádicos	85	42 ± 15	80%
			La Rioja		27		
75	Alonso E	2015	Euskadi	Brote	50	23-57	82%

^aIncluye pacientes de referencias previas ND. Datos no disponibles

Tabla 2		Series de casos de fiebre Q publicadas en España. Otros aspectos epidemiológicos			
Ref	Comunidad	Ámbito	Estación	Animales	Forma clínica
37	Euskadi	Rural	Verano	NO	Aguda (Neumonía)
38	Euskadi	Mixto Rural (50%)	-	SI	Aguda (Neumonía)
39	Euskadi	Rural	Primavera	SI	Aguda (Neumonía)
40	Andalucía	Mixto Rural (50%)	-	SI (50%)	Aguda Fiebre (2/3) Neumonía (1/3)
41	Madrid	-	Verano	SI (30%)	Aguda (32)/Crónica (5)
42	Euskadi	Rural	Primavera	SI	Aguda (Neumonía)
43	Cataluña	Urbana	-	NO	Aguda (Fiebre)
44	Madrid	-	-	-	Crónica
45	Euskadi	Mixto Rural (50%)	Invier/Prim.	SI (18%)	Aguda (Neumonía)
46	Canarias	Rural	Prim/Ver	SI (85%)	Aguda (Fiebre)
47	Euskadi	Rural	Invierno	SI	Aguda Neumonía (3) Fiebre (2)
48	Euskadi	Rural	Otoño	SI (17%)	Aguda (Neumonía)
49	Navarra	-	Invier/Prim.	-	Aguda (Neumonía)
50	Euskadi	Rural	Primavera	-	Aguda (Fiebre)
51	Cataluña	Urbana	-	-	Aguda (Fiebre)
52	Canarias	Rural	-	-	Aguda (Fiebre)
53	Castilla-León	-	-	SI (15%)	Aguda (Neumonía)
54	Euskadi	-	-	-	Aguda Neumonía (75%)
55	Cataluña	Urbana	Primavera	NO	Aguda Fiebre (54%)
56	Soria	Rural	Primavera	SI (21%)	Aguda (Neumonía 50%)
57	Asturias	Urbana	-	SI (25%)	Aguda (Neumonía)
58	Andalucía	Mixto Urbana (53%)	Primavera	SI (39%)	Aguda Fiebre (90%)
59	Canarias	Mixto Rural (67%)	Prim./Ver.	SI (38%)	Aguda Fiebre (92%)
60	Cataluña	Urbano	Invier./Prim.	SI (33%)	Aguda (Neumonía 55%)
61	Andalucía	Mixto Rural (50%)	-	SI (27%)	Aguda Fiebre (98%)
62	Canarias	-	-	SI (51%)	Aguda (Fiebre)
63	Castilla La Mancha	Mixto Urbana (71%)	No	SI (27%)	Aguda Fiebre (71%)
64	Valenciana	Mixto Urbano (67%)	No	SI (80%)	Aguda Fiebre (87%)
65	Madrid	Rural	Primavera	SI	Aguda (Fiebre)
66	Asturias	Mixto Urbana (52%)	Invierno	SI (7%)	Aguda (Neumonía)
67	Extremadura	Mixto Rural (61%)	Invierno Primavera	SI (47%)	Aguda (Fiebre 94%) Crónica (6%)
68	Andalucía	-	-	-	Aguda (Fiebre)
69	Andalucía	-	-	-	Aguda (Fiebre)
70	Madrid	Mixto Urbano (52%)	No	SI (59%)	Aguda (92%) Neumonía (55%) Crónica (8%)
71	Multicéntrico	-	-	-	Endocarditis
72	La Rioja	-	-	-	Endocarditis
73	Baleares	Mixto Rural (45%)	Prim./Ver.	SI (46%)	Aguda Neumonía (66%)
74	Cataluña	-	Primavera	-	Aguda (Fiebre 80%)
74	Canarias	-	Primavera	-	Aguda (Fiebre 70%)
74	La Rioja	-	Invierno	-	Aguda (Fiebre 54%)
75	Bilbao	Urbano	Invierno	NO	Aguda (Fiebre 54%) Aguda (Neumonía 26%)

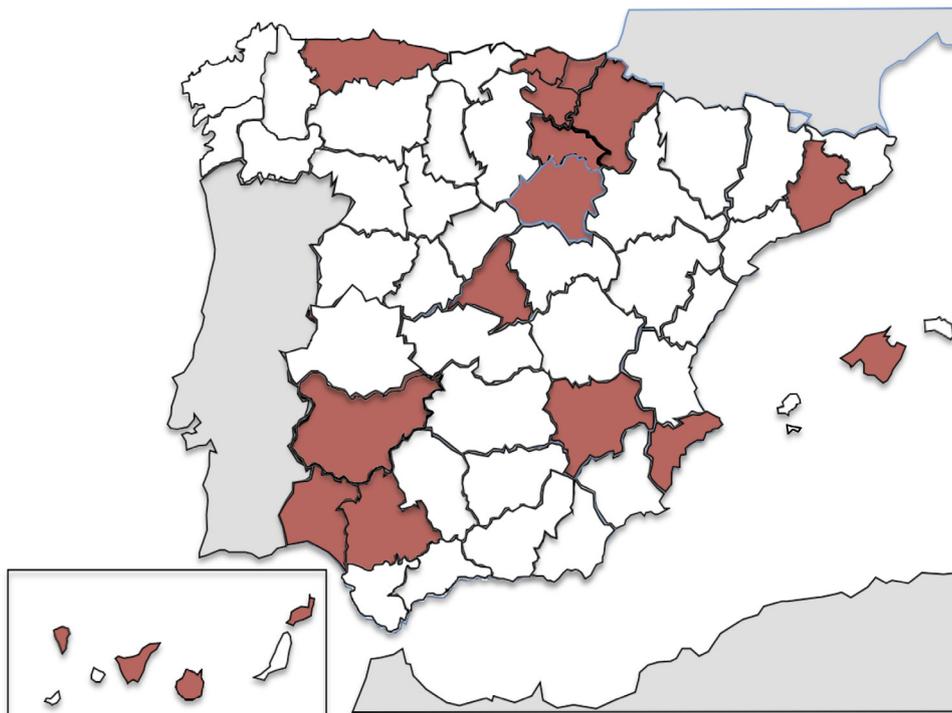


Figura 4 Distribución de las series publicadas de fiebre Q en España

cos), no todos ellos desarrollan manifestaciones clínicas, es decir, enfermedad.

La fiebre Q se presenta habitualmente como enfermedad autóctona, aunque el número de *casos importados* publicados en los últimos años ha sido progresivamente mayor [24-32]. Los casos de fiebre Q autóctonos pueden presentarse en forma de *brotes*, de mayor o menor importancia o como *casos aislados*. En ambas situaciones la fiebre Q puede manifestarse de forma *aguda* o crónica. Además, las formas agudas presentan dos formas principales: *neumónica* y *febril*.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA GENERAL

La infección por *C. burnetii* presenta una distribución mundial. Sin embargo, la construcción de un "mapa" unívoco de esta infección se encuentra con tres problemas fundamentales: *i)* las múltiples formas epidemiológicas de la infección señaladas en el apartado anterior (p. ej. datos clínicos, seroprevalencia, datos en animales domésticos y salvajes, infección de garrapatas), *ii)* la consideración de "no declarable de forma obligatoria" de esta enfermedad en muchos países y *iii)* el interés en el estudio de esta entidad. Así, estamos totalmente de acuerdo con una sentencia clásica de Didier Raoult, uno de los autores más importantes en el estudio de la fiebre Q y de las rickettsiosis, que indica acerca de la fiebre Q: "*differences in prevalence are mainly related to differences in interest*" [33].

Las referencias publicadas recogidas en bases internacionales son muy numerosas tanto acerca de la fiebre Q como sobre *C. burnetii*. Un número importante se refieren a aspectos epidemiológicos. En esta revisión nos centraremos en los datos de la bibliografía española señalando algunos aspectos importantes descritos en otros países.

Fiebre Q en España

La descripción de casos de infección por *C. burnetii* en España tiene lugar en torno a los años 50 del siglo XX. En aproximadamente 3 años se describe la presencia del microorganismo en garrapatas (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* y *Rhipicephalus sanguineus*) en Madrid y Sevilla [34], el primer caso en humanos en Salamanca [35] y la presencia de anticuerpos en fauna silvestre (conejos y lirones) en Madrid [36].

A partir de los años 80 del siglo pasado, el interés por esta enfermedad ha sido creciente, detectándose tanto casos de fiebre Q aislados como en brotes, estudiándose la seroprevalencia de la infección en diferentes regiones y evaluándose la infección en animales domésticos y silvestres.

En las tablas 1 y 2 se indican las principales series de casos publicados de fiebre Q en España desde 1980 hasta la actualidad [37-75]. Específicamente, en la tabla 1 se indica la fecha de publicación y el primer autor responsable de la misma, la comunidad en la que se describió, el perfil epide-

Tabla 3 Estudios de infección en humanos por *C. burnetii* publicados en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad (Nº)	Contexto (Nº)	Técnica/Seroprevalencia
76	Daza RM.	1980	Madrid	Donantes	Microaglutinación: 6,2%
77	Téllez A.	1989	Madrid	Población general Rural (130), Urbana (91)	IFA: 8,8% (urbano)-15,4% (rural)
			Extremadura	Población general (180)	Fijación de complemento 59,3%
78	Cour MI.	1990	Castilla-La Mancha	(86)	32,3%
			Madrid	(577)	27,5-34,5%
79	Ruiz Beltrán R.	1990	Castilla-León	Población general (400)	IFA :50,2% (IgG fase II \geq 1:40)
80	Pascual F.	1992	Canarias (390)	Población general (390)	Fijación de complemento 4,7-13,5% (IgG fase II \geq 1:8)
81	Saz JV.	1993	Castilla León	Población general (298)	IFA: 20,8% (IgG fase II \geq 1:80)
82	Sanzo JM.	1993	Euskadi	Población general (810)	IFA \geq 1/20: 32,35% IFA \geq 1/40:26,4%
83	Pérez Trallero E.	1995	Euskadi	Mataderos (39)	IFA : 91,7%(IgG fase II \geq 1:80)
84	Suárez J.	1996	Castilla-León	Población general (406)	IFA: 60,6% (IgG fase II \geq 1:80)
85	Pascual F.	1998	Cantabria	Población general (595)	IFA: 48,6% (IgG fase II \geq 1:16) IFA: 37,8% (IgG fase II \geq 1:64)
86	Valencia MC.	2000	Aragón	Estudiantes de Veterinaria (480)	Fijación del complemento \geq 1:10 10,02% comienzo de curso 11,02% final de curso
87	Bolaños M.	2003	Canarias	Población general (662)	IFA: 21,5% (IgG fase II \geq 1:80)
88	Cardeñosa N.	2006	Cataluña	Población general (216)	IFA: 15% (IgG fase II \geq 1:40)
89	Bartolomé J.	2007	Castilla-La Mancha	Donantes de sangre (863)	IFA: 23% (IgG fase II \geq 1:80)
90	González S.	2014	Castilla-La Mancha	Enfermedad cardiovascular (164)	IFA: 52% (IgG fase II \geq 1:256)
91	González S	2015	Castilla-León	Pacientes hospitalizados (634)	IFA: 14,5% Casos- 6,1% Control (IgG fase I \geq 1:256)

miológico básico (brote y/o casos esporádicos), el número de casos, la edad de los pacientes y la distribución por géneros. En la tabla 2 se incluyen otros datos epidemiológicos de interés como el ámbito de adquisición (distinguiendo los casos rurales y urbanos), la distribución estacional [Primavera (Marzo, Abril y Mayo); Verano (Junio, Julio, Agosto), Otoño (Septiembre, Octubre, Noviembre) e Invierno (Diciembre, Enero, Febrero)] o no, el contacto con animales y la forma clínica de presentación (aguda o crónica y, dentro de los casos agudos la presencia de neumonía o síndrome febril sin foco aparente).

En la figura 4 se representan las comunidades en las que existen series publicadas de fiebre Q.

En la tabla 3 se indican los principales estudios seroepidemiológicos acerca de la prevalencia de infección por *C. burnetii* en humanos, el año de estudio y el contexto en el que se realizó [76-91].

Los datos acerca de la prevalencia de infección por *C. burnetii* en animales domésticos en España [77, 92-102] se expresan en la tabla 4. Finalmente, en la tabla 5, se indican los datos relativos a la infección por *C. burnetii* en diferentes especies de garrapatas en varias regiones españolas [98,102-104].

En las figuras 5 y 6 se recopila de forma gráfica la información de estos estudios.

Fiebre Q en el mundo

Existe una abundante información acerca de la fiebre Q y la infección por *C. burnetii* en humanos y animales en todo el mundo. Una revisión exhaustiva de este aspecto escapa a los objetivos de esta revisión, por lo que únicamente señalaremos algunos aspectos de especial interés en humanos durante los últimos años.

Otros países europeos. En los últimos años se han publicado un número importante de trabajos sobre la infección por *C. burnetii* en varios países europeos [105-117].

En *Francia*, los estudios realizados entre 1982 y 2010 muestran una seroprevalencia entre el 1% (donantes de sangre) y el 71% en personas pertenecientes a grupos de riesgo [105]. En ese mismo periodo de tiempo, se han descrito siete brotes que incluían desde 5 hasta 289 personas, localizados en el Sudeste del país (Provenza, Alpes y Ródano) [105]. En otro trabajo, realizado en el mismo periodo de tiempo (1985-2009) por el grupo de Raoult [106], basado en la recogida de datos de 3.723 pacientes con confirmación serológica se observaron los siguientes datos: *i*) la incidencia anual de fiebre Q aguda es de 2,5/100.000 personas mientras que la incidencia de endocarditis es de 0,1/100.000 personas, *ii*) en los años de estudio se ha observado un incremento continuo en el número de casos y *iii*) la incidencia máxima tiene lugar entre Abril y Septiembre.

Tabla 4 Prevalencia de infección por *C. burnetii* en mamíferos en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Tipo/s de mamífero/s Número	Técnica/Prevalencia
92	Palau L.	1989	Madrid	Rumiantes domésticos Bovinos (106)	Fijación de Complemento ^a 67% (IgG fase II \geq 1:8)
77	Téllez A.	1999	Madrid	Rumiantes domésticos	Fijación de complemento \geq 1:8 Caprino (76,6%) Bovino (17,7%)
93	Barandika J.	2007	Euskadi	Micromamíferos silvestres (253) <i>Apodemus sylvaticus</i> (162) <i>Mus domesticus</i> (28)	PCR 3/253 <i>Apodemus sylvaticus</i> (1/162) <i>Mus domesticus</i> (2/28)
94	Ruiz Fons F.	2008	Andalucía Asturias	Rumiantes domésticos Mamíferos silvestres	IFA (IgG fase II \geq 1:16) Corzos (15,4%) Ciervo rojo silvestre (5,6%) Ciervo rojo doméstico (40%) Ganado bovino (39%)
95	Navarro JA.	2009	Murcia	Ovinos Caprinos	PCR en placenta
96	Rodríguez.	2010	Canarias	Caprino (733) Ovinos (369) Bovinos (147)	ELISA ^c Caprino (60,4%) Ovinos (31,7%) Bovinos (12,2%)
97	Ruiz Fons F.	2010	Euskadi	Rumiantes domésticos Ovinos (1.379) Bovinos (626) Caprinos (115)	ELISA ^b con FC posterior Ovinos (11,8%) Bovinos (6,7%) Caprinos (8,7%)
98	Astobiza I.	2011	Euskadi	Mamíferos silvestres Carnívoros (206) Lagomorfos (28) Ungulados (199) Pájaros silvestres	PCR Carnívoros (0%) Lagomorfos (7,1%) Ungulados (8%) Pájaros (2%)
99	Álvarez J.	2012	Madrid	Rumiantes domésticos Bovinos (1.100)	ELISA ^c 6,76%
100	Mentaberre G.	2013	Canarias	Camellos (100)	ELISA ^d 19%
101	Fernandez	2016	Pirineos Orientales	Animales salvajes (599) Animales domésticos (353)	ELISA Animales salvajes (1,3%) Animales domésticos (9,3%)
102	Bolaños	2017	Gran Canaria	Roedores (100) Conejos (129)	PCR Roedores (8%) Conejos (1,5%)

^aBehring ^bELISA Cox kit ^cIDVET ^dLSIVET

En Suiza, la incidencia de fiebre Q es baja (0,15/100.000 habitantes), aunque recientemente se ha descrito un brote de 15 personas en la zona de viñedos de Lavaux (próxima a las regiones francesas afectadas) [107].

Sin lugar a dudas, el mayor brote de casos de fiebre Q en la historia hasta la actualidad ha tenido lugar en *Holanda* durante los años 2007 a 2010 [105,108-111]. Este brote afectó a 4.026 personas en ese periodo de tiempo, siendo la incidencia máxima en 2008 (2354 individuos). El análisis de las características de este brote indicó varios aspectos de interés: *i)* La edad

media de los pacientes fue de 50 años (RIC 21), con un discreto predominio en varones 62%); *ii)* La región que presentó un mayor número de casos fue Noord-Brabant, que aportó más del 50% de los pacientes; *iii)* Existía una asociación estadística con el hábito tabáquico; *iv)* Un 21% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario; *v)* La forma clínica más frecuente fue la respiratoria (61,5%), describiéndose endocarditis en 3,1% de los pacientes; *vi)* Aunque existieron datos de asociación epidemiológica en varios grupos de pacientes, no pudo identificarse un único origen global de todo el brote; *vii)* Tampoco

Tabla 5 Prevalencia de infección por *C. burnetii* en garrapatas en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Nº	Especies (n)	Infección por <i>C. Burnetii</i>
103	Barandika J.	2008	Euskadi	691	<i>Ixodes ricinus</i> (288)	0%
					<i>Haemaphysalis punctata</i> (109)	1 (09%) ^a
					<i>Haemaphysalis inermis</i> (95)	0%
					<i>Haemaphysalis concinna</i> (52)	0%
					<i>Dermacentor reticulatus</i> (97)	0%
					<i>Rhipicephalus bursa</i> (50)	0%
104	Toledo A.	2009	Madrid	1.482	<i>Hyalomma lusitanicum</i>	7,7%
					<i>Dermacentor marginatus</i>	(80/1.039) ^a
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	3,4%
					<i>Rhipicephalus pusillus</i>	(15/443) ^b
98	Astobiza I.	2011	Euskadi	340	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes hexagonus</i>	0%
102	Bolaños M	2017	Gran Canaria	377	<i>Rhipicephalus turanicus</i>	3,4% ^b
					<i>Hyalomma lusitanicum</i>	2,4% ^b
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	0,3% ^b

^aAisladas en la naturaleza; ^bAdheridas a animales

pudo identificarse un único genotipo en pacientes o animales estudiados, detectándose 10 tipos diferentes en el brote; *viii*) Las principales razones que sustentan la aparición de este brote son: el aumento de la cabaña ganadera en la región afectada, la estabulación en áreas abiertas, el método intensivo de cría, el aumento del número de abortos y la proximidad de la población a las granjas animales (aumento de casos si la distancia era menor de 5 Km) y *ix*) el control de la epidemia mediante diferentes medidas como la declaración obligatoria de abortos en animales, la implementación de las medidas de limpieza, la investigación de genoma de *C. burnetii* en los depósitos de leche y la vacunación, inicialmente voluntaria y posteriormente obligatoria de los animales.

Debido a la proximidad geográfica con Holanda, se realizó un estudio clínico y serológico en esas fechas en 69 trabajadores que manipulaban lana y pelo de animales en *Bélgica* [112]. De ellos, 35 (50,7%) presentaban evidencia serológica de contacto; 26 datos de infección pasada, 8 de infección reciente y 1 de infección crónica.

Se han publicado dos artículos de revisión importantes acerca de la incidencia de fiebre Q en *Alemania* que resumen las características de esta enfermedad desde 1947-1999 [113] y de 1982-2010 [105]. Los datos más destacables son: *i*) La identificación de 49 brotes con un número variable de personas afectas entre 1947-2010; *ii*) El aumento progresivo de casos en el periodo de tiempo mencionado; *iii*) Las diferencias geográficas, siendo la incidencia menor en el norte del país y mayor en el sur, especialmente en Baden-Württemberg, Hesse y Baviera y *iv*)

el cambio estacional, desplazándose el mayor número de casos del periodo invierno-primavera a la temporada primavera-verano.

En Europa del Este, se han descrito brotes de fiebre Q especialmente en *Bulgaria* [105]. En este país se han identificado entre 1982 y 2010, seis brotes caracterizados por un número elevado de casos (desde 121 a más de 1.000 pacientes). Todos ellos se localizaron en 5 distritos (Sofia, Lovech, Pazerdjik, Veliiko y Vraza) situados en la zona central y norte del país.

Finalmente, aunque se han demostrado casos de fiebre Q en las islas británicas, la incidencia de la enfermedad es estable y baja (en torno a 0,15 a 0,35 casos por 100.000 habitantes) y no presenta características diferenciales. Específicamente existen datos acerca de esta entidad en *Inglaterra* [114], *Escocia* [115], *Gales* [116] e *Irlanda del Norte* [117].

África. La información sobre la infección humana por *C. burnetii* en África es fragmentaria [118-128]. La mayor parte de las publicaciones evalúan la seroprevalencia de la infección en zonas concretas y sólo escasos trabajos estudian la participación de *C. burnetii* en humanos. Como se muestra en la figura 7, la mayor parte de los estudios han sido realizados en África del Norte y del Oeste.

En la tabla 6 se indican los datos más relevantes de los pacientes con fiebre Q en los países señalados.

América. También se ha documentado infección humana por *C. burnetii* en América (figura 8).

En *América del Norte* se han descrito casos en Groenlan-



Figura 5 | Distribución geográfica de los datos sero-epidemiológicos de infección por *C. burnetii* en España

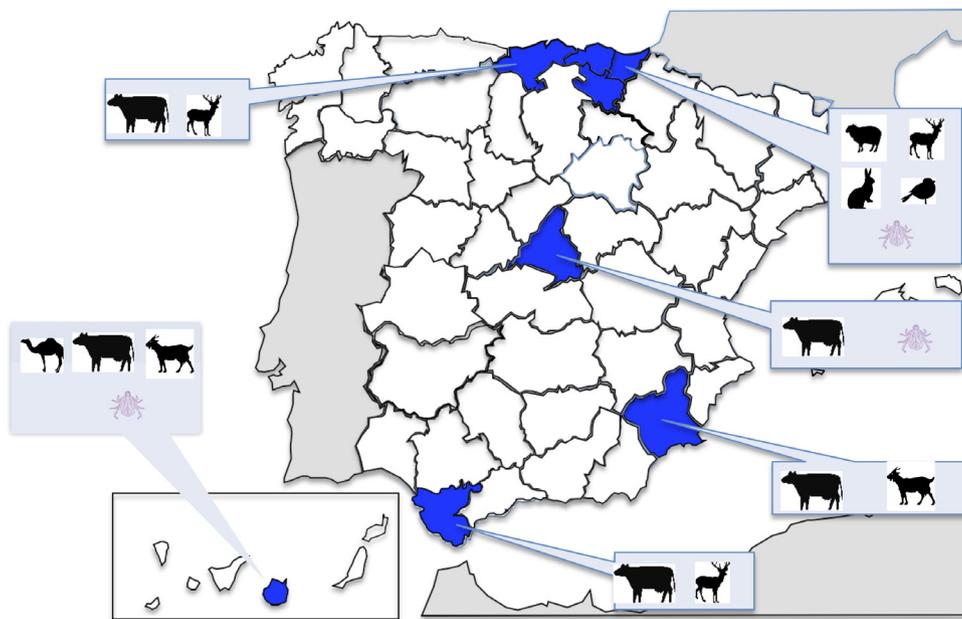


Figura 6 | Estudios de infección por *C. burnetii* en animales

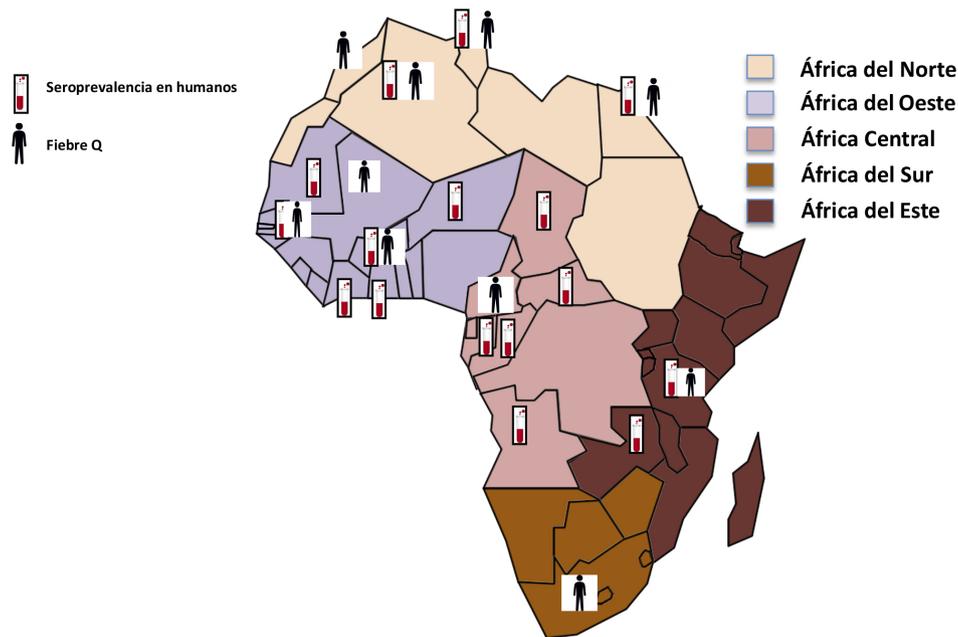


Figura 7 Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (África)

dia (políticamente dependiente de Dinamarca) [129], Canadá (Alberta y Nueva Escocia) [12,130], EEUU [131,132] y México [133]. Se debe destacar que el número de casos notificados es muy escaso en todos los países mencionados.

Existen muy pocos datos de la incidencia de fiebre Q en *América Central*, aunque se ha estudiado la prevalencia de infección por *C. burnetii* en la zona continental (Panamá) [134] y en el Caribe [135], siendo de 9,4% y 2,3% respectivamente.

En *América del Sur* la infección por *C. burnetii* (específicamente el genotipo 17) es responsable de hasta el 24% de las neumonías adquiridas en la comunidad en la Guayana Francesa [136,137]. Por el contrario, la principal manifestación de la infección por *C. burnetii* en Ecuador es la fiebre sin foco aparente [138]. En Brasil se han descrito casos con ambas formas clínicas de la enfermedad [139,140]. Finalmente, en Uruguay se ha descrito un número importante de brotes de fiebre Q [141].

Asia. Con excepción de Asia Central se ha descrito la infección en todas las regiones de este continente (figura 9).

Así, en *Asia Occidental* se han identificado brotes rurales y urbanos de fiebre Q en Israel, [142-144], Turquía (zona del Mar Negro) [145], Arabia Saudita [146] y Omán [147]. La manifestación clínica predominante en esta región es la fiebre de duración intermedia.

También la fiebre Q está bien descrita en *Asia Oriental*. Así, recientemente se ha publicado una revisión en China, siendo la prevalencia en humanos del 10%, en bovinos del 15% y en

caprinos del 12% [148]. Tiene interés señalar que en este país se ha observado una alta prevalencia de infección por *C. burnetii* en ratones. También se han descrito casos de fiebre Q en Hong Kong [149] y Taiwán [150-152]. Por otro lado, en una revisión actual se recogen los casos de fiebre Q en Japón en los últimos años [153]. En este trabajo se señalan dos datos diferenciales con otras series: el mayor número de casos en edad pediátrica y la importancia de los gatos en el ciclo biológico.

Finalmente, también se han descrito casos de fiebre Q en *Asia del Sur y Sudeste Asiático*, específicamente en Irán, India, Sri Lanka y Tailandia [154-158].

Oceanía. La incidencia actual de fiebre Q en Australia es baja debido a tres factores: la vacunación, la falta de interés en el diagnóstico y limitaciones diagnósticas [1].

REFLEXIONES FINALES

El análisis de todos los datos referidos en la literatura acerca de la infección por *C. burnetii* permite realizar varias generalizaciones:

- Existe un importante sesgo en la identificación de casos de infección por *C. burnetii*, tanto en España como en el resto del Mundo. A modo de ejemplo, existen regiones en las que no se han publicado casos clínicos, pero sí de la prevalencia de infección y viceversa. Por otro lado, el número de casos clínicos publicados en determinadas zonas geográficas es mucho menor que los detectados en laboratorios de referencia.
- La infección por *C. burnetii* presenta un patrón epide-

Tabla 6		Estudios de infección por <i>C. burnetii</i> en humanos (África)	
Región	País/Referencia	Prevalencia/Incidencia	Observaciones
África del Norte	Argelia (125,127)	7,5% (Urbanos)	Seroprevalencia
		35,5% (Rurales)	Síndrome febril
		0,3%	Endocarditis
	Túnez (119,127,128)	3%	Seroprevalencia
		26%	Síndrome febril
Egipto (124,127)	0-9%	Endocarditis	
África del Oeste	Mauritania (120)	1-3%	Seroprevalencia
		32%	Neumonía
	Senegal (126)	33%	Seroprevalencia
		3,7% (Región de Diop) 24,8% (Región de Dielmo)	Síndrome febril
	Burkina Faso (127)	2,5%	Seroprevalencia
		8%	Síndrome febril
	Costa de Marfil (127)	5%	Seroprevalencia
		5%	Síndrome febril
	Ghana (123, 127)	16,9% Niños	Seroprevalencia
		8,9% Adultos	Síndrome febril
	Costa de Marfil (127)	5%	Seroprevalencia
	Niger (127)	10%	Seroprevalencia
	Mali (122, 128)	0-9,5%	Síndrome febril
24%		Seroprevalencia	
África Central	Chad (127)	1%	Seroprevalencia
	Camerún (127)	6-9%	Neumonía
	Gabón (128)	0%	Síndrome febril
	R. Central Africana (118)	9,1%	Seroprevalencia
	Congo (118)	1%	Seroprevalencia
	Angola (118)	1,8%	Seroprevalencia
África del Sur	Sudáfrica (127)	0%	Neumonía
África del Este	Zambia (121)	8,2%	Seroprevalencia
	Tanzania (127)	5%	Seroprevalencia
	Tanzania (127)	5%	Síndrome febril

miológico similar a otras enfermedades infecciosas intracelulares (p. ej. tuberculosis), de tal forma que del contacto con el microorganismo no siempre deriva la infección y, por otro lado, no todos los casos de infección se manifiestan clínicamente (enfermedad). Finalmente, la enfermedad puede manifestarse de forma aguda o crónica, dependiendo principalmente de las características del hospedador.

- En general, la fiebre Q es una enfermedad que afecta predominantemente a adultos en edad media de la vida. No obstante, también se describen casos en niños y an-

cianos dependiendo de las series estudiadas. Entre los factores implicados se han descrito las modificaciones hormonales que tienen lugar tras la pubertad, el riesgo de exposición ambiental y determinadas regiones geográficas [4]. En algunos estudios se ha observado que la media de edad fue significativamente menor en pacientes con hepatitis y significativamente mayor en pacientes con afectación pulmonar.

- Con algunas excepciones, las diversas series de fiebre Q muestran un claro predominio en el género masculino. Este he-



Figura 8 | Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (América)

cho se ha interpretado por el papel protector del 17-β-estradiol en la expresión clínica de la infección [159, 160].

- Existe una distribución interanual y estacional variable de la fiebre Q dependiendo de los países y dentro de las diferentes regiones de cada país. De forma general, predomina en primavera y verano, lo que se ha relacionado con la exposición ambiental, aunque en otras series se observa un mayor número de casos en otoño o invierno.

- Clásicamente la fiebre Q se ha considerado una enfermedad que predomina en ámbito rural y en personas en contacto con animales (principalmente ganado vacuno y caprino). No obstante, y dependiendo de las series, un número importante de casos apa-

recen en zonas urbanas, sin contacto con rumiantes o relacionadas con contacto con otro tipo de animales (p. ej. gatos, ratones).

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.

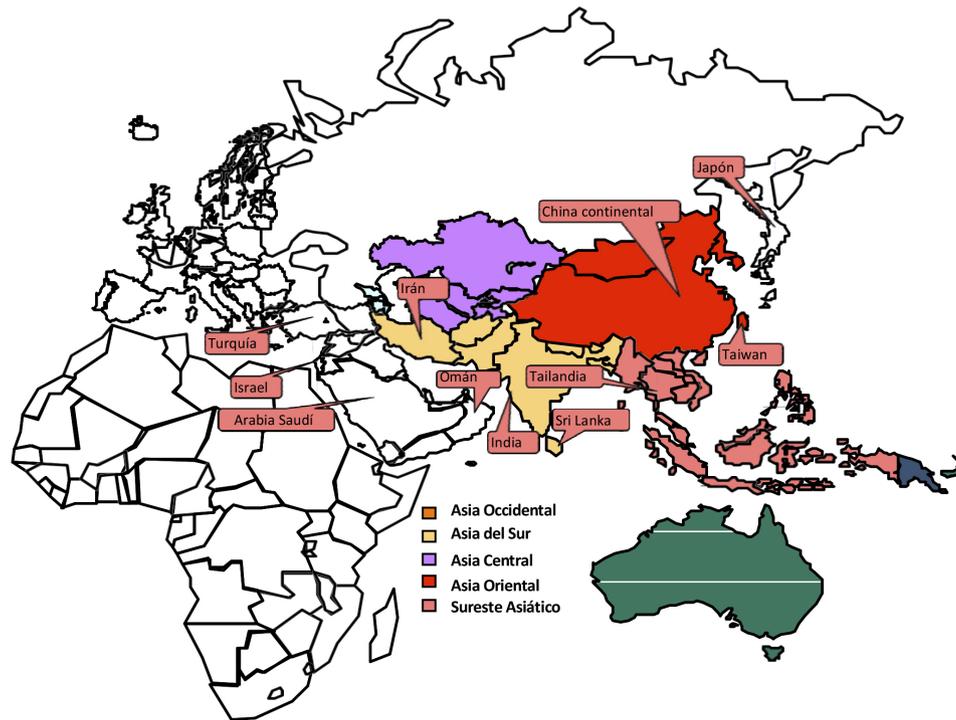


Figura 9 Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (Asia)

BIBLIOGRAFÍA

- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006; 367:679-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68266-4
- Alarcón A. Fiebre Q: todavía muchas preguntas por responder. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 165-7. PMID: 17335693
- Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83:574-9. doi: 10.4065/83.5.574.
- Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol*. 2010;140 297-309. Doi 10.1016/j.vetmic.2009.07.016
- Fraile Fariñas MT, Muñoz Collado C. Infección por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 (Supl 1):29-32. Doi 10.1016/S0213-005X(10)70005-7.
- Marrie TJ, Raoult D. Q fever- a review and issues for the next century. *J. Antimicrob Agents*. 1997; 8:146-61. PMID:18611796
- Wentworth BB. Historical review of the literature on Q fever. *Bacteriol Rev*. 1955; 19: 129-49. PMID:13260098
- McDade JE. Historical aspects of Q fever. En: Marrie TJ, ed. *Q fever, the disease*. Boca Raton: CRC Press, 1990: 6-21.
- Byrne W. Q fever. In Zajchuk R, ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute 1997: 523-37.
- Fernández Guerrero ML. Fiebre Q en España: "una historia inconclusa". *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:211-2. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.001
- Komiya T, Sadamasu K, Toriniwa H, Kato K, Arashima Y, Fukushi H, et al. Epidemiological survey on the route of *Coxiella burnetii* infection in an animal hospital. *J Infect Chemother*. 2003; 9:151-5. DOI: 10.1007/s10156-003-0237-7
- Marrie TJ, Campbell N, McNeil SA, Webster D, Hatchette TF. Q fever update, Maritime Canada. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:67-9. DOI: 10.3201/eid1401.071256
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever **during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome**. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:79-89. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04519.x.
- Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 67-74. PMID: 10400556
- Hawker JI, Ayres JG, Blair I, Evans MR, Smith DL, Burge PS et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun Dis Public Health* 1998; 1: 180-87. PMID: 9782633
- Raoult D. Q fever, free amoeba, and air conditioning. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 869-70. DOI:10.1086/656292
- García-Pérez AL, Astobiza I, Barandika JF, Atxaerandio R, Hurtado A, Juste RA. Short communication: investigation of *Coxiella burnetii*

- tii* occurrence in dairy sheep flocks by bulk-tank milk analysis and antibody level determination. *J Dairy Sci.* 2009; 92: 1581-4. doi: 10.3168/jds.2008-1672
18. Hatchette T, Hudson R, Schlech W, Campbell N, Hatchette J, Ratnam S, et al. Caprine-associated Q fever in Newfoundland. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26: 17-9. PMID: 10726366
 19. Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett A. Q fever following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 165-6. PMID: 3048481
 20. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:399-402. DOI: 10.1086/321878
 21. Miceli MH, Veryser AK, Anderson AD, Hofinger D, Lee SA, Tancik C. A case of person-to-person transmission of Q fever from an active duty serviceman to his spouse. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10:539-41. DOI:10.1089/vbz.2009.0101
 22. Rolain JM, Gouriet F, Brouqui P, Larrey D, Janbon F, Vene S, et al. Concomitant or consecutive infection with *Coxiella burnetii* and tickborne diseases. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:82-8. DOI: 10.1086/426440
 23. Pappas G, Blanco JR, Oteo JA. Q fever in Logroño: an attack scenario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:199-203. PMID:17335700
 24. Palosuo T, Leinikki P, Pettersson T, Saikku P, Jääntti V. Hazards of expanding tourism: report of six cases of Q fever in Finland. *Scand J Infect Dis.* 1974; 6: 173-176. PMID: 4859347
 25. Potasman I, Rzotkiewicz S, Pick N, Keysary A. Outbreak of Q fever following a safari trip. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:214-5. DOI: 10.1086/313613
 26. Brouqui P, Rolain JM, Foucault C, Raoult D. Short report: Q fever and *Plasmodium falciparum* malaria co-infection in a patient returning from the Comoros archipelago. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73:1028-30. PMID: 16354807
 27. Somasundaram R, Loddenkemper C, Zeitz M, Schneider T. A souvenir from the Canary Islands. *Lancet* 2006; 367: 1116. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68480-8
 28. Cohen NJ, Papernik M, Singleton J, Segreti J, Eremeeva ME. Q fever in an American tourist returned from Australia. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5:194-5. 10.1016/j.tmaid.2006.09.002
 29. Ta TH, Jiménez B, Navarro M, Meije Y, González FJ, Lopez-Velez R. Q Fever in returned febrile travelers. *J Travel Med.* 2008 15:126-9. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00191.x.
 30. Kobbe R, Kramme S, Gocht A, Werner M, Lippert U, May J, et al. Travel-associated *Coxiella burnetii* infections: three cases of Q fever with different clinical manifestation. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5:374-9. DOI: 10.1016/j.tmaid.2007.07.005
 31. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:1791-8. doi: 10.3201/eid1511.090677.
 32. Delord M, Socolovschi C, Parola P. Rickettsioses and Q fever in travelers (2004-2013). *Travel Med Infect Dis.* 2014; 12:443-58. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.08.006.
 33. Raoult D. Clinical presentation of acute Australian Q fever. *Am J Med* 1994; 96: 397-398. PMID: 8166169
 34. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F. Neumonía por fiebre Q en España. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:227-32.
 35. Prada J, Llorente A. Primer caso de fiebre Q humana en España. *Rev Iberica de Parasitología* 1950; 10:275-9. PMID:15423089
 36. Pérez-Gallardo F, Clavero G, Hernández-Fernández S. Investigaciones sobre la epidemiología de la fiebre Q en España. Los conejos de monte y los lirones como reservorio de *Coxiella burnetii*. *Rev San Hig Pub.* 1952; 26:81-7. PMID: 14930456
 37. Sobradillo Peña V, Aguirre Errasti C, Villate Navarro JL, Antoñana Larrieta JM, Montejo Baranda M, Cisterna Cancer R. Fiebre Q: Brote epidémico en el País Vasco. Descripción de diez casos. *Med Clin (Barc).* 1983; 80:3-6. PMID: 6834915
 38. Montejo Baranda M, Senosiain Gascue JM, Alvarez Blanco A, Hernández Almaraz JL, Aguirre Errasti C. Fiebre Q aguda. Estudio de 11 casos esporádicos en un área endémica. *Rev Clin Esp.* 1983; 171:141-4. PMID: 6658093
 39. Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Hernandez Almaraz JL, de la Hoz Torres C, Martinez Gutierrez E, Villate Navarro JL, et al. An outbreak of Q fever in the Basque country. *Can Med Assoc J.* 1984; 131:48-9. PMID:6733648
 40. Martínez-Luengas F, Borobio MV, Gálvez J, León de Lope M, Corral JL, Mañas R, et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp.* 1985; 176:400-5. PMID: 4023322
 41. Fernández Roblas R, Wilhelmi I, Díaz Curiel M, Gómez P, Aguado JM, Fernández Guerrero ML, et al. Fiebre Q aguda y crónica: clínica, epidemiología, aislamiento del agente y datos serológicos. *Rev Clin Esp.* 1985; 177:62-9. PMID: 4048564
 42. Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis.* 1985; 7:700-1. PMID: 4059758
 43. Rubiés-Prat J, Martí J, Cuxart A, Clotet B. Forma hepática y febril autolimitada de la fiebre Q. *Med Clin (Barc).* 1986; 86:261. PMID: 3702525
 44. Fernández-Guerrero ML, Muelas JM, Aguado JM, Renedo G, Fraile J, Soriano F, et al. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. *Ann Intern Med.* 1988; 108:209-13. PMID: 3257669
 45. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country. *Eur Respir J.* 1989; 2:263-6. PMID: 2731605
 46. Millán Mon A, Argany Fajardo A, Febles Bethencourt J, González Caloca C, Vento Remedios TE, Fernández Cabrera M. Fiebre Q en la isla de La Palma. Una revisión de 35 pacientes. *An Med Interna.* 1989; 6:527-30. PMID: 2491047
 47. Rotaecche del Campo R, Anta Unanue JL. Fiebre Q. Brote familiar de 5 casos. *Aten Primaria.* 1990; 7:211-2, 214-5. PMID: 2129681
 48. Antón Aranda E, Altuna Basurto E, García Martín C, Martí Cabane J,

- Bustillo Gutiérrez JM. Incidencia y características de la fiebre Q en un hábitat comarcal. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1990; 8:350-3. PMID: 2081169
49. Murie Carrillo de Albornoz M, Pérez de Heredia JH, Sánchez Alvarez J, Tiberio López G, Hernández Palacios R, Rivero Puente A. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad del Área de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc).* 1991; 97:50-2. PMID: 1895782
50. Martínez Eizaguirre JM, Pérez Rizo M, Olivella Pedregal A, García Ventura S, Cancio Fanlo M, Basabe Zapirain M. Fiebre Q. Brote epidémico de la forma febril pura. *Aten Primaria.* 1992; 9: 425-8. PMID: 1498234
51. Bella F, Espejo E, Mauri M, Alegre MD. Clinical presentation of acute australian Q fever. *Am J Med.* 1994; 96:397-8. PMID: 8166169
52. Pascual Velasco F, Borobio Enciso MV, González Lama Z, Carrascosa Porras M. Clinical presentation of acute Q fever in Lanzarote (Canary Islands): a 2-year prospective study. *Scand J Infect Dis.* 1996; 28:533-4. PMID: 8953689
53. Merino FJ, Nebreda T, Campos A. Most common clinical presentation of Q fever in a province in the north of Spain. *Eur J Epidemiol.* 1998; 14:729-30. PMID: 9849835
54. Abad A, Pardo C, Imaz M. Fiebre Q: estudio retrospectivo de los últimos 10 años en el área del Hospital de Basurto (Bilbao). *Rev Clin Esp.* 1999; 199:618-9. PMID: 10568161
55. Domingo P, Muñoz C, Franquet T, Gurguí M, Sancho F, Vazquez G. Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:874-9. DOI: 10.1086/520452
56. Nebreda T, Contreras E, Merino FJ, Doderó E, Campos A. Brote de fiebre Q y seroprevalencia en una población rural de la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19:57-60. PMID: 11333569
57. Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Campoamor Serrano MT, del Valle Prieto A. Fiebre Q aguda en Asturias. *Rev Clin Esp* 2002; 202:569-73. PMID: 12361564
58. Alarcón A, Villanueva JL, Viciana P, López-Cortés L, Torronteras R, Bernabeu M, et al. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. *J Infect.* 2003; 47:110-6. PMID: 12860143
59. Bolaños M, Santana OE, Pérez-Arellano JL, Angel-Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria: 40 nuevos casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21:20-3. PMID: 12550040
60. Sampere M, Font B, Font J, Sanfeliu I, Segura F. Q fever in adults: review of 66 clinical cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22:108-10. DOI: 10.1007/s10096-002-0873-3
61. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Benavente A, Menchero A, de la Iglesia A. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21:193-5. PMID: 12681131
62. Miguélez M, Laynez P, Linares M, Hayek M, Abella L, Marañez I. Tifus murino en Tenerife. Estudio clinicoepidemiológico y características clínicas diferenciales con la fiebre Q. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:613-5. PMID: 14636536
63. Bartolomé J, Marín A, Lorente S, Heredero E, Crespo MD. Fiebre Q aguda: 35 casos en Castilla-La Mancha. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:292-4. PMID:15207121
64. Ramos JM, Masía M, Rodríguez JC, Gutiérrez F. Fiebre Q aguda en la Comunidad Valenciana. Estudio de 30 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23:512-3. PMID:16185574
65. de los Ríos-Martin R, Sanz-Moreno JC, Martín-Martínez F, Tébar-Betegón MA, Cortés-García M, Escudero-Nieto R. Brote de fiebre Q en un área urbana asociado a la visita a una granja-escuela. *Med Clin (Barc).* 2006; 126:573-5. PMID: 16756920
66. García-Clemente M, Seco-García AJ, Gutiérrez-Rodríguez M, Romero-Alvarez P, Fernández-Bustamante J, Rodríguez-Pérez M. Brote epidémico de neumonía por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:184-6. PMID: 17335697
67. Muñoz-Sanz A, Vera A, Rodríguez Vidigal FF. Fiebre Q en Extremadura: una infección emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:230-4. PMID: 17386216
68. Parra Ruiz J, Peña Monje A, Tomás Jiménez C, Parejo Sánchez MI, Vinuesa García D, Muñoz Medina L, et al. Clinical spectrum of fever of intermediate duration in the south of Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27:993-5. doi: 10.1007/s10096-008-0530-6
69. Espinosa N, Cañas E, Bernabeu-Wittel M, Martín A, Viciana P, Pachón J. Cambios en el espectro etiológico de la fiebre de duración intermedia. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:416-20. doi: 10.1016/j.eimc.2009.07.014
70. Ruiz Seco MP, López Rodríguez M, Estébanez Muñoz M, Pagán B, Gómez Cerezo JF, et al. Fiebre Q: 54 nuevos casos de un hospital terciario de Madrid. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 240-4. DOI: 10.1016/j.rce.2011.01.003
71. Mogollón MV, Anguita MP, Aguado JM, Tornos P, Miró JM, Gálvez-Acebal J, et al. Q fever endocarditis in Spain. Clinical characteristics and outcome. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:109-116. doi: 10.1016/j.eimc.2010.07.015
72. Oteo JA, Pérez-Cortés S, Santibáñez P, Gutiérrez E, Portillo A, Blanco JR, et al. Q fever endocarditis associated with a cardiovascular implantable electronic device. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:e482-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03992.x
73. Raya Cruz M, Gállego Lezaún C, García Gasalla M, Cifuentes Luna C, Forteza Forteza T, Fernández-Baca V et al. Fiebre Q aguda sintomática: 87 casos en un área de Mallorca. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32:213-8. doi: 10.1016/j.eimc.2013.06.004
74. Espejo E, Gil-Díaz A, Oteo JA, Castillo-Rueda R, García-Alvarez L, Santana-Báez S, et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. *Int J Infect Dis.* 2014; 26:162-4. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.016
75. Alonso E, Lopez-Etxaniz I, Hurtado A, Liendo P, Urbaneja F, Aspritzaga I, et al. Q Fever Outbreak among Workers at a Waste-Sorting Plant. *PLoS One.* 2015;10:e0138817. doi: 10.1371/journal.pone.0138817.
76. Daza Pérez RM, Castillo Ribera R, García-Carbajosa S, Ojeda Fernández E, Dámaso López D, Moreno López M. Estudio de la tasa de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la población sana. *Med Clin (Barc).* 1980 ;74 :52-4. PMID: 7366265

77. Tellez A, Martin A, Anda P, De la Fuente L, Benitez P, Garcia C, Leon P. Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. *Eur J Epidemiol.* 1989; 5:444-6. PMID: 2691274
78. Cour Boveda MI, González Sinde MC, González Cuadrado S, Palau Beato ML, González Gómez C, Ferro Dalda A. *Coxiella burnetii*: estudio serológico en diferentes poblaciones. *An Med Interna (Madrid).* 1990; 7:513-6. PMID: 2104096
79. Ruiz-Beltrán R, Herrero-Herrero JI, Martín-Sánchez AM, Martín-González JA. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii*, and *Rickettsia typhi* in Salamanca Province (Spain). Sero-survey in the human population. *Eur J Epidemiol.* 1990; 6:293-9. PMID: 2123799
80. Pascual Velasco F, Rodríguez Pérez JC, Otero Ferrio I, Borobio Enciso MV. Seroprevalence of Q fever among the adult population of Lanzarote (Canary Islands). *An Med Interna.* 1992; 9:428-32. PMID: 1391577
81. Saz JV, Bacellar F, Merino FJ, Filipe A. Seroprevalencia de la infección por *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii* en la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1993; 11: 469-73. PMID: 8305552
82. Sanzo JM, Garcia-Calabuig MA, Audicana A, Dehesa V. Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque country. *Int J Epidemiol.* 1993; 22:1183-8. PMID: 8144303
83. Pérez-Trallero E, Cilla G, Montes M, Saénz-Dominguez JR, Alcorta M. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection among slaughterhouse workers in northern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14:71-3. PMID:7729462
84. Suárez-Estrada J, Rodríguez-Barbosa JI, Gutiérrez-Martín CB, Castañeda-López MR, Fernández-Marcos JM, González-Llamazares OR, et al. Seroepidemiological survey of Q fever in León province, Spain. *Eur J Epidemiol.* 1996; 12:245-50. PMID: 8884191
85. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol.* 1998; 27:142-5. PMID: 9563708
86. Valencia MC, Rodríguez CO, Puñet OG, de Blas Giral I. Q fever seroprevalence and associated risk factors among students from the Veterinary School of Zaragoza, Spain. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16:469-76. PMID: 10997835
87. Bolaños M, Santana OE, Angel-Moreno A, Pérez-Arellano JL, Limiñana JM, Serra-Majem L, et al. Seroprevalence of infection by *Coxiella burnetii* in Canary Islands (Spain). *Eur J Epidemiol.* 2003; 18:259-62. PMID: 12800952
88. Cardeñosa N, Sanfeliu I, Font B, Muñoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (Northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75:33-5. PMID:16837705
89. Bartolomé J, Riquelme E, Hernández-Pérez N, García-Ruiz S, Luján R, Lorente S, et al. Seroepidemiología de la infección por *Coxiella burnetii* en donantes de sangre en Albacete. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:382-6. PMID: 17583651
90. González-Quijada S, Mora-Simón MJ, Martín-Ezquerro A. Association between serological evidence of past *Coxiella burnetii* infection and atherosclerotic cardiovascular disease in elderly patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:873-8. PMID: 24438335
91. González-Quijada S, Salazar-Thieroldt E, Mora-Simón MJ. Persistent Q fever and ischaemic stroke in elderly patients. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:362-7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.028.
92. Palau Beato L, Lopez Bartolome O, Cour Boveda MI, Gonzalez Sinde MC, Cuevas Beltran L, Garcia Lerin MC. *Coxiella burnetii*: Un estudio serológico de bóvidos en la Comunidad de Madrid. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1989; 63:43-6. PMID: 2519700
93. Barandika JF, Hurtado A, García-Esteban C, Gil H, Escudero R, Barral M, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in wild and domestic small mammals in northern Spain. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73:6166-71. DOI: 10.1128/AEM.00590-07
94. Ruiz-Fons F, Rodríguez O, Torina A, Naranjo V, Gortázar C, de la Fuente J. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in wild and farmed ungulates. *Vet Microbiol.* 2008; 126:282-6. PMID: 17669603
95. Navarro JA, Ortega N, Buendia AJ, Gallego MC, Martínez CM, Caro MR, et al. Diagnosis of placental pathogens in small ruminants by immunohistochemistry and PCR on paraffin-embedded samples. *Vet Rec.* 2009; 165:175-8. PMID: 19666916
96. Rodríguez NF, Carranza C, Bolaños M, Pérez-Arellano JL, Gutierrez C. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants in Gran Canaria Island, Spain. *Transbound Emerg Dis.* 2010; 57:66-7. doi: 10.1111/j.1865-1682.2010.01116.x.
97. Ruiz-Fons F, Astobiza I, Barandika JF, Hurtado A, Atxaerandio R, Juste RA, et al. Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems. *BMC Vet Res.* 2010; 6:3. doi: 10.1186/1746-6148-6-3.
98. Astobiza I, Barral M, Ruiz-Fons F, Barandika JF, Gerrikagoitia X, Hurtado A, et al. Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area. *Vet Microbiol.* 2011; 147:190-4. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.05.046.
99. Alvarez J, Perez A, Mardones FO, Pérez-Sancho M, García-Seco T, Pagés E, et al. Epidemiological factors associated with the exposure of cattle to *Coxiella burnetii* in the Madrid region of Spain. *Vet J.* 2012; 194:102-7. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.02.022.
100. Mentaberre G, Gutiérrez C, Rodríguez NF, Joseph S, González-Barrio D, Cabezón O, et al. A transversal study on antibodies against selected pathogens in dromedary camels in the Canary Islands, Spain. *Vet Microbiol.* 2013; 167:468-73. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.07.029
101. Fernández-Aguilar X, Cabezón Ó, Colom-Cadena A, Lavin S, López-Olvera JR. Serological survey of *Coxiella burnetii* at the wildlife-livestock interface in the Eastern Pyrenees, Spain. *Acta Vet Scand.* 2016;58:26. doi: 10.1186/s13028-016-0209-4
102. Bolaños-Rivero M, Carranza-Rodríguez C, Rodríguez NF, Gutiérrez C, Pérez-Arellano JL. Detection of *Coxiella burnetii* DNA in Peridomestic and Wild Animals and Ticks in an Endemic Region (Canary Islands, Spain). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17:630-634. doi: 10.1089/vbz.2017.2120.
103. Barandika JF, Hurtado A, García-Sanmartín J, Juste RA, Anda P, García-Pérez AL. Prevalence of tick-borne zoonotic bacteria in questing adult ticks from northern Spain. *Vector Borne Zoonotic*

- Dis. 2008; 8:829-35. doi: 10.1089/vbz.2008.0023.
104. Toledo A, Jado I, Olmeda AS, Casado-Nistal MA, Gil H, Escudero R, et al Detection of *Coxiella burnetii* in ticks collected from Central Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9:465-8. doi: 10.1089/vbz.2008.0070.
105. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thierry R, Rodolakis A, et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013;18. pii: 20407. PMID: 23449232
106. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:350-6. doi: 10.3201/eid1703.100882.
107. Bellini C, Magouras I, Chapuis-Taillard C, Clerc O, Masserey E, Peduto G, et al. Q fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. *New Microbes New Infect.* 2014; 2:93-9. doi: 10.1002/nmi2.37
108. Speelman P. The largest Q fever outbreak ever reported. *Neth J Med.* 2010; 68: 380-1. PMID: 21209462
109. Roest HI, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH, et al. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect.* 2011; 139:1-12. doi: 10.1017/S0950268810002268.
110. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkman CJ, et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 64:3-12. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x.
111. Schneeberger PM, Wintemberger C, van der Hoek W, Stahl JP. Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 339-53. doi: 10.1016/j.medmal.2014.02.006.
112. Wattiau P, Boldisova E, Toman R, Van Esbroeck M, Quoilin S, Hammadi S, et al. Q fever in Woolsorters, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:2368-9. doi: 10.3201/eid1712.101786.
113. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7:789-96. DOI: 10.3201/eid0705.010504
114. Wallensten A, Moore P, Webster H, Johnson C, van der Burgt G, Pritchard G, et al. Q fever outbreak in Cheltenham, United Kingdom, in 2007 and the use of dispersion modelling to investigate the possibility of airborne spread. *Euro Surveill.* 2010;15. pii: 19521. PMID: 20350497
115. Wilson LE, Couper S, Premph H, Young D, Pollock KG, Stewart WC, et al. Investigation of a Q fever outbreak in a Scottish co-located slaughterhouse and cutting plant. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57:493-8. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01251.x.
116. Hussain-Yusuf H, Islam A, Healy B, Lockhart M, Nguyen C, Sukocheva O, et al An analysis of Q fever patients 6 years after an outbreak in Newport, Wales, UK. *QJM.* 2012; 105:1067-73. doi: 10.1093/qjmed/hcs119.
117. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, et al. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. *Zoonoses Public Health.* 2008; 55:189-94. doi: 10.1111/j.1863-2378.2008.01109.x.
118. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:1126-33. PMID: 8589132
119. Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, Ghachem L, Jemni L, et al. Sero-epidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:266-8. PMID:7660428
120. Niang M, Parola P, Tissot-Dupont H, Baidi L, Brouqui P, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi* and *Coxiella burnetii* in Mauritania. *Eur J Epidemiol.* 1998; 14:817-8. PMID: 9928878
121. Okabayashi T, Hasebe F, Samui KL, Mweene AS, Pandey SG, Yana-se T, et al Short report: prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61:70-2. PMID: 10432059
122. Steinmann P, Bonfoh B, Péter O, Schelling E, Traoré M, Zinsstag J. Seroprevalence of Q-fever in febrile individuals in Mali. *Trop Med Int Health.* 2005; 10:612-7. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2005.01420.x
123. Kobbe R, Kramme S, Kreuels B, Adjei S, Kreuzberg C, Panning M, et al Q Fever in Young Children, Ghana. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 344-346. doi: 10.3201/eid1402.070971.
124. El Sayed Zaki M, Goda T. Clinico-pathological study of atypical pathogens in community-acquired pneumonia: a prospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3:199-205. PMID: 19759475
125. Lacheheb A, Raoult D. Seroprevalence of Q-fever in Algeria. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 Suppl 2:167-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02211.x
126. Mediannikov O, Fenollar F, Socolovschi C, Diatta G, Bassene H, Molez JF, et al. *Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 6; 4:e654. doi: 10.1371/journal.pntd.0000654.
127. Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Reddy EA, Crump JA. Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: a OneHealth systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2787. doi: 10.1371/journal.pntd.0002787.
128. Angelakis E, Mediannikov O, Socolovschi C, Mouffok N, Bassene H, Tall A, et al. *Coxiella burnetii*-positive PCR in febrile patients in rural and urban Africa. *Int J Infect Dis.* 2014; 28:107-10. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.029.
129. Koch A, Svendsen CB, Christensen JJ, Bundgaard H, Vindfeld L, Christiansen CB. Q fever in Greenland. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16:511-3. doi: 10.3201/eid1603.091220.
130. Snedeker KG, Sikora C. Q fever in Alberta, Canada: 1998-2011. *Zoonoses Public Health.* 2014; 1:124-30. doi: 10.1111/zph.12053
131. Dahlgren FS, McQuiston JH, Massung RF, Anderson AD. Q fever in the United States: summary of case reports from two national surveillance systems, 2000-2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92:247-55. doi: 10.4269/ajtmh.14-0503
132. Mc Quiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in

- the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2:179-91. DOI:10.1089/15303660260613747
133. Araujo-Meléndez J, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle JM, Aguilar-Cruz A, Torres-Angeles O, Ramírez-González JL, et al. What do we know about Q fever in Mexico?. *Rev Invest Clin*. 2012; 64:541-5. PMID: 23513611
134. Kourany M, Johnson KM. A survey of Q fever antibodies in a high risk population in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 1980; 29:1007-11. PMID:7435778
135. Wood H, Drebot MA, Dewailly E, Dillon L, Dimitrova K, Forde M et al. Seroprevalence of seven zoonotic pathogens in pregnant women from the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91:642-4. doi: 10.4269/ajtmh.14-0107
136. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:67-74. doi: 10.1093/cid/cis288.
137. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91:771-6. doi: 10.4269/ajtmh.14-0282.
138. Manock SR, Jacobsen KH, de Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olsson JG, et al. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81:146-51. PMID:19556580
139. Lemos ER, Rozental T, Mares-Guia MA, Almeida DN, Moreira N, Silva RG, et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11:85-7. doi: 10.1089/vbz.2009.0261
140. Rozental T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, Gomes R, Mattos GS, Magno CC, et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element *IS1111* associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107:695-7. PMID: 22850965
141. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Pérez G, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis*. 1987; 9:386-7. PMID: 3589335
142. Oren I, Kraoz Z, Hadani Y, Kassis I, Zaltzman-Bershsky N, Finkelshtein R. An outbreak of Q fever in an urban area in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:338-41. DOI: 10.1007/s10096-005-1324-8
143. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Stoeber ZM. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *Isr Med Assoc J*. 2006; 8:337-41. PMID: 16805234
144. Amitai Z, Bromberg M, Bernstein M, Raveh D, Keysary A, David D, et al. A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1433-8. doi: 10.1086/652442.
145. Gozalan A, Esen B, Rolain JM, Akin L, Raoult D. Is Q fever an emerging infection in Turkey?. *East Mediterr Health J*. 2005;11: 384-91. PMID: 16602458
146. Almogren A, Shakoor Z, Hasanato R, Adam MH. Q fever: a neglected zoonosis in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2013; 33:464-8. doi: 10.5144/0256-4947.2013.464.
147. Scrimgeour EM, Al-Ismaily SI, Rolain JM, Al-Dhahry SH, El-Khatim HS, Raoult D. Q Fever in human and livestock populations in Oman. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 990:221-5. PMID:12860629
148. El-Mahallawy HS, Lu G, Kelly P, Xu D, Li Y, Fan W, et al. Q fever in China: a systematic review, 1989-2013. *Epidemiol Infect*. 2015; 143:673-81. doi: 10.1017/S0950268814002593
149. Chan JF, Tse H, To KK, Li IW, Tang BS, Cheng VC, Yuen KY. Q fever: underdiagnosed in Hong Kong? *Hong Kong Med J*. 2010; 16:56-8. PMID: 20124575
150. Lai CH, Chen YH, Lin JN, Chang LL, Chen WF, Lin HH. Acute Q fever and scrub typhus, southern Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1659-61. doi: 10.3201/eid1510.090007.
151. Lai CH, Huang CK, Weng HC, Chung HC, Liang SH, Lin JN, et al. The difference in clinical characteristics between acute Q fever and scrub typhus in southern Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2009; 13:387-93. doi: 10.1016/j.ijid.2008.07.020
152. Hung MN, Chou YF, Chen MJ, Hou MY, Lin PS, Lin CC, et al. Q fever outbreak in a small village, Taiwan. *Taiwan Jpn J Infect Dis*. 2010; 63:212-3. PMID: 20495278
153. Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Horii Y, Misawa N, Saegerman C. Q fever in Japan: an update review. *Vet Microbiol*. 2011; 149: 298-306. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.11.017
154. Khalili M, Shahabi-Nejad N, Golchin M. Q fever serology in febrile patients in southeast Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104:623-4. doi: 10.1016/j.trstmh. 2010.04.002
155. Metanat M, Sepehri Rad N, Alavi-Naini R, Shahreki S, Sharifi-Mood B, Akhavan A, et al. Acute Q fever among febrile patients in Zahedan, southeastern Iran. *Turk J Med Sci*. 2014; 44:99-103. PMID: 25558567
156. Balakrishnan N, Menon T, Fournier PE, Raoult D. *Bartonella quintana* and *Coxiella burnetii* as causes of endocarditis, India. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1168-9. doi: 10.3201/eid1407.071374.
157. Suputtamongkol Y, Rolain JM, Losuwanaruk K, Niwatayakul K, Suttinont C, Chierakul W, et al. Q fever in Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:1186-7. DOI: 10.3201/eid0909.030086
158. Angelakis E, Munasinghe A, Yaddehige I, Liyanapathirana V, Thevanesam V, Bregliano A, et al. Detection of rickettsioses and Q fever in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86:711-2. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0424.
159. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 beta-estradiol. *J Infect Dis*. 2004; 189:339-45. DOI: 10.1086/380798
160. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2005 ;5:219-26. PMID: 15792739

Anil Kumar¹
Lalitha Biswas²
Neha Omgy³
Karthika Mohan¹
Vivek Vinod⁴
Anjali Sajeev²
Prem Nair⁵
Sanjeev Singh⁶
Raja Biswas⁴

Colistin resistance due to insertional inactivation of the *mgrB* in *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin: First report from India

¹Department of Microbiology, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Cochin, Kerala, India .
²Department of Molecular biology, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Cochin, Kerala, India.
³Amrita School of Biotechnology, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Amritapuri, Clappana P.O., Kollam, Kerala, India.
⁴Amrita Centre for Nanosciences and Molecular Medicine, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Cochin, Kerala, India.
⁵Department of Gastroenterology, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Cochin, Kerala, India.
⁶Department of Infection Control, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Ponekkara, Cochin, Kerala, India.

Article history

Received: 29 January 2018; Revision Requested: 5 February 2018; Revision Received: 9 May 2018; Accepted: 9 July 2018

ABSTRACT

Objectives. Mutations in *mgrB*, *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC* regulatory systems have been found responsible for colistin resistance. The aim of our study was to investigate the role of alteration in *mgrB* gene and plasmid mediated *mcr-1* and *mcr-2* genes as a source of colistin resistance in 17 non duplicate *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates.

Methods. All isolates classified as resistant to colistin by VITEK 2 system (BioMerieux, Marcy l' Etoile, France) were included. Susceptibility to colistin was also determined by broth microdilution using breakpoints recommended by EUCAST (>2mg/L resistant; and ≤2mg/L susceptible). PCR amplification of *mgrB* gene was performed and sequenced using specific primers. Presence of *mcr-1* and *mcr-2* was also investigated using PCR.

Results. PCR amplification of the *mgrB* gene of the 17 *K.pneumoniae* isolates revealed a larger (~1000bp) amplicon in three isolates when compared with the wild type *mgrB* amplicon (250 bp). Sequencing of these amplicons showed that *mgrB* was disrupted by the insertion of IS*Kpn14*, a IS element belonging to the IS1 family. Sequencing, of the 250 bp *mgrB* gene in the remaining 14 isolates revealed frame shift mutation after the second codon leading to a premature stop codon in only one isolate.

Conclusions. The study showed that colistin resistance in 20% of the *K. pneumoniae* isolates was due to loss of function of *mgrB*. We describe for the first-time from India, insertional inactivation of *mgrB* by IS*Kpn14* inserted at different sites, responsible for colistin resistance.

Key words: *mgrB*; colistin; insertion sequence; polymyxins; *Klebsiella pneumoniae*.

Correspondence:
Dr. Anil Kumar MD, Clinical Professor, Department of Microbiology, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Ponekkara, Cochin, Kerala 682041, India.
Phone: +91484 2801234 (Extn: 8015).
Fax: +91484 2802020.
E-mail: vanilkumar@aims.amrita.edu

Resistencia a colistina debido a inactivación insercional del gen *mgrB* en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*: Primera notificación en India

RESUMEN

Objetivos. Las mutaciones en los sistemas de regulación *mgrB*, *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC* y *crrABC* se han asociado a la resistencia a colistina. El objetivo del estudio fue investigar el papel de la alteración en el gen *mgrB* y los genes mediados por plásmidos *mcr-1* y *mcr-2* como fuente de la resistencia a colistina en 17 aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*.

Material y métodos. Todos los aislados que fueron clasificados como resistentes a colistina por el sistema VITEK 2 system (BioMerieux, Marcy l' Etoile, France) fueron incluidos. La sensibilidad a colistina fue también determinada por microdilución en caldo empleando los puntos de corte recomendados por el EUCAST (> 2mg/L resistente y ≤ 2mg/L sensible). Se realizó la amplificación del gen *mgrB* por PCR empleando cebadores específicos. La presencia de los genes *mcr-1* y *mcr-2* fue también realizada empleando la PCR.

Resultados. La amplificación por PCR del gen *mgrB* de 17 aislados clínicos de *K. pneumoniae* mostró un amplicón más grande (~1000pb) en 3 cepas cuando se comparó con el amplicón salvaje (250 pb). La secuenciación de estos 3 amplicones mostró que el gen *mgrB* estaba alterado por la inserción de IS*Kpn14*, un elemento IS que pertenece a la familia IS1. La secuenciación de los 250 pb del gen *mgrB* en el resto de los 14 aislados reveló mutaciones con desplazamiento del marco de lectura después del segundo codón que conducía a una interrupción de la lectura en sólo un aislado.

Conclusiones. Este estudio mostró que la resistencia a colistina en el 20% de los aislados de *K. pneumoniae* fue debida a la pérdida de la función del gen *mgrB*. Describimos

por primera vez en India que la inactivación insercional en el gen *mgrB* por *ISKpn14* es responsable de la resistencia a colistina.

Palabras clave: *mgrB*; colistina; secuencia inserción; polimixinas; *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUCTION

Due to high rates of infections due to ESBL producing *Enterobacteriaceae* in India, carbapenems are extensively used for their treatment [1]. This led to the emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) due to plasmid mediated NDM-1 metallo-beta-lactamase in 2010 [2]. Soon after, NDM-1 producing CRE were reported from all parts of India, including the remote islands of Andaman & Nicobar. Subsequently polymyxins (colistin & polymyxin B) were launched as an effective option to treat CRE. Polymyxins are cationic compounds that bind to the negatively charged phosphate group of the lipopolysaccharide (LPS) causing cell death by disruption and loss of integrity of cell membrane [3]. They are active against a wide variety of Gram-negative pathogens but has no activity against Gram-positive and anaerobic pathogens. For the past few years, colistin and polymyxin B have been used mostly in combination with a broad spectrum beta-lactam to treat infections due to CRE [4]. Though colistin was used extensively, the dosing, most often would have been sub-therapeutic due to reasons like lack of clarity on the optimum dose, high cost, absence of loading dose and poor renal function leading to emergence of colistin resistance. Colistin resistance is primarily due to decrease in the negative charge of the outer membrane due to addition of positively charged L-Ara-N and PEtN molecules thereby decreasing the affinity between colistin and its target [5]. This modification is mediated by the *pmrHFIJKLM* operon which in turn is regulated by the *phoP/phoQ* two component system [5]. A small transmembrane protein *mgrB* negatively regulates the *phoP/phoQ* system preventing activation of *pmrHFIJKLM* operon in *K. pneumoniae*. Previous studies have reported that insertional inactivation of *mgrB* gene in *K. pneumoniae* lead to upregulation of the *phoP/phoQ* system, causing overexpression of the *pmrHFIJKLM* operon, resulting in colistin resistance [6]. It was also found that insertion of different types of insertion sequence (IS) at different locations into the *mgrB* gene lead to its inactivation [5,6]. Mutations in *mgrB*, *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC* regulatory systems have also been found responsible for colistin resistance [7]. Plasmid mediated colistin resistance due to *mcr-1* to *mcr-5* encoding for phosphoethanolamine transferase are also being increasingly reported from all over the world [8]. Though colistin resistant *K. pneumoniae* have often been reported in India there are only two recent articles characterizing the underlying mechanism [9,10].

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted from January to June 2017 in a 1,200 bedded tertiary care teaching hospital in South India.

Colistin-resistant non-duplicate (one isolate per patient) *K. pneumoniae* isolates encountered during routine susceptibility testing using VITEK 2 (bioMérieux) automated system were included in the study. Out of 932 isolates, 17 were found to be resistant to colistin using breakpoints recommended by EUCAST (> 2mg/L resistant; and ≤ 2mg/L susceptible) [11]. Resistance to colistin in these 17 isolates was confirmed by CLSI recommended broth microdilution method [12]. Colistin-susceptible *K. pneumoniae* ATCC 70063 was used as control. They were also tested for *bla*_{CTX-M} (detects CTX-M-1-, CTX-M-2-, and CTX-M-9-like-encoding genes) and *bla*_{NDM-1} genes by PCR [2,13]. To determine the mechanism for colistin resistance PCR amplification and sequencing of the specific for *mgrB* gene was performed using specific primers (*mgrB*-extF:5'-TTAAGAA-GGCCGTGCTATCC-3' and *mgrB*-extR:5'-AAGGCGTTCATTCTAC-CACC-3') [7]. Plasmid mediated colistin resistance due to *mcr-1* and *mcr-2* was investigated by PCR [8]. The study was approved by the Institutional Ethics Committee of our institute. (IEC-AIMS 2017-MICROB-117)

RESULTS

PCR amplification of the *mgrB* gene of the 17 *K. pneumoniae* isolates revealed a larger (~1000bp) amplicon in three (CR8, 12, & 28) when compared with the wild type *mgrB* amplicon (250 bp). Sequencing of these amplicons showed that *mgrB* was disrupted by the insertion of *ISKpn14*, a IS element belonging to the IS1 family (figure 1). In CR8 the insertion occurred between the nucleotides 123 and 124 and was bracketed by 7 bp target site duplication (CACTATT). In the CR28 the insertion occurred between the nucleotides 51 and 92 and was

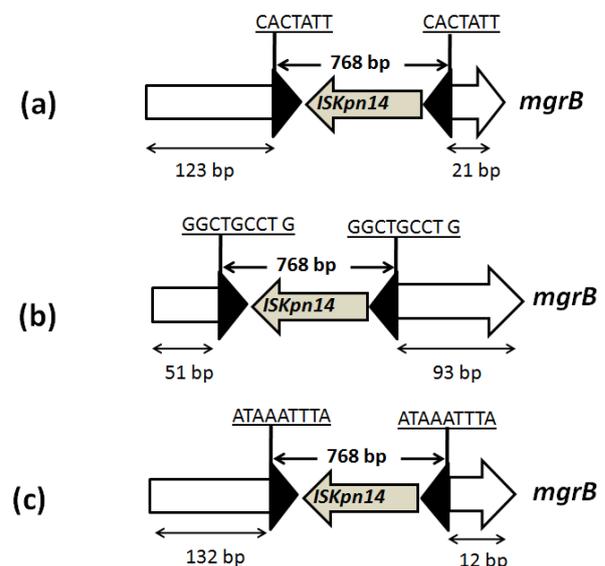


Figure 1 Schematic representation of different insertion events identified in the *mgrB* gene. (a) isolate CR8, (b) isolates CR 28, (c) isolate CR 12

Table 1 Demographics, susceptibility, and molecular characteristics of colistin-resistant *K. pneumoniae* isolates.

Sample ID	CR28	CR12	CR8	CR6
Age/Sex	58/M	44/M	68/M	49/M
Underlying condition	DM,CLD, Child B, Left above knee amputation	Asymptomatic bacterinuria	CLD, Child B, subdural haematoma, 2 months hospitalization	Motor neuron disease, bronchopneumonia, sepsis.
Outcome	Survived	Asymptomatic	Expired	Survived
Sample	Tissue	Urine	Urine	Sputum
Ticarcillin/clavulanic acid	R	S	R	R
Piperacillin/tazobactam	R	S	R	R
Ceftazidime	R	S	R	R
Cefoperazone/sulbactam	R	S	R	R
Cefepime	R	S	R	R
Aztreonam	R	S	R	R
Doripenem	S	S	S	R
Imipenem	S	S	S	R
Meropenem	S	S	S	R
Amikacin	R	S	R	R
Gentamicin	R	S	R	R
Ciprofloxacin	R	S	R	R
Minocycline	R	S	R	R
Tigecycline	I	S	R	I
Colistin MIC broth microdilution (VITEK)	32 mg/L (16 mg/L)	16 mg/L (8 mg/L)	1,024 mg/L (16 mg/L)	4 mg/L (8 mg/L)
Cotrimoxazole	S	S	S	R
PCR				
NDM-1	Neg	Neg	Neg	Neg
CTX-M	Pos	Neg	Pos	Neg
<i>mcr-1</i>	Neg	Neg	Neg	Neg
<i>mcr-2</i>	Neg	Neg	Neg	Neg
<i>mgrB</i> truncated by IS	Kpn14	Kpn14	Kpn14	Premature stop codon
Insertion site between	+51 and +92	+132 and +133	+123 and +124	NA

S = susceptible; I = intermediate; R= resistant; Neg = negative; Pos = positive

bracketed by 9 bp target site duplication (GGCTGCCTG) while in CR12 insertion was observed between the nucleotides 132 and 133 and was bracketed by 9 bp target site duplication (ATAAATTA). In all the three cases transposon was inserted in the reverse orientation. Sequencing of the remaining 14 isolates with wild type *mgrB* amplicon (250 bp) showed mutation only in one isolate (CR6). The CR6 isolate had a frame-shift mutation after the second codon leading to six alternative amino acids followed by a premature stop codon.

The clinical and demographic details and the susceptibility patterns are given in table 1. All isolates were resistant to colistin (> 16 mg/L) by Vitek 2 system. MICs for colistin by broth-microdilution ranged from 4-1,024 mg/L. None of the isolates were positive for NDM-1 by PCR (table 1). Isolate CR12

was a non-ESBL susceptible to all antibiotics except for colistin. Isolate CR28 and CR8 were ESBL producer. None of the isolates were positive for plasmid mediated colistin resistance genes *mcr-1* and *mcr-2* by PCR.

DISCUSSION

Reports on molecular characterization of colistin resistant isolates from India are scarce. Only two publications from India reported ten *K. pneumoniae* isolates with mutations in the *mgrB*, *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC* regulatory systems [10]. To our knowledge there have been no previous reports of colistin resistance in *K. pneumoniae* due to insertional inactivation of the *mgrB* from India. Here we report

three cases of infection with *K. pneumoniae* resistant to colistin due to insertional inactivation of *mgrB* gene.

Isolate CR8 was surprisingly susceptible to most of the antibiotics and was resistant only to colistin. Further it was isolated from a patient with asymptomatic bacterinuria. Similarly, Kieffer *et al.* had also reported a susceptible *K. pneumoniae* isolate recovered from a case of bovine mastitis with resistance to colistin due to insertional inactivation by IS *903B* element belonging to IS5 family [14]. The most common IS causing truncation of the *mgrB* gene belong to the IS5 family [15]. IS*Kpn14* is a 768 bp IS belonging to the IS1 family. Insertional inactivation by IS*Kpn14* has been previously reported from a solitary isolate from Colombia and France, three isolates from Turkey and two from Italy [7,14–16]. In all our three isolates the IS*Kpn14* was inserted at different sites.

The study showed that colistin resistance in 23.5% (4/17) *K. pneumoniae* isolates was due to loss of function of *mgrB* which is not in agreement with a recent study from India which reported a rate of 50% [9]. We describe for the first-time from India, insertional inactivation of *mgrB* by IS*Kpn14* inserted at different sites, responsible for colistin resistance. Frame shift mutation of *mgrB* resulting in colistin resistance has been described earlier in a solitary study from India [10]. The resistance in the remaining 13 isolates may be due to mutations in *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC* regulatory systems as reported in a previous study from India. As opposed to previous reports of pan resistant isolates from India, two of our isolates were not carbapenemase producer among them one was also susceptible to most of the antibiotics. Our study was limited by the fact that mutations in *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC* regulatory systems which are also responsible for colistin resistance were not investigated and *K. pneumoniae* strain typing was also not done to determine clonality.

The study showed that colistin resistance in 20% of the *K. pneumoniae* isolates was due to loss of function of *mgrB*. We describe for the first-time from India, insertional inactivation of *mgrB* by IS*Kpn14* inserted at different sites, responsible for colistin resistance. Plasmid mediated colistin resistance due to *mcr-1* and *mcr-2* was not identified in *K. pneumoniae* from India.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

FUNDING

None to declare

REFERENCES

- Ah Y, Kum AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int.J.Antimicrob.Agents*. 2014; 44:8–15. doi: 10.1128/AAC.04763-14
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagari`a J, Butt F et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(9):597-602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
- Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin.Microbiol.Infect*. 2010; 16:102–111. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03115.x.
- Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, Carmeli Y, Paul M. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(10):5104–11. doi: 10.1128/AAC.01230-13.
- Poirel L, Jayol A, Bontron S, Villegas MV, Ozdamar M et al. The *mgrB* gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:75–80. doi: 10.1093/jac/dku323.
- Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, Di Pilato V, Arena F et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP *mgrB* regulator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5521–6. doi: 10.1128/AAC.01480-13.
- Olaitan AO, Diene SM, Kempf M, Berrazeg M, Bakour S et al. Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator *mgrB*: an epidemiological and molecular study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 44(6):500-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020.
- Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium. *Euro Surveill* 2016; 7;21(27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280.
- Pragasam AK, Shankar C, Veeraraghavan B, Biswas I, Nabarro LE et al. Molecular Mechanisms of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Causing Bacteremia from India—A First Report. *Front. Microbiol*. 2017;7:2135. doi: 10.3389/fmicb.2016.02135.
- Veeraraghavan B, Perumalla SK, Devanga Ragupathi NK, Pragasam AK, Muthuirulandi Sethuvel DP, Inian S, et al. Coexistence of Fosfomycin and Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae*: Whole-Genome Shotgun Sequencing. *Genome Announc*. 2016;23:4(6). doi: 10.1128/genomeA.01303-16.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2015. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0. <http://www.eucast.org/>.
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition. CLSI document M7-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- Mathai D, Kumar VA, Paul B, Sugumar M, John KR, Manoharan A, et al. Fecal carriage rates of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among antibiotic naive healthy human volunteers. *Microb Drug Resist* 2015;21:59–64. doi: 10.1089/mdr.2014.0031.

14. Kieffer N, Poirel L, Nordmann P, Madec JY, Haenni M. Emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(4):1265-7. doi: 10.1093/jac/dku485.
15. Cannatelli A, Giani T, D'Andrea MM, Di Pilato V, Arena F et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(10):5696-703. doi: 10.1128/AAC.03110-14.
16. Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid detection of polymyxin resistance in Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22:1038-1043. doi: 10.3201/eid2206.151840.

Original

Elena Reigadas^{1,2,3}
María Olmedo^{1,3}
Maricela Valerio^{1,2,3,4}
Silvia Vázquez-Cuesta^{1,3}
Luis Alcalá^{1,3,4}
Mercedes Marín^{1,2,3,4}
Patricia Muñoz^{1,2,3,4}
Emilio Bouza^{1,2,3,4}

Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results

¹Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
²Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain
³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain
⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid, Spain

Article history

Received: 8 March 2018; Revision Requested: 4 May 2018; Revision Received: 27 July 2018; Accepted: 4 September 2018

ABSTRACT

Background. Fecal microbiota transplantation (FMT) is a highly effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection (R-CDI). Despite its excellent efficacy, it is still not a routine procedure in most European centers. FMT has not been widely used in Spain to date. We describe our experience with FMT, including a novel approach based on oral fecal capsules.

Methods. We analyzed a prospectively recorded case series of patients with R-CDI treated with FMT at a single center (June 2014-July 2017). Primary outcome was defined as resolution of CDI without recurrence in a two-month period. FMT was administered via colonoscopy, nasojejunal tube, or oral capsules. All stool donors were rigorously screened.

Results. FMT was performed in 13 patients with R-CDI. Median age was 75.0 years and 76.9% were females. Six FMT were performed via nasojejunal tube, 5 via oral capsules, and 2 by colonoscopy. There were no procedure-related adverse events, except for bacteremia in one patient. During follow-up, R-CDI was observed in one patient at one month after FMT. The primary resolution rate was 83.3% and the overall resolution rate was 91.7%. FMT by capsules achieved a 100% resolution rate, colonoscopy 100%, and nasojejunal tube 80.0%.

Conclusions. In our cohort, FMT proved to be safe and effective, even in high risk patients. Oral administration in cap-

sules also proved to be safe, well-tolerated, and highly effective for R-CDI. In our experience, the FMT capsule formulation seems feasible in the routine of a hospital. This administration method will allow FMT to be more widely used.

Keywords: *C. difficile*, fecal microbiota transplantation, bacteriotherapy, capsules, gut microbiota.

Trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por *Clostridium difficile*: experiencia, protocolo y resultados

RESUMEN

Introducción. El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia altamente efectiva para la infección recurrente por *Clostridium difficile* (R-ICD). A pesar de su excelente eficacia, todavía no es un procedimiento de rutina en la mayoría de los centros europeos. El TMF no ha sido ampliamente utilizado en España hasta la fecha. Describimos nuestra experiencia con TMF, incluida una aproximación novedosa basada en cápsulas orales fecales.

Métodos. Analizamos un registro prospectivo de casos de pacientes con R-ICD tratados con TMF en un solo centro (junio de 2014 a julio de 2017). La resolución primaria se definió como la resolución de la ICD sin recurrencia en un período de dos meses. TMF se administró mediante colonoscopia, sonda nasoyeyunal o cápsulas orales. Todos los donantes de heces fueron cribados rigurosamente.

Resultados. Se realizó TMF en 13 pacientes con R-CDI. La mediana de edad fue de 75,0 años y el 76,9% fueron mujeres. Se realizaron seis TMF mediante sonda nasoyeyunal, 5 mediante cápsulas orales y 2 mediante colonoscopia. No hubo eventos adversos relacionados con el procedimiento, a excepción de una bacteriemia en un paciente. Durante el seguimien-

Correspondence:

Elena Reigadas Ramírez
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"
C/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid, Spain
Phone: +34- 91- 586 84 53/Fax: +34- 91- 504 49 06
E-mail: helenrei@hotmail.com

Emilio Bouza Santiago
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid, Spain
Phone: +34- 91- 586 84 53/Fax: +34- 91- 504 49 06
E-mail: emilio.bouza@gmail.com

to, se observó una R-ICD en un paciente al mes después del TMF. La tasa de resolución primaria fue del 83,3% y la tasa de resolución general fue del 91,7%. El TMF realizado mediante cápsulas alcanzó una tasa de resolución del 100%, por colonoscopia un 100% y por sonda nasoyeyunal un 80,0%.

Conclusiones. En nuestra cohorte, el TMF demostró ser seguro y efectivo, incluso en pacientes de alto riesgo. La administración oral en cápsulas también demostró ser segura, bien tolerada y altamente efectiva para la R-ICD. En nuestra experiencia, la formulación del TMF en cápsula parece factible en la rutina de un hospital. Este método de administración permitirá que el TMF sea más ampliamente utilizado.

Palabras clave: *C. difficile*, trasplante de microbiota fecal, bacterioterapia, cápsulas, microbiota intestinal.

INTRODUCTION

Clostridium difficile infection (CDI) is the leading cause of hospital-acquired diarrhea in developed countries [1-4]. Metronidazole and vancomycin have been the primary treatment options in the management of CDI for the last few decades. Even though other antibiotics and monoclonal antibodies were recently approved for treatment of CDI [5,6], the need for novel strategies is evident owing to therapeutic failure, vancomycin-resistant enterococci, high percentages of recurrences, and high costs in the case of newer drugs [5,7].

Fecal microbiota transplantation (FMT) has proven to be a safe and effective treatment for refractory or relapsing CDI, although its use has been limited by practical barriers such as donor selection, product preparation, storage, delivery, and patient reluctance [8-10].

The methods of administration used, mainly colonoscopic delivery and nasoduodenal infusion are inconvenient both for patients and for healthcare facilities. This problem could be solved using a stable encapsulated preparation of standardized fecal microbiota that can be easily administered in daily clinical practice. In this sense, several groups have reported cases treated with encapsulated preparations that have proven as efficacious as other routes [11,12].

Despite the enormous potential of FMT, its use in clinical practice continues to be very restricted in many European countries. FMT has not been widely used in Spain to date, with few published series [13]. Here, we describe our experience with FMT for treatment of recurrent CDI, including the novel approach based on orally administered fecal capsules.

MATERIAL AND METHODS

Setting, design, and study population. Our institution is a large teaching hospital with 1,550 beds. The clinical microbiology laboratory receives samples from patients hospitalized at our center and from all the outpatient institutions in our catchment area. Systematic testing for toxigenic *C. difficile* was performed on all diarrheic stool samples from patients aged >2 years.

Definitions. A CDI episode was defined as the presence of a positive result for toxigenic *C. difficile* testing and the presence of diarrhea (≥ 3 unformed stools in 24 hours) or colonoscopic findings demonstrating pseudomembranous colitis.

Severity of CDI was defined according to the guidelines of the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) [7].

An episode was considered a recurrence (R-CDI) if after recovery from a previous episode (at least 3 days without diarrhea and clinical improvement), symptoms returned and a stool sample separated from the former by between 15 and 60 days proved to be positive for toxigenic *C. difficile*. Episodes occurring more than 60 days after the previous one were not considered recurrences but new episodes.

Death was considered CDI-related when it was not attributable to other unrelated causes and occurred within 10 days of the CDI diagnosis and/or was due to well-known complications of CDI.

Primary resolution was defined as resolution of diarrhea without recurrence of CDI within 2 months after FMT; overall resolution was defined as resolution of diarrhea without recurrence of CDI within 2 months after a further FMT.

FMT procedure

Donor

A questionnaire based on the Food and Drug Administration (FDA) donor history questionnaire for blood and blood products was completed. Additional questionnaires were completed on gastrointestinal comorbidities (inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, constipation or chronic diarrhea, history of major gastrointestinal surgery, gastrointestinal cancer, or polyposis) and factors that affect or may affect the composition of the intestinal microbiota (metabolic syndromes, systemic autoimmune diseases, atopic diseases [asthma, eczema, eosinophilic alterations of the digestive tract], and chronic pain syndromes). Donors were also asked about the recent intake of potent allergens when the donation was for a known recipient.

If donors passed these questionnaires, they were screened for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis A, human T-lymphotropic virus (HTLV) I/II, hepatitis B, hepatitis C, and syphilis in serum. Donor feces was screened for ova and parasites, *Giardia* antigen, *C. difficile*, *Listeria*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* O157 H7, *Helicobacter pylori* antigen, *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, methicillin-resistant *S. aureus*, and extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant gram-negative microorganisms. Donors were reassessed for signs and symptoms of infectious diseases in the lapse between screening results and stool donation.

Stool processing for FMT

To be accepted for processing, stools had to be proper-

ly collected from suitable donors (preferably within <6 hours after evacuation, always within 24 hours of evacuation), not contaminated (with water, urine, or blood), and complete (acceptable minimum, 50 grams).

A fecal suspension was generated in saline without preservatives, using a commercial blender during the study period (2014–August 2016); a Stomacher 4000 was used to homogenize samples from September 2016 onward. The fecal suspension was filtered, centrifuged, and resuspended in concentrated form in sterile saline with 12.5% glycerol as cryoprotectant for frozen forms.

For the capsule formulation, the fecal suspension was further centrifuged to increase the concentration. The bacterial pellet was then resuspended with saline and 12.5% glycerol. The resulting suspension was double-encapsulated in hypromellose capsules (sizes 0/00, Capsugel, Cambridge, MA, USA) and stored at -80°C .

Recipient

Antibiotic treatment was discontinued at least 48 hours before the FMT procedure. On the day before the procedure, all patients received a light dinner and those receiving FMT via nasojunal also received omeprazole 40 mg. After a 12-hour fast, the donor's intestine was prepared with Bohm evacuating solution (4L Macrogol 4000). On the morning of the procedure in the case of nasojunal delivery, an x-ray was performed to verify that the probe was correctly inserted and a further 40 mg of omeprazole was administered. A routine blood analysis was also performed on all cases the morning before the procedure.

After the procedure, a 4–6 hour fast was recommended. From 2017, blood cultures and blood analysis were performed systematically on the first and second day after the FMT procedure. Follow-up has been continuous since then.

Clinical data. The demographic data collected included age, sex, and ethnicity. Clinical data regarding the underlying condition were recorded using the McCabe and Jackson score for prognosis of underlying diseases; comorbidity was graded according to the Charlson index [14, 15]. As a referral center, some of the patients included in this case series received medical care and treatment at other medical facilities prior to receiving FMT at our institution. We made every effort to obtain the medical records and previous treatment courses.

The clinical data recorded for the CDI episodes were severity of the CDI episode, and antibiotic treatment for the CDI episode. Outcomes such as treatment failure, recurrence, mortality, CDI-related mortality, FMT, and FMT procedure-related mortality were also recorded.

Microbiome analysis. Selected samples from donors and recipients underwent microbiome analysis. Total DNA was extracted from fecal samples using the QIAamp DNA Stool mini kit (QIAGEN; Hilden, Germany) according to the manufacturer's protocol and including a homogenization step. The sample was homogenized in FastPrep-24 (MPBio, California, USA) with Lysing Matrix E tubes (MPBio, California, USA) twice at 6.5 m/s for 45 seconds. The hypervariable V4 region of the 16s rRNA gene was amplified by PCR with 515–806 primers tailed with sequences to incorporate Illumina flow cell adapters and indexing barcodes.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with *Clostridium difficile* infection treated with fecal microbiota transfer.

Patient number	Age	Sex	Referred patient	Underlying conditions categories	McCabe Jackson	Charlson Comorbidity Index	Number of R-CDI episodes
1	84	F	NO	Malignancy, cardiovascular, liver	2	6	7
2	82	M	NO	Malignancy, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, hematologic, rheumatologic, nephro-urologic	3	7	3
3	93	F	NO	Cardiovascular, endocrine, nephro-urologic	3	2	4
4	58	F	YES	Cardiovascular, gastrointestinal, liver	3	2	3
5	75	M	NO	Malignancy, nephro-urologic	3	1	4
6	24	M	NO	Gastrointestinal	3	1	3
7	60	F	NO	Malignancy, liver	2	5	2
8	72	F	NO	Malignancy, liver, endocrine	2	5	4
9	70	F	YES	Solid organ transplant, endocrine	3	3	2
10	62	F	YES	Malignancy	3	6	3
11	89	F	NO	Endocrine, metabolic	3	1	2
12	90	F	NO	Malignancy, respiratory, endocrine, nephro-urologic	3	4	3
13	93	F	YES	Rheumatologic	3	0	2

R-CDI. Recurrent *Clostridium difficile* infection; F. female; M. male.

Table 2 Patients' antibiotic treatments for recurrent *Clostridium difficile* infection episodes previous to fecal microbiota transfer.

Patient number	1st R-CDI treatment	2nd R-CDI treatment	3rd R-CDI treatment	4th R-CDI treatment	5th R-CDI treatment	6th R-CDI treatment	7th R-CDI treatment
1	Vancomycin	Vancomycin taper	Vancomycin taper	Fidaxomicin	Vancomycin taper	Metronidazole	Vancomycin taper
2	Vancomycin taper	Fidaxomicin	Vancomycin				
3	Vancomycin taper	Vancomycin taper	Fidaxomicin	Vancomycin			
4	Metronidazole	Vancomycin	Fidaxomicin, vancomycin taper				
5	Vancomycin, vancomycin taper	Combined metronidazole and Vancomycin, Vancomycin taper	Fidaxomicin	Fidaxomicin, Tapered vancomycin			
6	Vancomycin taper	Metronidazole, vancomycin taper	Fidaxomicin				
7	Fidaxomicin	Vancomycin taper					
8	Vancomycin taper	Fidaxomicin	Vancomycin taper	Vancomycin taper			
9	Vancomycin taper	Fidaxomicin					
10	Vancomycin	Fidaxomicin	Metronidazole				
11	Fidaxomicin	Vancomycin taper					
12	Vancomycin	Fidaxomicin	Vancomycin taper				
13	Fidaxomicin	Vancomycin taper					

R-CDI. Recurrent *Clostridium difficile* infection. Metronidazole: Metronidazole 500mg/8 hours 10 days; Vancomycin: Vancomycin 125mg/6 hours 10 days; Vancomycin taper: Vancomycin in tapered regimen for a minimum of 6-8 weeks; Fidaxomicin: Fidaxomicin 200mg/12 hours 10 days

Primer dimers and low-molecular-weight products were removed using Agencourt Ampure Beads (Beckman Coulter, California, USA), and samples were quantified and quality checked for amplicon size using the Agilent TapeStation (Agilent; California, USA). Amplicons were equimolar pooled and sequenced (2 × 250) on a Miseq platform (Illumina; California, USA) according to standard protocols. Mothur's bioinformatic pipeline was followed for data analysis.

Data analysis. Data were analyzed using PASW Statistics for Windows, Version 18.0 (SPSS Inc, Illinois, USA). Qualitative variables appear with their frequency distribution. Quantitative variables are expressed as the median and interquartile range (IQR). Groups were compared using the Fisher exact test for categorical variables and the Mann-Whitney or *t* test for continuous variables. A *p* value <0.05 was considered significant.

Ethical Issues. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (number MICRO.HGUGM.2016-029). Informed consent for FMT was obtained from all patients as well as from donors. Since FMT policy and legislation differ from country to country, we consulted the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), which is the national authority for regulating pharmaceutical products. The AEMPS noted that FMT does not fall under the category of pharmaceutical products. The Spanish National Transplant Organization (ONT) was

also consulted, and did not consider the procedure a tissue or organ transplant.

RESULTS

During the study period, the microbiology laboratory identified 1,447 patients with a CDI episode, which was recurrent in 236 (16.3%). Further recurrences were detected, as follows: 65 patients had 2 R-CDI episodes, 13 had 3 R-CDI episodes, 4 had 4 R-CDI episodes, 2 had 5 R-CDI episodes, and 1 had 6 R-CDI episodes. FMT for patients with R-CDI was performed in 13 cases: 9 from our center and 4 who were referred to us from other centers. Our FMT program was initially designed for patients with 3 or more R-CDI episodes until March of 2017, when we decided to include patients with 2 R-CDI episodes.

The demographic and clinical characteristics of the CDI patients who underwent FMT are shown in table 1. Most patients were female (76.9%), and the median age was 75.0 years. The most frequent underlying disease was malignancy (53.8%), followed by endocrine disease (38.5%). The median Charlson score was 3.0 (IQR 1.0-5.5).

The median number of CDI previous recurrences was 3.0 (IQR 2.0-4.0). In patients that were not transferred from other centers, most of the initial CDI episodes were considered mild to moderate (66.7%), 22.2% were considered severe, and

Table 3 Fecal microbiota procedure and patients' outcome

Patient number	Number of FMT	Administration	Fresh or frozen	Quantity	FMT- related complications	Primary outcome resolution	Secondary outcome (overall resolution)
1	1	Nasojejunal	Fresh	200ml	NA*	NA*	NA*
2	1	Nasojejunal	Fresh	200ml	NO	YES	YES
3	1	Nasojejunal	Frozen	200ml	NO	YES	YES
4	1	Nasojejunal	Frozen	120ml	NO	YES	YES
5	1	Nasojejunal	Frozen	-	NO	YES	YES
6	1	Nasojejunal	Frozen	-	NO	NO	NO**
7	1	Colonoscopy	Frozen	300ml	YES (<i>E. coli</i> bacteremia)	YES	YES
8	1	Colonoscopy	Frozen	200ml	NO	YES	YES
9	1	Oral capsules	Frozen	15 capsules/day; 2 days	NO	YES	YES
10	1	Oral capsules	Frozen	15 capsules/day; 2 days	NO	YES	YES
11	1	Oral capsules	Frozen	15 capsules/day; 2 days	NO	YES	YES
12	2	Oral capsules	Frozen	15 capsules/day; 2 days	NO	NO	YES
13	1	Oral capsules	Frozen	15 capsules/day; 2 days	NO	YES	YES

NA*: Not applicable, the patient died of causes not related to FMT within a week of FMT, and outcome could not be assessed. NO**: The patient did not receive any additional transplants.

11.1% severe complicated. Three cases were due to *C. difficile* ribotype 027. We found no significant differences with respect to primary resolution rates ($p=0.464$) or overall resolution rates ($p=1.000$) between episodes caused by *C. difficile* ribotype 027 and non-027 ribotypes.

As for previous treatments for CDI, the initial episodes were treated with metronidazole (53.8%), 2 were treated with a combination of metronidazole and vancomycin, 3 were treated with vancomycin taper, and 1 with vancomycin alone. The most frequent treatments for R-CDI were vancomycin taper and fidaxomicin. Antibiotic treatments for R-CDI episodes are summarized in table 2.

Donors were family members in 30.8% of cases and unrelated healthy donors from our stool bank in 69.2%. Two procedures (15.4%) were performed with fresh donations, and 84.6% were performed from frozen preparations. Data regarding the FMT specifications are shown in table 3. Six FMT were performed via nasojejunal tube, 5 were performed via oral capsules, and 2 were performed via colonoscopy.

At the time of writing, the chart analysis revealed the median follow-up time to be 6 months (IQR 6–17 months). One of the patients died of causes not related to FMT within a week of treatment and was therefore not included in the analysis of FMT outcome since it was not possible to assess the outcome. The primary resolution rate was 83.3% (10/12). The 2 patients who were considered to have R-CDI or in whom R-CDI could not be ruled out developed diarrhea within 2 months after FMT. One had a toxigenic *C. difficile*-positive stool sample in the context of an underlying inflammatory bowel disease and was treated with vancomycin taper. In the other patient,

vancomycin was initiated prior to obtaining a fecal sample for testing, an additional FMT was performed and no further recurrences were observed, yielding an overall resolution rate of 91.7%. FMT-related complications occurred in only 1 patient. In this patient, there were no complications in the following 48 hours after the fecal transplant. However, at 72 hours post-transplant, the patient presented with generalized abdominal pain and subsequently a febrile peak of 38°C, blood cultures were extracted, which were positive for *E. coli*. The patient was successfully treated and was discharged on the day +10 post-transplant.

Figure 2 shows the results of the microbiome analysis that was performed in the donor stool and in the recipient's stool (patient #12) soon after FMT (day +1), as well as in a stool sample after the patient developed diarrhea (day +19). As can be seen, patient #12 did not seem to have engrafted the donation, and the microbiota pattern was altered within the episode of R-CDI diarrhea, with an increase in the amount of *Proteobacteria* and a decrease in *Bacteroidetes*.

DISCUSSION

We report our experience and results for 13 FMT-treated patients with significant comorbidities, 5 of whom were treated with a capsule formulation. Of the 13 patients with R-CDI, FMT was successful in 12 (91.7%). These results are similar to those found in the literature, with most studies reporting overall cure rates above 90% [16].

Most of the cases in the present study were performed with frozen material. Selecting frozen FMT is now a reasonable



Figure 1 Oral capsules for fecal transplant

option owing to its convenience and data showing that this approach is as effective as fresh FMT. A recent meta-analysis showed that frozen FMT was as effective as fresh FMT, both for primary resolution and overall effective rate (95%) [17].

The few studies that describe FMT in the form of capsules [11,18,19] report an overall resolution rates above 90%. In our series, we observed a primary resolution rate of 80% and an overall resolution rate of 100% with frozen capsules. A very recent study by Kao et al. compared capsules with colonoscopic delivery, although no significant differences were observed between the groups, with a 96.2% resolution rate in both the capsule group (51/53) and the colonoscopy group (50/52). The FMT capsule delivery group had a better rating in terms of the pleasantness of the FMT procedure compared to colonoscopic delivery [12].

Few data have been reported on FMT in patients with significant comorbidities, as is the case with immunocompromised patients, and data on FMT performed on cirrhotic patients are even scarcer [20,21]. Cirrhotic patients have been excluded from many studies owing to the suspected risk of infectious complications. Published data from case series to date suggest that FMT is safe and effective, even for immunocompromised patients [20,22]. In our series, we included patients with significant underlying hematological diseases and cirrhotic patients. The outcome was generally favorable.

Although less is known about the application of FMT for the treatment of severe or complicated CDI, there is evidence supporting the use of FMT in these cases [23]. Lagier et al. [24] reported an outbreak of CDI due to ribotype 027 in Marseille

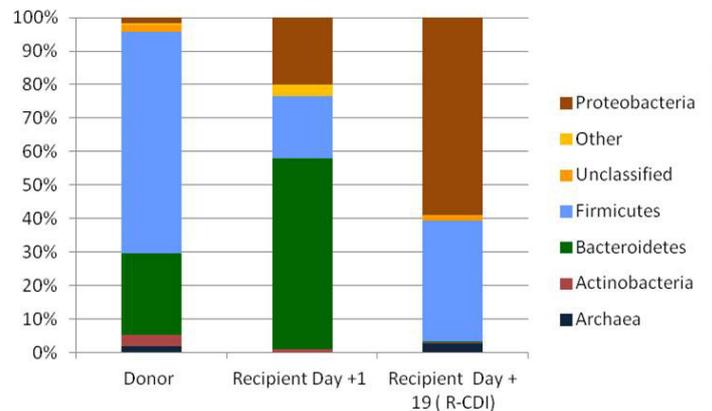


Figure 2 Microbiome analysis for patient #12 and its donor

that had been treated with early fecal transplantation. The authors observed that it was associated with a significantly reduced mortality rate [24]. In our series, we found no significant differences in outcome between episodes caused by ribotype 027 strains and ribotype non-027 strains with respect to the outcome of FMT, however we had a very limited number of cases due to ribotype 027.

Bacterial diversity among patients with recurrent CDI is noticeably lower than that of healthy subjects [25], with higher relative amounts of *Proteobacteria* and *Firmicutes* phyla, and lower relative abundance of *Bacteroidetes* [26]. Increased abundance of *Gammaproteobacteria* has been associated with more recurrences [26-28]. We observed a similar situation in the patient who had R-CDI after 1 fecal transplant. The data from the microbiome analysis revealed that the recipient did not seem to have engrafted the donation and that the microbiota pattern was altered within the R-CDI diarrhea episode, with an increase in *Proteobacteria* to the detriment of *Bacteroidetes*.

Our study is limited by the fact that it is a single-center study with a limited number of patients. However, to the best of our knowledge, it is the first such report addressing the capsule FMT formulation in Spain.

In conclusion, in our cohort, FMT appeared to be a safe and effective treatment for R-CDI in patients with significant comorbidities. Delivery of FMT in capsules was as safe and effective as other FMT delivery methods and was well tolerated by patients. In our experience, it seems reasonable to include the FMT capsule formulation in the general hospital routine. Moreover, future directions for FMT should encompass the use of lyophilized FMT capsules that can be administered orally in an even more convenient therapeutic regimen.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Thomas O'Boyle for his help in the preparation

of the manuscript, Raquel Navarro Rodríguez and Roberto Alonso for assisting in laboratory procedures, Viviana de Egea for clinical assistance, and Nuria Lozano for the bioinformatics analysis.

Some of the results of this study were previously presented in poster form at the "28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" (21st-24th April, 2018; Madrid, Spain).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

FUNDING

This study was financed by Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Research Project number PI13/00687 and PI16/00490, and by the European Regional Development Fund (FEDER) "A way of making Europe".

REFERENCES

- Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 2: S88-92. doi:10.1093/cid/cis335.
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: A systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012; 81: 1-14. doi:10.1016/j.jhin.2012.02.004.
- Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. [cost of *clostridium difficile* associated diarrhea in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2013; 87: 25-33. doi:10.4321/s1135-57272013000100004.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 137-140. doi:10.1086/502023.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 2: 1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017; 376: 305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 431-455. doi:10.1086/651706.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037.
- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1515-1522. doi:10.1093/cid/ciu135.
- Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: A systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust*. 2017; 207: 166-172.
- Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabbage AJ, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 940-947. doi:10.1038/ajg.2017.6.
- Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 1985-1993. doi:10.1001/jama.2017.17077.
- Lopez-Sanroman A, Rodriguez de Santiago E, Cobo Reinoso J, Del Campo Moreno R, Foruny Olcina JR, Garcia Fernandez S, et al. Results of the implementation of a multidisciplinary programme of faecal microbiota transplantation by colonoscopy for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40: 605-614. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.03.004.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-383.
- McCabe WR, Jackson, G.G. Gram-negative bacteremia: I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962; 110: 847-855. doi:10.1001/archinte.1962.03620240029006.
- Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, Morton AP, Harnke B, Gerich ME, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81: 756-764. doi:10.1097/ta.0000000000001195.
- Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *clostridium difficile* infection: A meta-analysis? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 88: 322-329. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007.
- Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014; 312: 1772-1778. doi:10.1001/jama.2014.13875.
- Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (fmt) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016; 14: 134. doi:10.1186/s12916-016-0680-9.
- Di Bella S, Gouliouris T, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation (fmt) for *Clostridium difficile* infection: Focus on immuno-

- compromised patients. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 230-237. doi:10.1016/j.jiac.2015.01.011.
- 21 Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 1044-1049. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- 22 Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014; 14: 477-480. doi:10.1111/ajt.12577.
- 23 van Beurden YH, Nieuwdorp M, van de Berg P, Mulder CJJ, Goorhuis A. Current challenges in the treatment of severe *clostridium difficile* infection: Early treatment potential of fecal microbiota transplantation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10: 373-381. doi:10.1177/1756283x17690480.
- 24 Lagier JC, Delord M, Million M, Parola P, Stein A, Brouqui P, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: A preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 1597-1601. doi:10.1007/s10096-015-2394-x.
- 25 Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2884-2892. doi:10.1128/jcm.00845-13.
- 26 Schubert AM, Rogers MA, Ring C, Mogle J, Petrosino JP, Young VB, et al. Microbiome data distinguish patients with *Clostridium difficile* infection and non-*c. Difficile*-associated diarrhea from healthy controls. *MBio.* 2014; 5: e01021-01014. doi:10.1128/mBio.01021-14.
- 27 Allegretti JR, Kearney S, Li N, Bogart E, Bullock K, Gerber GK, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 1142-1153. doi:10.1111/apt.13616.
- 28 Khanna S, Montassier E, Schmidt B, Patel R, Knights D, Pardi DS, et al. Gut microbiome predictors of treatment response and recurrence in primary *clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 715-727. doi:10.1111/apt.13750.

Original

Jesús Ruiz¹
Miguel Salavert²
Paula Ramírez³
Marta Montero²
Iván Castro³
Eva González⁴
Eva Romá¹
José Luis Poveda¹

Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

³Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Article history

Received: 25 May 2018; Revision Requested: 11 June 2018; Revision Received: 17 July 2018; Accepted: 24 July 2018

RESUMEN

Introducción. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han demostrado ser herramientas eficaces para reducir el uso de antimicrobianos. El propósito del estudio es evaluar el efecto de la implantación de un PROA en un área clínica médica (ACM).

Material y métodos. Estudio prospectivo de intervención en un ACM de composición heterogénea. En Septiembre de 2014 se implantó un PROA basado en auditorías prospectivas. El consumo de antimicrobianos y la estancia media y mortalidad total, así como de las principales infecciones presentes en la unidad, fueron comparadas antes y tras dos años de implantación del programa.

Resultados. Se evaluaron 378 episodios infecciosos de 335 pacientes en 168 reuniones. El 92,3% de las sugerencias fueron aceptadas por el prescriptor. El consumo de antimicrobianos intervenidos se redujo de 31,3 a 17,6 DDD/100-estancias ($\beta = -0,40$, $P = 0,015$). El coste medio por ingreso se redujo de 161,4 € a 123,3 € (-23,6%). No se encontraron diferencias en la estancia media total ni en la mortalidad. Tampoco se observaron cambios en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* ni candidemias entre ambos periodos. No se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia ni en la mortalidad en las bacteremias totales, candidemias e infecciones urinarias causadas por bacterias multirresistentes.

Conclusiones. La implantación de un programa PROA en un ACM heterogénea reduce significativamente el uso de antimicrobianos en un horizonte temporal breve sin afectar negativamente en la evolución de los pacientes.

Palabras clave: programa de optimización; antimicrobianos; infección, resistencia bacteriana, gestión asistencial.

Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward

ABSTRACT

Introduction. Antimicrobial stewardship programmes (ASP) have proven to be effective tools for reducing the use of antimicrobials. The purpose of the study is to evaluate the effect of an ASP implantation in a medical Ward.

Material and methods. Prospective intervention study in a medical ward with a heterogeneous composition. In September 2014, an ASP based on prospective audits was implemented. Antimicrobial consumption and the length of stay and mortality in all patients admitted, as well as in the main infections present in the unit, were compared before and after two years of the ASP implementation.

Results. A total of 378 infectious episodes of 335 patients were evaluated in 168 meetings. The prescriber accepted 92.3% of the suggestions. The consumption of antimicrobials reviewed was reduced from 31.3 to 17.6 DDD / 100-stays ($\beta = -0.40$, $P = 0.015$). The average cost per income was reduced from € 161.4 to € 123.3 (-23.6%). No differences were found in total length of stay or mortality. There were no changes in the incidence of *Clostridium difficile* infection or candidemia between the two periods. There were no significant differences in length of stay or mortality in total bacteremia, candidemia, and urinary tract infections caused by multiresistant bacteria.

Conclusions. The implementation of an ASP in a heterogeneous medical ward significantly reduces the use of antimicrobials in a short time horizon without adversely affecting the evolution of the patients.

Key words: Antimicrobial stewardship; Antibiotics; Antibiotic resistance; Infection, Patient Care management

Correspondencia:

Jesús Ruiz.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Avenida Fernando Abril Martorell nº106. 46026. Valencia.

E-mail: jrjrms@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, hemos asistido a un incremento exponencial de resistencias a los antimicrobianos en todo el mundo [1-3]. La infección por bacterias multirresistentes (BMR) se ha convertido en un fenómeno frecuente en los pacientes hospitalizados, estando asociada a un mayor riesgo de mortalidad así como a un incremento significativo de los costes de tratamiento [4,5], siendo considerada a día de hoy por diferentes organismos internacionales como uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial [6-8].

La inadecuada utilización de antimicrobianos, incluyendo su inapropiada elección, dosificación o duración, se ha identificado como una de las principales causas asociadas a la selección y expansión de cepas multirresistentes [9-11]. Junto a ello, es conocido que entre el 20% y 50% de las prescripciones de antimicrobianos podrían ser innecesarias o inadecuadas [12-14]. Se hace necesario por tanto la implantación de estrategias destinadas a optimizar el uso e indicación de los antimicrobianos.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la implantación de programas de tipo "*antimicrobial stewardship*", más conocidos en nuestro entorno como Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) conduce a un mejor uso y, con frecuencia, a una reducción en el consumo de antimicrobianos [11,15]. No obstante, la experiencia descrita sobre el impacto de este tipo de intervenciones en relación a la evolución clínica de los pacientes aún es limitada, y puede estar condicionada por el tipo de enfermos sobre los que se aplican y los síndromes infecciosos específicos que prioritariamente son más prevalentes.

El propósito del presente trabajo es evaluar el impacto clínico y económico de la implantación de un programa PROA, centrado en la optimización de antimicrobianos de amplio espectro (antibacterianos y antifúngicos), en el marco de un Área Clínica Médica (ACM) de composición heterogénea basada en un modelo asistencial de gestión hospitalaria organizado en áreas o unidades funcionales de actividad transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional prospectivo desde Septiembre de 2014, fecha de implantación del PROA en el ACM, hasta Septiembre de 2016. El núcleo del equipo PROA lo constituyeron un infectólogo y un farmacéutico, con el apoyo del servicio de microbiología, de medicina preventiva y de los sistemas de información hospitalaria.

El programa se desarrolló en el ACM de un hospital terciario de 1,000 camas, constituida por los servicios de Medicina Interna, Unidad Médica de Corta Estancia y Unidad de Enfermedades Infecciosas. En las 35 camas de hospitalización de este área se produjeron una media de 296 ingresos mensuales durante los tres años anteriores a la implantación del programa. La implantación del programa se inició con su presentación a los facultativos del área, tras la aprobación y consenso

con la Dirección del Área, la supervisión por la Comisión de Infección Nosocomial y de Política de Antibióticos y el visto bueno de la Gerencia del hospital.

La selección de pacientes a revisar por los miembros del equipo, incluyendo una valoración inicial al ingreso y en las primeras 72 horas, así como tras 7 días de tratamiento, se realizó en base a la prescripción de los siguientes antimicrobianos: linezolid, carbapenémicos, colistina, tigeciclina, daptomicina, fidaxomicina o antifúngicos (polienos, candinas y azoles). La identificación de pacientes con dichos tratamientos se realizó a través del programa de prescripción electrónica Prisma®-Athos, mediante el farmacéutico del equipo PROA. Cada una de las prescripciones fue valorada inicialmente por el equipo PROA y comentada posteriormente cara a cara con el prescriptor, ofertando propuestas y/o alternativas que siguieran criterios de idoneidad, optimización, eficacia, adherencia a las guías, seguridad del paciente o coste-efectivas, como se han descrito en documentos de recomendaciones sobre PROA [16-18]. La evaluación inicial incluyó la adecuación del tratamiento empírico a las guías clínicas así como a la epidemiología local. El seguimiento a las 72h valoró principalmente la adecuación del tratamiento al resultado microbiológico obtenido, así como el ajuste de dosis del tratamiento y las posibles interacciones farmacológicas relevantes, mientras que a partir del séptimo día se evaluó la optimización de la duración del tratamiento dirigido y el posible desarrollo de toxicidad. Diariamente, se realizó una reunión con el microbiólogo del equipo, quien aportó datos provisionales y definitivos de las muestras microbiológicas remitidas.

Para monitorizar el funcionamiento del programa se diseñaron indicadores de consumo de antimicrobianos, de eficacia y seguridad, de actividad del programa y aislamientos de especies multirresistentes. Los indicadores fueron analizados trimestralmente y los resultados presentados periódicamente a los facultativos y dirección del área.

Para evaluar el impacto del PROA sobre la utilización de antimicrobianos en el ACM, se comparó el consumo en Dosis Diarias Definidas (DDD) por 100 estancias así como el gasto en los antimicrobianos revisados durante el periodo previo a la intervención (Septiembre 2013 - Octubre 2014) y el periodo de intervención (Septiembre 2014-Octubre 2016). El cálculo en DDD se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud [19]. Para el cálculo del gasto en antimicrobianos, se utilizó el coste de los medicamentos en Precio de Venta de Laboratorio (PVL) al inicio de la intervención (Septiembre 2013) [20].

El impacto del programa en la respuesta clínica de los pacientes se evaluó mediante la comparación de la estancia media de los pacientes del área y la mortalidad en la unidad durante el año previo a la intervención y el último año de intervención. Por otro lado, se comparó la duración media de estancia y mortalidad de pacientes con candidemia y bacteriemias e infecciones urinarias causadas por patógenos multirresistentes en el año previo a la intervención y durante la intervención. De acuerdo al consenso de expertos [21],

Tabla 1		Características de los pacientes atendidos por el programa PROA	
		Episodios (n=378)	
Edad (Media; SD)		72,2	(17,7)
Hombres (%)		210	(55,5%)
Comorbilidades			
Inmunodepresión		56	(14,8)
VIH		25	(6,6)
EPOC		69	(18,2)
Insuficiencia renal crónica		60	(15,9)
Diabetes		99	(26,1)
Motivo de ingreso			
Infección Urinaria		59	(15,6)
Infección respiratoria		54	(23,0)
Celulitis		50	(13,2)
Estancia media (SD)		7,89	(2,91)
Mortalidad (%)		35	(9,3)

las siguientes especies fueron considerados como patógenos multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas y las bacterias no fermentadoras multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por otro lado, se evaluó el impacto del programa sobre la incidencia de candidemias e infección por *Clostridium difficile* en las unidades con intervención.

En aquellos pacientes en los que se realizó intervención, se evaluó si presentaron durante su estancia hospitalaria empeoramiento clínico que obligó a restablecer o modificar el tratamiento antimicrobiano recomendado por el equipo PROA.

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Stata v.13.0. La comparación de las variables entre el grupo pre y post intervención se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas (Fischer, t de Student) o no paramétricas (χ², U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra. Se utilizó un modelo de regresión lineal para analizar cambios en la tendencia de consumo de antimicrobianos (pendiente) tras la implantación del programa PROA. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital.

RESULTADOS

Tras un año de implantación, 378 episodios infecciosos de 335 pacientes fueron evaluados en 168 reuniones. Las características principales de los pacientes valorados por el equipo PROA e incluidos en el estudio se encuentran reflejadas en la tabla 1.

Un total de 285 sugerencias de modificaciones de tratamiento fueron consensuadas con los prescriptores que incluyeron sustitución del antimicrobiano (34,7%), suspensión del mismo (33,7%), paso del tratamiento a vía oral (12,3%), ajuste de dosis (10,9%), añadir un nuevo antimicrobiano (5,6%) y monitorización farmacocinética (2,8%). La mayor parte de las intervenciones (198; 69,4%) fueron realizadas en las primeras 72h de inicio del tratamiento.

Los procesos infecciosos con un mayor número de intervenciones incluyeron infecciones urinarias (25,2%), infección respiratoria (23,4%) e infecciones de piel y tejidos blandos (15,9%). El 92,3% de las recomendaciones sugeridas fueron aceptadas por los prescriptores en la evaluación del grado de aceptación. Los grupos farmacológicos con mayor número de modificaciones de tratamiento consensuadas fueron los carbapenémicos (137, 52,1%), seguidos de linezolid (55, 20,9%) y de los antifúngicos (27; 10,3%)

El consumo del grupo de antimicrobianos revisados durante el periodo de estudio se redujo de 31,3 a 17,6 DDD/100-estancias respecto al mismo periodo del año anterior, obser-

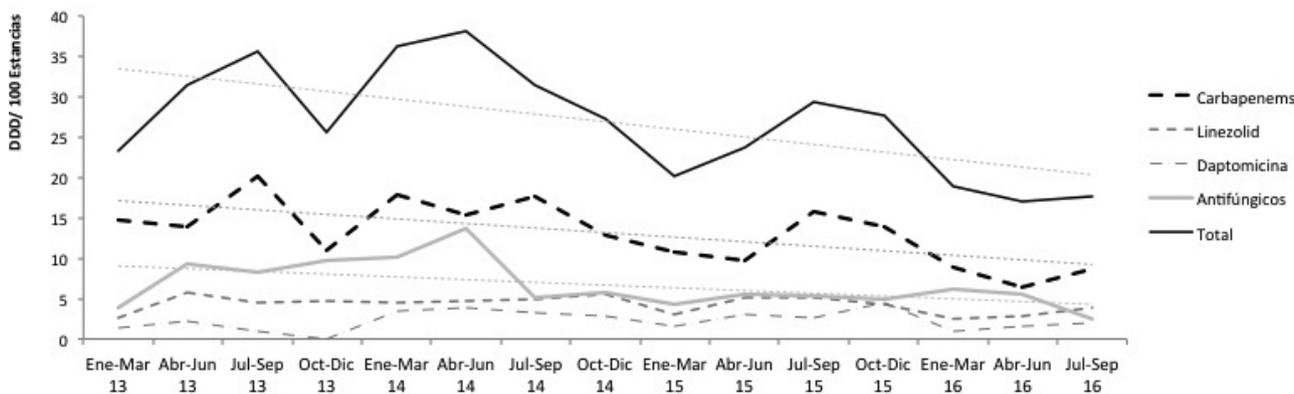


Figura 1 Evolución del consumo de los principales fármacos evaluados por el programa PROA

Tabla 2 Comparación en consumo de antimicrobianos (DDD/100 Estancias) en el periodo previo y posterior a la intervención.

	Total		Unidad Corta Estancia		Unidad Enfermedades Infecciosas		Medicina Interna	
	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016
Total	31,33	17,60	23,89	13,30	44,37	28,73	23,89	13,47
Carbapenémicos	17,73	8,57	13,16	7,98	18,61	12,58	14,41	7,58
Ertapenem	25,90%	52,90%	32,60%	63,40%	17,82%	45,81%	23,21%	55,80%
Linezolid	4,91	3,77	3,96	2,01	6,42	4,07	3,86	3,16
Linezolid oral	17,70%	30,73%	15,51%	33,22%	22,13%	27,64%	15,46%	35,75%
Daptomicina	3,23	1,93	1,97	0,57	6,14	4,09	2,87	1,02
Colistina	0,04	0,05	0,00	0,02	0,08	0,15	0,00	0,03
Tigeciclina	0,40	0,77	1,13	0,72	1,72	1,27	0,26	0,27
Fidaxomicina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Azoles	3,55	2,01	3,67	2,00	5,43	4,57	2,45	1,27
Candinas	0,01	0,47	0,00	0,00	0,10	2,00	0,04	0,14
Anfotericina B	1,46	0,00	0,00	0,00	5,87	0,00	0,00	0,00

vando una tendencia descendente significativa a lo largo del periodo de implantación ($\beta=-0,40$, $P=0.015$) (figura 1). Comparando el trimestre previo a la intervención con el mismo trimestre al finalizar el periodo de intervención (tabla 2), se observó una reducción significativa del consumo de carbapenémicos (-51,3%), linezolid (-23,2%), antifúngicos (-43,3%) y daptomicina (-40,2%). En el caso de los carbapenémicos, se observó un incremento significativo en el uso de ertapenem frente a carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (meropenem, imipenem) (25,9% vs 52,9%; $p<0,001$). En cuanto a linezolid, se encontró un incremento significativo en el uso de la vía oral respecto a la vía IV. (17,7% vs 30,7%; Intervención: $p=0,006$). El coste medio por ingreso en antimicrobianos se redujo entre ambos periodos de 161,4 € a 123,3 € (-23,6%).

Tras el periodo de observación, se percibió una reducción significativa en la duración de la estancia media \pm desviación estándar en el área [(8,77 \pm 3,21) vs. (8,26 \pm 2,44); $p=0,005$]. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de reingresos a las 72 horas de ingreso (1,78% vs. 1,72%; $p=0,952$) ni en la mortalidad (13,5% vs. 12,7%; $p=0,308$). Tampoco se observaron cambios en la incidencia de infección por *C. difficile* entre ambos periodos (1,20 vs. 1,33/1000 ingresos; $p=0,875$) ni en la tasa de candidemias (2,05 vs. 2,13/1000 ingresos; $p=0,922$).

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de infección por BMR entre ambos periodos (1,75 vs. 1,69/1000 ingresos; $p=0,953$). El análisis pre y post intervención no encontró diferencias significativas en la duración de la estancia ni en la mortalidad de las bacteremias totales e infecciones urinarias causadas por BMR entre el periodo previo y posterior a la intervención (tabla 3). En los pacientes con candidemia, se

observó una tendencia a la reducción de la estancia media en la unidad (26,5 vs. 14,0 días), a pesar de no alcanzar significación estadística.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, la implantación de un programa PROA en un área clínica médica de gestión con composición heterogénea consigue reducir el consumo de antimicrobianos sin afectar la estancia media ni la mortalidad en los pacientes ingresados con procesos infecciosos.

La resistencia a los antimicrobianos es considerada a día de hoy uno de los grandes problemas de salud pública. El reducido número de nuevas alternativas terapéuticas unido al incremento exponencial de resistencias tanto en el medio hospitalario como ambulatorio ha creado una situación de alarma en los sistemas sanitarios de todo el mundo [7,8,22,23].

Junto a otras estrategias, la reducción del uso inapropiado de antimicrobianos se ha postulado como una de las bases para minimizar la selección y expansión de cepas multirresistentes [24-26]. Es por ello que, durante los últimos años, se han publicado múltiples experiencias sobre el efecto de programas sobre la optimización del uso, el empleo racional y la reducción del consumo de antimicrobianos en los hospitales [12,15,27]. No obstante, la experiencia descrita sobre el efecto de estos programas en el curso clínico de los distintos tipos de pacientes (con neoplasias, inmunodeprimidos, ancianos, población pediátrica, críticos, etc.) aún es limitada.

En una reciente revisión, Schuts et al [28] concluyeron que la implantación de estrategias para optimizar el uso de

Tabla 3 Variación en la estancia media y mortalidad de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, *Candida spp.* y *Clostridium difficile*.

	Pre-Intervención	Post-intervención	p
	Septiembre 2013 - Agosto 2014	Septiembre 2014 - Agosto 2016	
Bacteremia por BMR ^a	n=4	n=11	
Estancia (Media; RIQ)	6,5 (5,5-15,5)	10,0 (8,5-12,5)	0,265
Mortalidad (%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	0,770
Infección urinaria por BMR ^a	n=25	n=111	
Estancia (Media; RIQ)	10,72 (2,76)	10,77 (1,39)	0,928
Mortalidad (%)	2 (8,0%)	7 (6,31%)	0,760
Candidemia	n=6	n=17	
Estancia (Media; RIQ)	26,5 (14,0-34,5)	14,0 (8,0-22,0)	0,193
Mortalidad (%)	2 (33,3%)	4 (23,5%)	0,638
Infección por <i>C. difficile</i>	n=5	n=9	
Estancia (Media; RIQ)	12,3 (2,1)	12,1 (1,4)	0,978
Mortalidad (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	No aplicable

^aBMR: Bacteria multirresistente.

antimicrobianos consigue reducir la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad. Los resultados de nuestro estudio han mostrado una reducción en la estancia media total en el área tras la implantación del PROA. No obstante, este hallazgo es difícilmente atribuible al programa, dado que el número de pacientes evaluados durante el periodo de intervención ha sido reducido en comparación con el total de pacientes atendidos en esta unidad, incluyendo patologías no infecciosas y con tratamientos antibióticos no incluidos entre los revisados. Por ello, con el objetivo de valorar el impacto clínico de nuestro programa, hemos analizado su efecto sobre la evolución de tres de las infecciones más frecuentes causadas por BMR en los principales grupos de pacientes de las unidades que integran el ACM. No obstante, el reducido número de pacientes que presentaron tanto candidemias como bacteriemias por cepas multirresistentes nos ha impedido analizar adecuadamente el impacto clínico del programa sobre la evolución clínica de las infecciones causadas por estos patógenos con mecanismos de resistencia múltiples. A pesar de ello, hemos observado, una tendencia a la reducción de la estancia media en pacientes con candidemia. Una rápida y adecuada selección del antifúngico, junto a medidas de control del foco, constituyen las claves en el manejo de las infecciones causadas por *Candida spp* [29]. Es por ello que en este grupo de pacientes, las recomendaciones sobre optimización del tratamiento y manejo del foco infeccioso dadas por un equipo PROA guiado por un infectólogo clínico experto, pueden optimizar el tratamiento antimicrobiano y la aplicación de paquetes de medidas seleccionadas cuyos objetivos son la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes [30].

Las unidades de corta estancia, medicina interna y en-

fermedades infecciosas son áreas con un incremento relevante en el patrón de resistencias a antimicrobianos, ya que incluyen pacientes complejos, con varias comorbilidades sumatorias, proveniencia de centros sociosanitarios, con múltiples ingresos, habituales complicaciones infecciosas tanto comunitarias como relacionadas con la asistencia sanitaria y, por ello, la necesidad de utilización frecuente de antimicrobianos. Por otro lado, es cada vez más frecuente detectar cepas multirresistentes en pacientes provenientes de esos centros sociosanitarios u hospitales de pacientes crónicos con larga estancia [31-33], que habitualmente ingresan en estas unidades. Esta situación complica el manejo de infecciones frecuentes en este grupo de población, tales como infecciones urinarias, infecciones de piel y tejidos blandos

complicadas o infecciones respiratorias, dificultando en gran medida el tratamiento ambulatorio. Optimizar al máximo el uso de antimicrobianos en este grupo de pacientes es por tanto de gran importancia, requiriendo una actuación más allá del medio hospitalario.

Por otro lado, cabe destacar que en estas unidades el número de pacientes de edad avanzada es cada vez mayor. Los pacientes ancianos presentan particularidades en el uso de antimicrobianos que deben ser consideradas, especialmente en cuanto al metabolismo y eliminación se refiere, y lo que ello puede influir en la toxicidad y efectos secundarios. Se ha demostrado que este grupo de población presenta una alta incidencia de eventos adversos asociados al uso de estos fármacos [34,35]. La presencia de diversas comorbilidades y las interacciones farmacológicas derivadas de la habitual polimedición favorecen en gran medida a esta situación. Los miembros del equipo PROA deben de considerar todas estas particularidades a la hora de adecuar el tratamiento antimicrobiano en estos pacientes de mayor edad y ofrecer al prescriptor las sugerencias oportunas y necesarias, aunque en ocasiones solo sean recordatorios útiles que afiancen la seguridad del proceso de prescripción. Así mismo, nuestra actividad PROA incluyó un número importante de intervenciones en pacientes con infección por el VIH seguidos por la Unidad de Enfermedades Infecciosas. En este grupo de pacientes el uso de antimicrobianos tiene también cierta particularidad en cuanto a dosificación y posibles interacciones farmacológicas y toxicidad asociada a la terapia antirretroviral y/o antituberculosa que deben de ser consideradas [36].

En nuestro programa, la mayor parte de las intervenciones se realizaron en las primeras 72h del inicio del tratamiento. Esta valoración precoz permite una vez confirmada la sospecha

diagnóstica inicial pactar el plan de tratamiento antimicrobiano del paciente con el clínico responsable del mismo, incluyendo tanto la mejora de espectro o necesidad de combinación, como la posterior desescalada o ajuste a un antimicrobiano de menor espectro en base a los resultados microbiológicos y los biomarcadores de sepsis o infección, y a continuación intentar un rápido paso a la vía oral, considerada más segura y con un menor coste [37]. La valoración a las 72h del inicio de tratamiento ("intervención del 3º día") está considerada en diversas guías como uno de los elementos claves y de calidad para una adecuada optimización de la terapia antimicrobiana [16,17].

Entre los resultados de nuestro estudio, cabe destacar el incremento de la utilización de ertapenem sobre otros carbapenémicos con actividad anti-pseudomónica, debido principalmente a la existencia de procesos infecciosos con implicación de flora mixta aerobia y anaerobia, a la alta prevalencia de bacterias productoras de BLEE en infecciones asociadas a los cuidados sanitarios y a la necesidad de desescalada y de ahorro en el uso de imipenem y meropenem cuando no se necesita cobertura de *Pseudomonas* spp. Se ha demostrado que el uso de este fármaco no conduce a un incremento de resistencias sobre el resto de carbapenémicos en *Pseudomonas* spp [38]. Esta situación podría limitar en parte la selección de cepas de *Pseudomonas* multirresistentes, uno de los principales agentes causales de infecciones nosocomiales en nuestro entorno [39]. Por otro lado, dado el incremento en el número de pacientes que completan su tratamiento en unidades de hospitalización a domicilio, el empleo de una única dosis diaria de ertapenem puede facilitar en gran medida el manejo de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE, en las que no se dispone de ninguna alternativa posible por vía oral, dado que más del 50% de las mismas asocian fenómeno de co-resistencia a las fluoroquinolonas y otros antibióticos de uso oral (cefalosporinas, cotrimoxazol, fosfomicina).

Como principales limitaciones de nuestro estudio se encuentran el circunscribir la optimización de antimicrobianos únicamente a aquellos considerados para su uso en especies multirresistentes y no al total de antimicrobianos. Se ha demostrado que fármacos como quinolonas o cefalosporinas son también frecuentes generadores de resistencias [40,41], por lo que su uso debe de ser controlado y otros PROA sí los incluyen entre su seguimiento y sus actuaciones de vigilancia y asesoramiento. Por otro lado, dada la complejidad para realizar un adecuado diagnóstico, u obtener un alto porcentaje de confirmación microbiológica, no hemos incluido el impacto clínico del programa sobre otro tipo de infecciones frecuentemente comentadas en las reuniones PROA, como neumonía o infecciones de piel y tejidos blandos (especialmente celulitis, fascitis y pie diabético infectado). Tampoco se ha podido evaluar las sugerencias del equipo PROA en cuanto a mejora de los procedimientos diagnósticos del síndrome infeccioso mediante pruebas de imagen o de diagnóstico microbiológico, así como de estudios de vigilancia epidemiológica mediante la toma de frotis para determinar el estado de colonización por BMR, dado que no estaban incluidos en el diseño del estudio u objetivos primarios del programa. Por último, dado que la gran

mayoría de las infecciones atendidas en estas unidades provienen del medio extra-hospitalario, no hemos podido comprobar el impacto de este programa sobre la aparición de especies multirresistentes. A pesar de que se ha demostrado que la implantación de programas PROA consigue limitar la aparición de BMR en medio hospitalario [12], son necesarios estudios que evalúen su impacto sobre la resistencias en el medio extra-hospitalario.

Como conclusión, la implantación de un programa PROA en un ACM de composición asistencial heterogénea puede adecuar, racionalizar y reducir significativamente el uso de antimicrobianos en un horizonte temporal breve, sin afectar negativamente en la evolución y morbimortalidad de estos enfermos.

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

- Centers for Disease Control and Prevention. Get smart: fast facts about antibiotic resistance. 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/fast-facts.html>.
- Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64 (Suppl. 1):i29–36. DOI: 10.1093/jac/dkp255.
- Antimicrobial Resistance Empirical and Statistical Evidence-Base. *Public Health England.* 2016. Disponible en: <https://socialwelfare.bl.uk/subject-areas/services-activity/health-services/>.
- Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11:321–31. DOI: 10.1586/eri.13.4.
- Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 20:428–32. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.428.
- The bacterial challenge: time to react. ECDC/EMA Technical report. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
- World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva (Switzerland): WHO. 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf
- The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Washington (DC): The White House. 2015. Dispo-

- nible en: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
9. De Angelis G, Restuccia G, Cauda R, Tacconelli E. How could we reduce antibiotic use in critically ill patients? *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11:376–83. DOI: 10.2174/187152611796504791.
 10. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:514–7. DOI: 10.3201/eid1003.030252.
 11. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352:i939. DOI: 10.1136/bmj.i939.
 12. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
 13. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:167–75. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70027-X.
 14. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014; 18:480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6.
 15. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:1209–28. DOI: 10.1086/678057.
 16. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFY y SEMPSPH. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012; 30:22.e1–22.e23. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
 17. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48:239–46. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.015.
 18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159–77. DOI: 10.1086/510393.
 19. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Web site. Disponible en: <http://www.whocc.no>.
 20. Base de datos de medicamentos. Consejo general de Colegios Oficiales de farmacéuticos [Fecha consulta: Agosto 2013]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
 21. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. 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. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 22. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, Gyssens I, Theuretzbacher U, Cars O, et al. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 49:98–101. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.029.
 23. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013; 495(7440):141. DOI:10.1038/495141a.
 24. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
 25. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2012. Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
 26. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos. 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>.
 27. 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; 62:1009–17. DOI: 10.1093/cid/civ1199.
 28. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:847–56. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
 29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015; civ933. DOI: 10.1093/cid/civ933.
 30. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence*. 2016; 2:1–15. DOI: 10.1080/21505594.2016.1226721.
 31. Katz MJ, Roghmann M-C. Healthcare-associated infections in the elderly: what's new. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29:388–93. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000283.
 32. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:2957–63. DOI: 10.1093/jac/dkw216.
 33. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:785–814. DOI: 10.1086/592416.
 34. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755–65. DOI: 10.7326/0003-4819-147-11-200712040-00006.
 35. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW. Anti-

- microbial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:537–45. DOI: 10.1086/501798.
36. Dooley KE, Flexner C, Andrade AS. Drug interactions involving combination antiretroviral therapy and other anti-infective agents: repercussions for resource-limited countries. *J Infect Dis.* 2008; 198:948–61. DOI: 10.1086/591459.
 37. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5:83–7. DOI: 10.4103/0976-500X.130042.
 38. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima ALL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39:11–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.018.
 39. Estudio EPINE-EPPS 2015. Septiembre 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%C3%91A%20RESUMEN.pdf>.
 40. Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, Looke D, Barton M, Gottlieb T. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:1453–60. DOI: 10.3201/eid1809.111515.
 41. Park SH. Third-generation cephalosporin resistance in gram-negative bacteria in the community: a growing public health concern. *Korean J Intern Med.* 2014; 29:27–30. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.1.27.

Víctor Rojo¹
Pedro Vázquez²
Sagrario Reyes³
Lucía Puente Fuertes³
Miguel Cervero⁴

Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles

¹Servicio de Urgencias, Hospital Central de La Defensa Gómez Ulla.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas (Medicina Interna). Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

Article history

Received: 19 March 2018; Revision Requested: 4 May 2018; Revision Received: 10 July 2018; Accepted: 13 July 2018

RESUMEN

Introducción. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son un problema de salud mundial debido a su facilidad de transmisión, la dificultad de tratamiento y su impacto económico y personal. Analizamos los factores asociados a un mayor riesgo de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) y los factores relacionados con peor pronóstico.

Material y métodos. estudio de casos y controles. Se tomaron los aislamientos de KPC durante un brote en un hospital del sur de Madrid. Con las variables se llevó a cabo una regresión logística.

Resultados. Se aislaron 16 casos causantes de infecciones clínicamente documentadas. La mortalidad global en los casos fue del 25%. La localización más frecuente fue sangre (37,5%), seguida de orina (25%). Todos, excepto uno fueron OXA-48. En cuanto a factores relacionados con mayor riesgo de desarrollar infección, únicamente la exposición previa a antibióticos presentó significación estadística OR 13 (2,40-70,46). Con respecto a la mortalidad global, se asoció a un mayor riesgo la presencia de neumonía OR 25 (1,93-323,55) o el empleo de ventilación mecánica invasiva 15,33 (1,92-122,8). Para la mortalidad atribuible solo la ventilación mecánica invasiva tuvo una asociación significativa OR 18 (1,48-218,95).

Conclusiones. La exposición a antibióticos previos es un factor de riesgo independiente de desarrollar una infección por KPC, ajustado por el resto de variables clínicas y demográficas. Factores de riesgo como la presencia de neumonía o el empleo de ventilación mecánica invasiva se relacionaron con un peor pronóstico en términos de mortalidad global y atribuible.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas; OXA-48, factores de riesgo; mortalidad; España.

Correspondencia:

Víctor Rojo
Servicio de Urgencias, Hospital Central de La Defensa Gómez Ulla.
E-mail: vicrova@gmail.com.

Pedro Vázquez
Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.
E-mail: pvazquez@salud.madrid.org

Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study

ABSTRACT

Introduction. Carbapenemase-producing Enterobacterias is a global health hazard due to their ease of transmission, difficulty of treatment, and their personal and economic impact. We analyze the factors associated with an increased risk of infection by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria (KPC) and factors related to poor prognosis.

Materials and methods. We designed a case-control study. KPC isolates were taken during an outbreak in a hospital in Madrid. A logistic regression was performed with the main variables.

Results. Sixteen cases of clinically documented infections were isolated. Overall mortality rates in the cases group was 25%. The most frequent location was blood (37.5%) followed by urine (25%). All but one were OXA-48. Regarding factors related to an increased risk of developing infection, only previous exposure to antibiotics presented statistical significance difference OR 13 (2.40-70.46). With respect to the overall mortality, the presence of pneumonia OR 25 (1.93-323.55) or the use of invasive mechanical ventilation was associated with greater risk 15 OR 33 (1.92-122.8) For attributable mortality only invasive ventilation had a significant association OR 18 (1.48-218.95).

Conclusions. Exposure to previous antibiotics is an independent risk factor for developing KPC infection, adjusted for all other clinical and demographic variables. Risk factors such as the presence of pneumonia or the use of invasive mechanical ventilation were associated with a worse prognosis in terms of overall and attributable mortality.

Key words: carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; OXA-48, risk factors; mortality; Spain.

INTRODUCCIÓN

El incremento de resistencias microbianas es un problema alarmante y creciente que trasciende fronteras, constituyendo un verdadero reto en el tratamiento de algunas infecciones graves [1,2]. Las enterobacterias poseen principalmente un mecanismo de resistencia basado en la producción de β -lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico de cuatro átomos, dejando así el antimicrobiano sin actividad. Las que han constituido una mayor relevancia clínica a finales del siglo XX han sido las que confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación, β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o del tipo AMPc [3,4]. Hasta ahora disponíamos de un grupo de antibióticos que se mantenían activos frente a las infecciones producidas por estos gérmenes. Sin embargo en los últimos años estamos asistiendo a un surgimiento de bacterias con producción de carbapenemasas, enzimas que confieren resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, incluyendo los carbapenémicos. Estas enzimas se han encontrado en numerosas especies de enterobacterias, pero con diferencia el mayor impacto epidemiológico y clínico lo encontramos en los últimos años en el patógeno *Klebsiella pneumoniae*, siendo responsables de brotes endémicos y casos aislados en diversas regiones del mundo. Se han identificado mecanismos de transmisión horizontal mediados por transposones que contienen pequeños segmentos de material genético responsables de la producción de carbapenemasas y con capacidad de transmisión vía clonal [1,5].

En España los primeros casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se identificaron en 2003 en Barcelona, con un genotipo de resistencia clase B (según la clasificación de Ambler) del tipo VIM-1. Desde entonces la epidemiología de las cepas ha ido variando con los años y en la actualidad encontramos un predominio claro de las cepas OXA-48 (clase D), causantes de la mayor parte de brotes intrahospitalarios con extensión interregional [2,6-9]. Las carbapenemasas de clase A tipo KPC son menos frecuentes en nuestro país y no pertenecen en su mayoría a la cepa epidémica de alto riesgo ST258.

Si bien hasta ahora existen múltiples publicaciones que documentan el impacto clínico y ecológico de las enterobacterias multirresistentes, los estudios publicados hasta la fecha sobre *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas suelen ser heterogéneos, no contemplan específicamente la infección por OXA-48 y en algunas ocasiones no diferencian colonización de infección [9-13].

El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas y la mortalidad en las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC), su perfil de resistencias y los factores asociados con peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario del sur de Madrid de 406 camas durante un brote de infecciones

por KPC. Para la elaboración del presente documento se tuvieron en cuenta las directrices establecidas por la declaración STROBE [14].

Diseño del estudio y participantes. Se consideraron casos todos los pacientes con aislamientos en muestras biológicas de *K. pneumoniae* con sensibilidad disminuida o resistentes a carbapenémicos e infección clínica documentada de acuerdo a las definiciones de la CDC, objetivados desde la declaración del primer caso en octubre del 2013, hasta el 31 de diciembre de 2015. Por cada caso se escogió un control, constituido por pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* con sensibilidad a carbapenémicos conservada, apareado por localización anatómica. Cuando existían varios controles potenciales se seleccionó aquel con edad similar y mayor proximidad en fecha al aislamiento del caso. Se excluyeron las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEE. Cada paciente fue incluido sólo una vez.

Se tuvieron en cuenta resistencias a antibióticos mediante revisión de antibiogramas de cada una de las muestras y se solicitó estudio molecular de resistencias para cada muestra analizada.

Variables a estudio. Para comprobar la distribución de variables en los casos y controles y su homogeneidad, se llevó a cabo un análisis estadístico de las variables demográficas y clínicas en ambos grupos. Se tuvieron en cuenta edad, sexo, estancia hospitalaria (días), tiempo de crecimiento del aislamiento (días), índice de Charlson, y foco de infección (urinario, respiratorio, piel y partes blandas, abdominal y bacteriemias primarias) (tabla 1).

Se llevó a cabo un análisis univariable para identificar los factores de riesgo de infección por KPC de interés clínico (tabla 2). En cuanto al tratamiento antimicrobiano previo se tuvieron en cuenta los antibióticos con actividad frente a gramnegativos empleados en un periodo de tiempo de 90 días previos al aislamiento microbiológico [15]. Posteriormente se seleccionaron aquellas variables con significación estadística o bien con un valor de $p < 0,3$ para el análisis multivariable.

Para tratar de identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad global y atribuible en el grupo de infecciones producidas por KPC se llevó a cabo un análisis univariable (tabla 3). Se definió mortalidad atribuible cuando en el momento del fallecimiento el paciente presentaba datos de infección (leucocitosis/leucopenia, fiebre/hipotermia o compromiso de órganos/sistemas) a pesar de un tratamiento antibiótico correcto. No se realizó análisis multivariable dado el escaso número de eventos ocurridos.

Análisis estadístico. Las medias, medianas, rango y frecuencia fueron calculados para cada variable. La comparación de las variables continuas se realizó mediante el test t de Student o Mann-Whitney; y el test de la Chi² o el test exacto de Fisher en las variables cualitativas.

Se llevó a cabo un análisis univariable para identificar los factores de riesgo de infección por KPC de interés clínico y posteriormente se seleccionaron las variables con significación

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con infección por KPC (casos) y pacientes con *K. pneumoniae* sensible a carbapenem (controles) entre octubre 2013 a diciembre 2015.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	p
Edad (años)	73,19 (12,92)	72,12 (13,97)	0,82
Sexo			0,46
Hombre	11 (55%)	9 (45%)	
Mujer	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Estancia (días)	27,5 (RIQ 15-56,5)	20 (RIQ 8-56,5)	0,36
Días de crecimiento	12,5 (0-27)	2 (0-5,5)	0,17
Índice de Charlson	4,95 (RIQ 3-8)	3,95 (RIQ 2,1-6,25)	0,24
Infección urinaria			1
Sí	4 (50%)	4 (50%)	
No	12 (50%)	12 (50%)	
Bacteriemia			1
Sí	6 (50%)	6 (50%)	
No	10 (50%)	10 (50%)	
Infección respiratoria			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	
Inf. piel/partes blandas			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	
Infección Abdominal			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	

estadística o con una $p < 0,3$ para realizar un análisis multivariable. Para identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad global y atribuible a la infección, se seleccionaron variables contempladas en otros estudios relacionadas con mayor mortalidad, llevándose de igual modo un análisis univariable.

Mediante el modelo de análisis multivariable de regresión logística, y con la estimación de la curva de rendimiento diagnóstico (COR) para tratar de valorar si el modelo diseñado es el adecuado, se desarrolló una herramienta para predecir el comportamiento de las variables con significación estadística, calculando especificidad, sensibilidad y eficacia del modelo. Se introdujeron las variables definidas en el apartado anterior. Se presenta la OR ajustada y no ajustada con IC 95% utilizando el paquete estadístico SPSS® 20 para Mac.

Aspectos microbiológicos. La identificación bacteriana y los test de sensibilidad antimicrobiana se realizaron mediante paneles automatizados de microdilución (MicroScanR) y técnica de difusión disco-placa.

Las cepas en las que los valores de CMI de uno o más de

los tres carbapenémicos probados (imipenem, meropenem y ertapenem) se incrementaron por encima de los correspondientes puntos de corte epidemiológicos, se consideraron cepas con sensibilidad disminuida a carbapenems (EUCAST los ha establecido recientemente en $>0,12$ mg/L para ertapenem y meropenem y >1 mg/L para imipenem) [16].

Cuando esto ocurrió, se realizó el test de Hodge modificado usando un disco de ertapenem y se probaron discos de un carbapenémico combinado con inhibidores (ROSCO), carbapenémico + EDTA, carbapenémico + ácido dicpicolínico, carbapenémico + ácido fenil borónico y carbapenémico + cloxacilina comparando el halo de inhibición con discos de carbapenémico sin inhibidores y también se utilizó un disco de temocilina [17].

Las cepas con sospecha fenotípica de producción de carbapenemasa se informaron como "Cepa productora de carbapenemasa posible clase A, clase B ó clase D (OXA-48 like)" y se enviaron al CNM para genotipado molecular.

RESULTADOS

Se incluyeron todos los casos tras una revisión de los aislamientos facilitados por los servicios de Microbiología y Medicina Preventiva del hospital. Inicialmente se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección polimicrobiana y, tras la revisión de las historias clínicas, también a 7 pacientes con diagnóstico de infección por KPC que no cumplían los criterios de la CDC. No se tuvieron en cuenta las infecciones extrahospitalarias (figura 1).

El primer caso notificado de infección invasiva por esta bacteria se declaró en octubre 2013. Desde entonces se ha producido un crecimiento de casos, que persiste a pesar de las medidas de control instauradas (figura 2). En la Figura 3 se muestra el porcentaje por servicio durante el periodo de estudio.

Durante el periodo del estudio se objetivaron 16 casos de enfermedad invasiva por KPC. La distribución por localización anatómica del primer aislamiento fue: 2 infecciones respiratorias, 4 infecciones urinarias, 6 bacteriemias primarias, 2 infecciones intraabdominales y 2 infecciones de piel/partes blandas. Cuatro pacientes (25%) fallecieron en el grupo de infección por KPC y en 3 de ellos la mortalidad fue atribuible a ésta. En el grupo control fallecieron 2 pacientes por causas no atribuibles a la propia infección (12,5%). Las características demográficas y clínicas se recogen en la tabla 1. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

El 50% de las cepas de KPC tenían resistencia a cefalosporinas de tercera generación, el 50% a fluoroquinolonas, el 37,5% a tigeclina, el 43% era resistente a amikacina, 43% a cotrimoxazol, mientras que para carbapenémicos, el 18,75% mostraba resistencia intermedia y el 50% era resistente a los mismos. El resto de antibióticos de interés como colistina, fosfomicina o piperacilina-tazobactan no se testaron en un alto porcentaje de muestras.

Tabla 2 Análisis de regresión logística univariable y multivariable de los factores de riesgo asociados con infección por KPC

Factor de Riesgo	OR (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
Edad	1 (0,95-1,06)	0,82		
Diabetes mellitus	2,14 (0,52-8,81)	0,29	1,57 (0,15-16,74)	0,71
Inmunosupresión	3,46 (0,32-37,47)	0,31		
Insuficiencia cardíaca	5 (0,49-50,83)	0,17	7,89 (0,49-125,95)	0,11
Enfermedad hepática	3,46 (0,32-37,47)	0,32		
Enfermedad renal	0,43 (0,66-2,77)	0,37		
Neoplasia	1 (0,22-4,46)	1		
Ictus	3,46 (0,32-37,47)	0,31		
Índice de Charlson	1,18 (0,1-1,55)	0,24	0,86 (0,65-1,66)	0,86
Estancia hospitalaria	0,99 (0,98-1)	0,65		
Estancia en UCI	1,8 (0,39-8,22)	0,45		
CVC	1,32 (0,31-5,71)	0,71		
Sonda vesical	1,29 (0,32-5,33)	0,72		
VMI	9 (0,94-86,52)	0,06	6,27 (0,45-87,55)	0,17
Días crecimiento microb.	1,03 (0,99-1,08)	0,17	1,03 (0,97-1,09)	0,35
Exposición a Ab	13 (2,40-70,46)	0,003	13 (2,40-70,46)	0,003
Uso betalactámico	3,37 (0,68-16,65)	0,14	0,31 (0,02-4,70)	0,40
Uso fluorquinolonas	3,46 (0,13-37,47)	0,31		
Uso carbapenem	4,2 (0,7-25,26)	0,12	0,29 (0,01-6,67)	0,43
Uso aminoglucósido	2,14 (0,17-26,33)	0,55		

UCI: unidad de cuidados intensivos, CVC: catéter venoso central, VMI: ventilación mecánica invasiva, Ab: antibiótico.

En cuanto al estudio molecular de resistencias, 14 (87,5%) cepas fueron OXA-48, conteniendo también todas ellas BLEEs del tipo CTX-M15; 1 KPC (correspondiente a un paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica) y 1 desconocida.

Se realizó una regresión logística para tratar de identificar factores de riesgo asociados a un incremento de las infecciones por KPC en ambos grupos (casos y controles). La única variable que alcanzó significación estadística en el análisis univariable fue el empleo previo de antibióticos en los 90 días previos OR 13 (2,70-70,46) $p=0,003$. De acuerdo con otras publicaciones se decide incluir en el análisis multivariable aquellos resultados con un nivel de significación de $p<0,3$, además de la variable que alcanzó significación estadística. Tras ajustar por cada una de las variables en el análisis multivariante la única relacionada con mayor riesgo de presentar infección por KPC fue el uso previo de antibióticos OR 13 (2,40-70,46) $p=0,17$. No se alcanzó significación estadística al evaluar cada uno de los antibióticos por separado (tabla 2). El análisis de ROC nos confirma

que nuestro modelo tiene una gran exactitud diagnóstica como herramienta para predecir el riesgo de desarrollar infección por KPC, cuando ha existido exposición previa a antibióticos (AUC 0,78, Sensibilidad 81,3%, Especificidad 75%).

Para analizar factores de riesgo asociados a mayor mortalidad global y atribuible se planteó un modelo univariable incluyendo algunas variables recogidas en revisiones previas. El empleo de ventilación mecánica invasiva y la presencia de neumonía se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad global, con OR 15,33 (1,92-122,8) y 25 (1,93-323,55) respectivamente. Aunque no alcanzaron significación estadística, otras variables dentro de este grupo presentaban mayor riesgo de mortalidad, como la presencia de enfermedad autoinmune OR 6 (0,65-55,66), fracaso renal agudo OR 4,5 (0,70-29,81), uso de CVC OR 5,43 (0,81-36,51) o estancia en UCI OR 6,67 (0,97-45,79). En cuanto a la mortalidad atribuible, únicamente el uso de ventilación mecánica invasiva se relacionó con mayor riesgo de mortalidad OR 18 (1,48-218,95). Debido al diseño del estudio, el escaso tamaño muestral y la dispersión de datos, no fue posible la realización de un análisis multivariable para ninguno de los grupos de mortalidad (tabla 3).

DISCUSIÓN

El incremento del uso de carbapenémicos en el tratamiento de infecciones graves nosocomiales por enterobacterias productoras de BLEE ha generado un aumento del número de cepas multirresistentes, cuyo tratamiento, además de ser muy complejo, aún es materia de controversia [18-20]. La eficacia en su diseminación radica en los plásmidos, estructuras bacterianas capaces de contener pequeños segmentos de genes que codifican resistencias a antibióticos y con capacidad de transmitirse intra o interespecie [21].

En España el principal problema dentro de este grupo lo constituye *K. pneumoniae* OXA-48, patógeno que está emergiendo como causante de infecciones intra-interhospitalarias con transmisión vía clonal y no clonal [9,22-25]. El primer informe de brote se declaró en Barcelona en abril de 2009, identificando el caso índice de un paciente procedente de una UCI de Marrakesh. Su genotipo era OXA-48 CTX-M15 [7]. Desde ese momento con diferencia es el patógeno que mayor impacto clínico y epidemiológico ha tenido en los brotes de infección nosocomial en nuestro país [26]. En nuestro estudio casi todos los aislamientos que originaron infección clínica eran OXA-48 CTX-M15, excepto un caso de KPC. Este genotipo le confiere a la bacteria una alta resistencia a la mayor parte de los antibióticos testados excepto a tigeciclina, amikacina o fosfomicina y suele estar presente en la mayoría de estas cepas. Nuestro primer caso documentado provenía de un traslado de otro hospital de la Comunidad de Madrid, por lo que asumimos un

Tabla 3 Factores de riesgo asociados a mortalidad global y atribuible en pacientes con infección por KPC. Análisis univariable.

Factor de riesgo	Mortalidad global		Mortalidad atribuible		p
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	
Edad (años)	0,43 (0,91-1,04)	0,85	0,97 (0,90-1,05)	0,52	
Índice de Charlson	1,03 (0,74-1,44)	0,847	1,17 (0,71-1,76)	0,43	
DM	1,17 (0,20-6,89)	0,87	1,15 (0,14-9,39)	0,89	
IC	1,10 (0,10-12,10)	0,94	2 (0,16-24,33)	0,59	
E. Autoinmune	6 (0,65-55,66)	0,12	13 (1,14-147,82)	0,04	
Shock	6,67 (0,97-45,79)	0,05	9 (0,80-101,15)	0,08	
Neoplasia	0,39 (0,04-3,75)	0,41	0,70 (0,06-7,74)	0,77	
Fracaso renal	4,50 (0,70-29,81)	0,12	6,33 (0,58-69,68)	0,13	
Bacteriemia	0,80 (0,12-5,20)	0,82	1,80 (0,22-14,80)	0,59	
Neumonía	25 (1,93-323,55)	0,01	2,79 (0,22-35,95)	0,43	
Inf. abdominal	1,53 (0,13-17,99)	0,73	2,79 (0,22-35,95)	0,43	
CVC	5,43 (0,81-36,51)	0,08	7,5 (0,67-83,26)	0,10	
Catéter urinario	1,47 (0,23-9,50)	0,69	2,25 (0,21-24,40)	0,5	
VMI	15,33 (1,92-122,8)	0,01	18 (1,48-218,95)	0,02	
Estancia en UCI	6,67 (0,97-45,79)	0,05	9 (0,80-101,15)	0,08	
Exposición Ab	2 (0,31-12,891)	0,47	-		
Sensibilidad a carbapenem					
Resistente	1,18 (0,17-8,33)	0,87	1,60 (0,13-19,84)	0,71	
Intermedia	5,5 (0,24-128,99)	0,29	12 (0,384-374,84)	0,16	
Colonización previa	1,12 (0,17-7,45)	0,90	2,5 (0,30-20,92)	0,40	

DM: diabetes mellitus, IC: insuficiencia cardíaca, CVC: catéter venoso central, E.: enfermedad, VMI: ventilación mecánica invasiva, UCI: unidad de cuidados intensivos, Ab: antibiótico.

mecanismo de transmisión horizontal.

En nuestra serie de 16 pacientes encontramos un 100% resistencia a betalactámicos, cefalosporinas y quinolonas, 15 (93,75%) a piperacilina-tazobactam, 15 (93,75%) a cotrimoxazol, 5 (31,25%) a tigeciclina y 3 (18,75%) a amikacina. Para los carbapenémicos, encontramos un 87,5% (14) de resistencia a ertapenem y un 56,25% (9) a Imipenem. Oteo et al, analiza en una cohorte multicéntrica de 83 hospitales españoles las enterobacterias con sensibilidad disminuida a carbapenémicos, donde de un total de 270 aislamientos de KPC tipo OXA-48, se puede observar que hay un porcentaje bastante alto con sensibilidad conservada a meropenem (80%), amikacina (84,8%) y colistina (95,2%) [27]. Otro estudio español publicado en el 2016 en el que se analizan a 41 pacientes con infección por KPC productora de OXA-48 mostró resultados similares [9].

Se observó una marcada diferencia en el tiempo para el aislamiento microbiológico con un incremento de días en los casos (12,5 [0-27]) frente a los controles (2 [0-5,5]). Es posible que esta diferencia estadística se deba a diversos factores,

como a un crecimiento más lento en las cepas de KPC o factores dependientes del laboratorio de Microbiología, como el tiempo de procesamiento de las muestras, que fueron enviadas a un laboratorio externo para su genotipado. De todas formas, existe una dispersión muy amplia y no alcanzó significación estadística ($p=0,12$).

Existen numerosos estudios que analizan la evolución clínica y mortalidad de los pacientes con infecciones por enterobacterias en diversas regiones del mundo pero suelen ser heterogéneos y se centran en KPC debido a su impacto global [7,10]. La serie que mostramos en este estudio representa la situación actual en España con un claro predominio de OXA-48. Aunque el comportamiento en términos de supervivencia o sensibilidad de estas cepas podría considerarse a priori muy similar al resto de carbapenemasas, el auge de este genotipo particular crea la necesidad de llevar a cabo estudios que analicen factores de riesgo particulares asociados a mayor probabilidad de infección por este microorganismo y su impacto sobre la salud de nuestros pacientes. El objetivo final es controlar los brotes, desarrollando políticas sanitarias pertinentes [28].

En cuanto a los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de desarrollar infección o colonización por KPC, se ha descrito previamente que la duración de la estancia hospitalaria, estancia en UCI, comorbilidades, presencia de vía central, uso de antibiótico previo, particularmente las fluoroquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro son factores de riesgo independientes [10,11,15,29,30]. En nuestra serie, sólo

la exposición previa a antibióticos en el análisis multivariable mostró una asociación clara, lo cual podría reflejar un tamaño muestral insuficiente. Al igual que en otros trabajos los casos presentaron mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI [31]. Por localización anatómica encontramos más frecuente la bacteriemia (37,5%) que la infección urinaria (25%), tracto respiratorio (12,5%), infección de piel y partes blandas (12,5%) o intraabdominal (12,5%).

La mortalidad descrita en la literatura sobre infecciones producidas por EPC es muy variable (10-72%), lo que refleja la heterogeneidad de los casos [1,15]. En un estudio en particular, el aislamiento de KPC ajustado por la gravedad de la enfermedad, se asoció independientemente a mayor riesgo de mortalidad, así como el uso previo de antibióticos [30]. En nuestro estudio, la mortalidad alcanzó el 25%. Los factores relacionados con una mayor mortalidad descritos en la literatura son la presencia de bacteriemia, neumonía, shock séptico/gravedad de la infección, comorbilidades, resistencia a carbapenémicos u otros antibióticos, empleo de antibióticos inapropiados, retraso en el inicio de antibióticos correctos, empleo de monoterapia frente a terapia combinada y la falta de control del foco

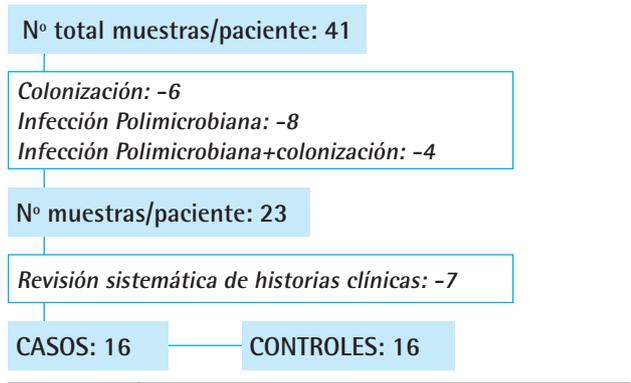


Figura 1 Diagrama de flujo para la selección de casos/controles.

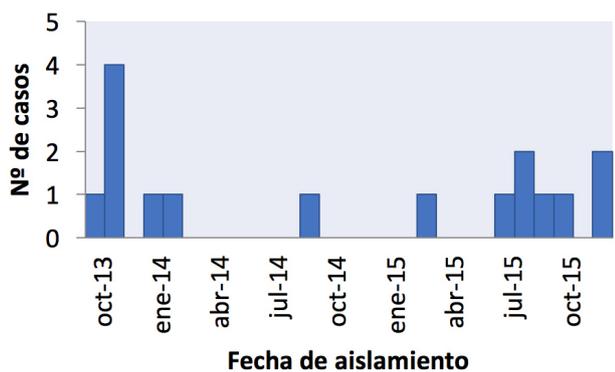


Figura 2 Curva epidemiológica del brote desde octubre 2013 a diciembre 2015.

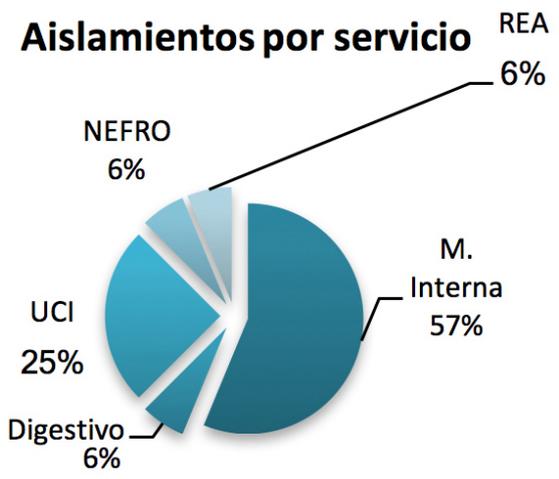


Figura 3 Distribución de los aislamientos de KPC por servicio.

[29,31]. Nosotros encontramos mayor mortalidad en el análisis univariable en aquellos pacientes que presentaban neumonía y shock séptico, no encontrando diferencias en el resto de variables, probablemente debido a la potencia del estudio, aunque sí que se encontraban presentes.

Si bien en la literatura española no son escasas las publicaciones respecto a las infecciones por KPC OXA-48, no hemos encontrado estudios específicos en pacientes de nuestro entorno que evalúen factores de riesgo en esta población y su impacto en la mortalidad global, por lo que hemos considerado necesaria su realización. Al pertenecer a la misma área geográfica y estar expuestos a los mismos factores de exposición dependientes del hospital, en cierta medida se garantiza un grado de homogeneidad. No existe consenso sobre cuál es el mejor método para la elección de un grupo control para nuestra población a estudio. Creemos que el seleccionar un control apareado por localización anatómica y cercanía en la fecha de aislamiento podría ser de utilidad para comprobar el impacto clínico de la resistencia a los carbapenémicos, ya que se minimiza la influencia de otros posibles factores de confusión.

LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La principal de ellas es el tamaño muestral. La casuística de estas infecciones es relativamente baja en nuestro hospital si lo comparamos con otros centros de la Comunidad de Madrid. Esto puede tener que ver con el tipo de hospital y las políticas de control locales. Al tratarse de un estudio retrospectivo presenta una serie de sesgos inherentes. La exposición a antibióticos previos es difícil de cuantificar, pues conocemos la exposición previa hospitalaria, pero no la ambulatoria. La causa de la muerte es muy difícil de determinar consultando historias clínicas, lo cual podría influir en los resultados finales, además de que el tamaño de la muestra no permitió hacer análisis multivariable. Como criterios de gravedad clínica sólo se tuvieron en cuenta el desarrollo de shock séptico o fracaso renal agudo, debido a la dificultad de aplicar las escalas de gravedad tras la revisión de historias clínicas. Por último, no se ha evaluado en el presente estudio la influencia de una antibioticoterapia correcta (monoterapia o combinada) ni el control del foco de infección sobre la mortalidad, aspectos contemplados en otros trabajos previos como factores independientes de infección/colonización y mortalidad.

CONCLUSIONES

Las infecciones producidas por KPC son un problema actual en expansión ya demostrado, con un alto impacto sobre la morbimortalidad y en España en particular por el papel que desempeña el genotipo de KPC OXA-48. Identificar los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de infección es de vital importancia para instaurar las medidas de contención necesarias. En nuestra serie encontramos que la exposición previa a antibióticos es el factor independiente que más se relaciona con infección por estas bacterias. Creemos que para confirmar

la presencia de éste y otros factores de riesgo, es necesaria la realización de estudios con un mayor tamaño muestral. Sería interesante la realización de un estudio multicéntrico que incluyese a los hospitales comarcales o nacionales con presencia de KPC OXA-48 para ayudar a despejar las áreas de incertidumbre que pone de manifiesto nuestro trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682–707. doi:10.1128/CMR.05035-11.
2. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20. doi:http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
3. Rapp RP, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in enterobacteriaceae: History, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy* 2012;32:399–407. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01035.x.
4. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:821–30. doi:10.1111/1469-0691.12719.
5. Lopez-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:10–6. doi:10.1016/S0213-005X(14)70169-7.
6. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4398–401. doi:10.1128/AAC.00329-11.
7. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:17–23. doi:10.1016/S0213-005X(14)70170-3.
8. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6344–7. doi:10.1128/AAC.01513-13.
9. Fernández J, Poirel L, Rosario Rodicio M, Nordmann P. Concomitant and multiclonal dissemination of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1734–6. doi:10.1093/jac/dkv505.
10. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *J Hosp Infect* 2017;96:111–5. doi:10.1016/j.jhin.2017.02.010.
11. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7:32. doi:10.4103/2229-516X.198520.
12. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:18. doi:10.1186/s12941-017-0191-3.
13. Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, et al. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Brazilian J Infect Dis* 2017;21:1–6. doi:10.1016/j.bjid.2016.09.008.
14. Vandembroucke JP, Elm E Von, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Annals of Internal Medicine Academia and Clinic The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting. *Ann Intern Med* 2007;147:573–8. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD.
15. Paño-Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:41–8. doi:10.1016/S0213-005X(14)70173-9.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 8.0, 2018. n.d. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
17. Cercenado E, Cantón R. Procedimientos en Microbiología clínica número 38. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. 2º. 2011. <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia38.pdf>.
18. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive/severe infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2014:1–109. doi:10.1016/j.eimc.2014.11.009.
19. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:49–55. doi:10.1128/CMR.00079-17.
20. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, Fariñas MC. Future alternatives for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: What is in the pipeline? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:56–60. doi:10.1016/S0213-005X(14)70175-2.

21. Martínez-Martínez L, González-Lopez J. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:4–9. doi:10.1016/S0213-005X(14)70168-5.
22. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;3099:1–9. doi:10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
23. Madueño A, González García J, Fernández-Romero S, Oteo J, Lecuona M. Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital. *J Hosp Infect* 2017;96:116–22. doi:10.1016/j.jhin.2017.02.024.
24. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: Documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:666–70. doi:10.1016/j.eimc.2014.02.011.
25. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by oxa-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:89–96. doi:10.1093/jac/dks364.
26. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:317–21. doi:10.1093/jac/dks383.
27. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3406–12. doi:10.1128/AAC.00086-15.
28. Asensio Á, Cantero M, Shaw E, Vergara-Lopez S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:61–6. doi:10.1016/S0213-005X(14)70176-4.
29. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem Resistant Infection and the Impact of *Klebsiella pneumoniae* Antimicrobial and Adjunctive Therapies Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099–106. doi:10.1086/592412.
30. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1028–33. doi:10.1128/AAC.01020-07.
31. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180–5. doi:10.1086/648451.

Brief report

Ilhan Afsar
Meryem Gunes
Hakan Er
Asli Gamze Sener

Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis

Atatürk Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Izmir, Turkey

Article history

Received: 11 May 2018; Accepted: 10 July 2018

ABSTRACT

Objectives. Tuberculosis (TB) is a public health problem worldwide, with the highest mortality. The development of nucleic acid-based tests for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) has significantly increased sensitivity compared to conventional smear microscopy and provides results within a matter of hours compared to weeks for solid culture, which is the current gold standard. The aim of this study was to compare the culture, microscopic smear and molecular method in the diagnosis of TB.

Material and methods. Seven hundred ninety specimens belonging to clinically suspected cases of TB were studied retrospectively. The specimens were grouped as respiratory and non-respiratory and the groups were compared for mycobacterial detection assays. The culture and the molecular diagnostic GeneXpert MTB/RIF (GX) assay method were compared.

Results. When culture was used as the reference standard, 32 (4.05%) specimens were positive for MTBC. Of the 32 culture positive clinical specimens 24 (3.03%) were respiratory and 8 (1.01%) were non-respiratory specimens. All 24 of the 24 respiratory specimens were positive by the GX test, Seven of the eight non-respiratory specimens positive for culture were positive by GX assay. Five of the seven hundred fifty-eight samples of culture negative were positive with GX assay. Sensitivity and specificity of GX were found to be 96.8 % and 99.3 %, respectively.

Conclusions. Molecular methods to acquire time in diagnosis as well as the increase in linearity gives a different perspective to the diagnosis of tuberculosis. The GX assay has a diagnostic utility for rapid diagnosis of TB.

Key Words: Tuberculosis, GeneXpert, Culture, Acid-fast Bacilli

Correspondence:
Ilhan Afsar, MD.
Atatürk Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Izmir, Turkey
Tel: 00 90 5326056770
E-mail: iafsar@yahoo.com

Comparación del cultivo, frotis y un método molecular en el diagnóstico de la tuberculosis

RESUMEN

Objetivos. La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública a nivel mundial, con la mortalidad más alta. El desarrollo de pruebas basadas en ácido nucleico para la detección de complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) ha aumentado significativamente la sensibilidad en comparación con la microscopía de frotis convencional y proporciona resultados en cuestión de horas en comparación con semanas para cultivo sólido, que es la prueba de referencia. El objetivo de este estudio fue comparar el cultivo, el frotis microscópico y un método molecular en el diagnóstico de la tuberculosis.

Material y métodos. Se estudiaron retrospectivamente 790 especímenes pertenecientes a casos clínicamente sospechosos de TB. Las muestras se agruparon como respiratorias y no respiratorias y los grupos se compararon para los ensayos de detección de micobacterias. Se comparó el cultivo y el método de análisis molecular GeneXpert MTB / RIF (GX).

Resultados. Cuando se utilizó el cultivo como prueba de referencia, 32 (4,05%) muestras dieron positivo para MTBC. De las 32 muestras clínicas con cultivo positivo, 24 (3,03%) fueron respiratorias y 8 (1,01%) fueron muestras no respiratorias. Todas las 24 muestras respiratorias fueron positivas mediante la prueba GX. Siete de las ocho muestras no respiratorias positivas para cultivo fueron positivas mediante la prueba GX. Cinco de las setecientos cincuenta y ocho muestras del cultivo negativo fueron positivas con la prueba GX. La sensibilidad y la especificidad de GX fueron del 96,8% y 99,3%, respectivamente.

Conclusiones. Los métodos moleculares para ganar tiempo en el diagnóstico así como el aumento en la linealidad dan una perspectiva diferente al diagnóstico de tuberculosis. La prueba GX tiene una utilidad diagnóstica para el diagnóstico rápido de la tuberculosis.

Palabras Claves: Tuberculosis, GeneXpert, cultivo, bacilos ácido-alcohol resistentes

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a chronic disease caused by a type of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). TB is spread from person to person through the air. TB is the most common cause of death from infectious disease. In 2016, 6.3 million new cases of TB were reported (up from 6.1 million in 2015), equivalent to 61% of the estimated incidence of 10.4 million; the latest treatment outcome data show a global treatment success rate of 83%, similar to recent years. In 2016, a total of 12.417 TB cases were reported in Turkey, with an Incidence rate of 14: 100 000 patients with suspected TB [1].

Clinicians evaluate patients with suspected TB by medical history, physical examination, chest radiograph and checking up on patients symptoms. TB is diagnosed by detecting of Mtb bacteria in a clinical specimen. Culture remains the gold standard for laboratory confirmation of TB disease, and growing bacteria are required to perform drug-susceptibility testing. GeneXpert MTB/RIF (GX) (Cepheid, Sunnyvale, California, USA) assay is a new molecular test for TB which diagnoses Mtb by detecting the presence of Mtb bacteria, as well as testing for resistance to the drug rifampin [2,3].

In this study, we retrospectively evaluated the performance of solid and liquid culture media, acid-fast bacilli (AFB) testing and GeneXpert methods for respiratory and non-respiratory specimens for the diagnosis of TB.

MATERIAL AND METHODS

Clinical specimens. A retrospective study was conducted from January 2016 to June 2017 at the Atatürk Research and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey. Respiratory and non-respiratory clinical specimens collected from patients with suspected Mtb or nontuberculous mycobacterial (NTM) infection. A total of 790 specimens were assessed by solid (Löwenstein-Jensen), liquid (Bactec MGIT960) culture media and GX assay. Of the 790 specimens 483 were respiratory (sputum, broncho alveolar lavage, tracheal aspirate), and 307 were non-respiratory (urine, pleural fluid, ascites, tissue biopsy, abscess, bile fluid, cerebro spinal fluid) specimens.

Laboratory methods. Clinical specimens were decontaminated using the N-acetyl-L-cysteine sodium hydroxide method (NALC-NaOH). After the centrifugation step, the sediment was resuspended in 1 to 1,5 of sterile phosphate buffer (pH 6.8). This suspension was used for inoculation of culture media. A smear of the processed sediment was prepared and examined for the presence of AFB.

Liquid culture media based on fluorometric detection of growth. Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) tubes were inoculated with 0.5 ml of the processed specimen. The tubes were incubated in the MGIT 960 instrument at 37°C.

Solid culture media, Löwenstein-Jensen (LJ) (Salubris,

Turkey) was inoculated with 0.25 ml suspension processed for each specimen and incubated at 37°C. For tubes identified as positive, a smear of a sample from the tube was prepared for examination for AFB. All smears were stained by the Kinyoun method and examined with a light microscope.

MTB strains isolated from culture were identified using the MGIT Tbc ID method (MPT 64: Becton Dickinson, Sparks, Maryland, USA). After identification of MTB complex strains, drug susceptibility test (DST) was performed using MGIT SIRE (Becton Dickinson-Sparks, Maryland, USA) according to the manufacturer's recommendations. Tests were performed using the final concentration (83 µg/ml) of streptomycin (STR), (8,3 µg/ml) isoniazid (INH), (83 µg/ml) rifampin (RIF), (415 µg/ml) etambutol (EMB).

The GX for MTB/RIF assay procedure, the GX assay was performed following the manufacturer's recommendations. Decontaminated samples were mixed with a sample reagent containing sodium hydroxide and isopropanol alcohol (GX reagent). Two milliliters of each sample was transferred to a test cartridge and inserted into the GX platform. Results were available 1 hour and 55 minutes later.

RESULTS

A total of 790 specimens with suspected TB infection which were assayed by liquid and solid culture, smear microscopy, GX method and conventional drug susceptibility testing. The results of culture, smear microscopy, and GX for all specimens are presented in table 1. Of the 790 specimens, 32 (4.05%) were culture positive for MTB. Of the 32 culture positive specimens, 24 (3.03%) were respiratory and 8 (1.01%) were non-respiratory.

Two specimens were culture-positive for non-tuberculosis mycobacteria (NTB). These two bacteria outside of MTBC were not detected by molecular methods. Because only MTBC types could be detected with the GX assay. Because of this, these two bacteria were considered out of the evaluation. According to culture results, the overall sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of GX and smear microscopy are shown in table 2.

Thirty two Mtb isolates were tested for RMP resistance by the conventional drug susceptibility testing. Twenty nine (90.6 %) were found to be susceptible to RMP, while three (9.4 %) were resistant to RMP. All of the three samples identified as resistant by conventional methods were also found to be resistant by the GX method.

DISCUSSION

Classic laboratory techniques such as direct microscopy for the diagnosis of tuberculosis are far from being sensitive. Furthermore, cultures are time-consuming, they require biosafety precautions and need educated laboratory personnel [4].

Method	All specimens (n=790)	Respiratory specimens (n=483)	Non-respiratory specimens (n=307)
Culture (+)	32	24	8
AFB (+)	17	13	4
GX (+)	31	24	7
Culture (-)	758	459	299
AFB (-)	0	0	0
GX (-)	5	4	1

AFB: acid-fast bacilli

Method	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV %	NPV %
AFB	53 (34 - 70)	100 (99 - 100)	100	98
GX	96 (83-99)	99 (98-99)	86	99
AFB (Respiratory)	54 (32 - 74)	100 (99 - 100)	100	97
AFB (Non-Respiratory)	50 (15 - 84)	100 (98 - 100)	100	98
GX (Respiratory)	100 (87-100)	99 (97-99)	85	100
GX (Non-Respiratory)	87 (51-99)	99 (98-99)	87	99

AFB: acid-fast bacilli, PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; CI: confidence interval

Molecular techniques have substantially changed in the field of tuberculosis diagnosis and they have been proven to yield rapid results as well as being highly sensitive.

Culture continues to be the gold standard for the diagnosis of TB, but isolation can take up to 6 weeks due to slow growth rate of the organism [5]. Smear microscopy to detect acid-fast bacilli in clinical specimens is a rapid and inexpensive test, although our study showed that microscopic detection sensitivity was 54 % in respiratory samples and 50 % in non-respiratory samples.

However, despite having been proved to be a sensitive and rapid method when compared to the other methods evaluated in this study, GX proved to be more sensitive in both respiratory (100 vs. 54 %) and non-respiratory (87 vs. 50 %) specimens than smear testing.

Ionnidis *et al.* Analyzed 80 respiratory and 41 non-respiratory samples, and reported the sensitivity, specificity, PPV, NPV of the GX system for respiratory and non-respiratory

samples as 90%, 94%, 93%, 91%, 100%, 91%, 50%, 100% respectively. The GX system was found to be an advantageous technique for the identification of MTB, especially in smear-negative samples [6].

Bunsow *et al.* performed a study including 290 respiratory and 305 nonrespiratory. They reported the sensitivity and specificity, PPV, NPV values of GX as for respiratory specimens 97%, 98%, 95%, 99%, respectively and for non-respiratory specimens as 33%, 99%, 80%, 97% respectively. The values for respiratory samples were higher than the values of our study. The GX system was reported to be a rapid and it gave accurate results in identifying MTB particularly in smear positive respiratory specimens [7].

Zeka *et al.* performed a study including 253 respiratory and 176 non-respiratory specimens. They found the sensitivity and specificity, PPV, NPV values of GX for respiratory and non-respiratory specimens as 86%, 99%, 96%, 98% and 67%, 96%, 93%, 80% respectively. They reported that the GX assay was a rapid and useful technique in the identification of MTB [8].

Bilgin *et al.* performed a study including 243 respiratory, 684 non-respiratory specimens. The sensitivity, specificity, PPV, NPV values of GX for respiratory and non-respiratory samples were 100%, 98%, 87%, 100% and 71%, 98%, 71%, 98%, respectively. The GX method was reported to be a practical technique because it has a high sensitivity and gives rapid results for identification of MTB [9].

Wadwai *et al.* performed a study consisting of 547 non-respiratory specimens and they found the sensitivity and specificity of GX as 77% and 75%, respectively [10]. In another study, Tortellini *et al.* evaluated 1476 non-respiratory specimens and reported the sensitivity and specificity of the GX as 81% and 99%, respectively [11]. Both studies concluded that the NALC-NaOH decontamination could affect the quality of the specimens reducing the sensitivity of the GX for MTB detection.

The main purpose of this study was to assess the effectiveness of the GX assay in testing AFB-negative specimens collected from patients with clinical signs highly suggestive of active TB.

The results of the culture, smear microscopy and GX assay in our study correlate with those reported by other studies when the effectiveness of the GX assay in detecting the presence of MTB bacilli in AFB negative specimens is considered.

In our study, since culture was accepted as a standard, a total of five false positives were detected. A total of five samples were identified from four respiratory specimens from one non-respiratory specimen. Contamination in molecular methods is a consideration. In addition, live bacteria may not be taken as a specimen in treated patients. Since live and dead bacilli can not be discriminated by PCR methods, it is known that false positivity can be seen in patients with a history of MTB [9].

In our study, seventeen AFB positive samples was detected

in culture-positive 32 samples. The sensitivity and specificity of AFB were found to be 53% and 100%, respectively. Similar results were found in the studies. In a study in Thailand, sensitivity and specificity of the sputum AFB smear and GeneXpertMTB/ RIF assay test were 48% and 84%, and 94% and 92%, respectively [12]. Although AFB is effective in eliminating tuberculosis-negative patients, it is less effective in detection than Genexpert.

Thirty-two patients were diagnosed as TB in our hospital in this study period. We think that tuberculosis cases will increase due to immigration from Middle East (especially, Syria) and frequent use of immunosuppressant therapy.

In conclusion, early diagnosis has great importance for the treatment of tuberculosis and the GX system is an easy and helpful tool for rapid and reliable results with high specificity and sensitivity.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Switzerland.
2. Afsar I, Afsar FS. Evaluation of laboratory diagnosis for cutaneous tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016; 59 (3); 274-8.PMID. 27510659
3. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (1): 229-37. PMID.19864480
4. Carlton A.E. GeneXpert—A Game-Changer for Tuberculosis Control? *Plos Med.* 2011;8 (7); e1001064. doi: 10.1371/journal.pmed.1001064
5. Itani LY, Cherry MA, Araj GF. Efficacy of BACTEC TB in the rapid confirmatory diagnosis of mycobacterial infections. A Lebanese tertiary care center experience. *J Med Liban.* 2005; 53(4); 208-12. PMID. 16836023
6. Ioannidis P, Papaentsis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulou E, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF Assay for *Mycobacterium tuberculosis* Detection and Rifampin Resistance identification in patients with substantial clinical indications of Tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol.* 2011; 49 (8); 3068-70.PMID. 21677069
7. Bunsow E, Ruiz-Serrano MJ, Roa PL, Kestler M, Viedma DG, Bouza E. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in clinical specimens. *J Infect.* 2014; 68 (4); 338-43.PMID. 24296493
8. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of *Tuberculosis* and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49 (12); 4138-41.PMID. 21956978
9. Bilgin K, Yanik K, Karada A, Odaba i H, Ta H, Günaydin M. Comparison of a real-time polymerase chain reaction-based system and Erlich-Ziehl- Neelsen method with culture in the identification of *Mycobacterium tuberculosis*. *Turk J Med Sci.* 2016; 46(1); 203-6. PMID. 27511355
10. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2011; 49(7); 2540-5.PMID. 21593262
11. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012; 40(2); 442-7. PMID. 22241741
12. Reechaipichitkul W, Suleesathira T, Chaimanee P. Comparison of genexpert MTB/RIF assay with conventional AFB smear for diagnosis of pulmonary tuberculosis in northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2017 ; 48(2): 313-21. PMID.29641882

Brief report

Marta Illán-Ramos¹
Sara Guillén-Martín²
Luis Manuel Prieto-Tato²
Juana Begoña Cacho-Calvo³
Fernando González-Romo⁴
Laura Francisco-González¹
José Tomás Ramos-Amador¹

Kingella kingae como agente causal frecuente de artritis séptica en Pediatría

¹Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Pediatría, Hospital de Getafe, Madrid.

³Servicio de Microbiología, Hospital de Getafe, Madrid.

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

Article history

Received: 26 June 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 11 July 2018; Accepted: 20 July 2018

RESUMEN

Introducción. *Kingella kingae* es un colonizador común de la orofaringe en niños pequeños que puede dar lugar a infección invasiva, principalmente infecciones osteoarticulares. La infección invasiva afecta en su mayor parte a niños de corta edad, sobre todo menores de dos años. Las infecciones por *K. kingae* en niños son probablemente infradiagnosticadas dada la dificultad de crecimiento de esta bacteria en los medios de cultivo habituales y la falta de búsqueda sistemática mediante técnicas moleculares. Según series recientes, es la bacteria que causa con más frecuencia infecciones osteoarticulares en niños y su identificación está aumentando en España en los últimos años. Presentamos nuestra experiencia sobre las características epidemiológicas y clínicas de las artritis sépticas (AS) en niños en los últimos años.

Pacientes y métodos. Análisis retrospectivo de AS por *K. kingae* en niños durante 2010-2016, identificadas por PCR en líquido articular. Se recogen las características epidemiológicas, clínicas y analíticas.

Resultados. Identificadas cinco artritis por *K. kingae* en ≤ 6 años. La mediana de leucocitos, PCR y VSG fue 12.950 leucocitos/ μ L, 4,84 mg/dL y 58 mm/h respectivamente, y en líquido articular 61.322 leucocitos/ μ L. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

Conclusiones. Las infecciones osteoarticulares por *K. kingae*, aún siendo invasivas, cursan con escaso aumento de marcadores inflamatorios en niños. El desarrollo de técnicas de PCR en muestras estériles ha mejorado notablemente el diagnóstico en el campo de las infecciones por *K. kingae*, permitiendo un manejo más adecuado de la osteoartritis en la infancia.

Palabras clave: artritis séptica, *Kingella kingae*, patógeno emergente, infección invasiva, PCR Universal con secuenciación de 16S rARN

Kingella kingae as a common cause of arthritis septic in children

ABSTRACT

Introduction. *Kingella kingae* is a common colonizer of the oropharynx in children that may lead to invasive infection, mainly osteoarticular infections. Invasive infections occur almost exclusively in young children, fundamentally fewer than two years old. *K. kingae* infections in children are probably underdiagnosed due to the difficulty in growing in routine cultures and the absence of systematic realization of molecular techniques to identify it. It is the most common bacteria involved in childhood osteoarticular infections in recent series and increasingly being recognized in Spain. We report our experience on the epidemiological and clinical characteristics of osteoarticular infections in children in recent years.

Patients and methods. Retrospective analysis of septic arthritis by *K. kingae* identified by PCR in joint fluid in children during 2010-2016. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics are presented.

Results. Five arthritis by *K. kingae* were identified, all of them in ≤ 6 years old children. Median leukocytes, CRP and ESR were 12950 leukocytes/ μ L, 4.84 mg/dL and 58 mm/h respectively, and 61,322 leukocytes/ μ L in joint fluid. All patients evolved favorably.

Conclusions. Osteoarticular infections by *K. kingae* in children usually present low increase of inflammatory markers despite being invasive infections. The development of PCR in sterile samples has greatly improved the diagnostic yield of *K. kingae* infections improving the management of osteoarthritis in children.

Key words: septic arthritis, *Kingella kingae*, emergent pathogen, invasive infection, universal 16S rRNA gene PCR.

Correspondencia:
Marta Illán Ramos
Hospital Clínico San Carlos, C/Profesor Martín Lagos sn. CP: 28040, Madrid.
Servicio de Pediatría (planta 6ª sur).
Fax: 91 3303533; Tfno: 670542988
E-mail: marta_illan_ramos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares en la infancia representan una patología relativamente frecuente, con una incidencia superior a la comunicada en adultos, estimándose en 4 por cada 100.000 niños año en el caso de artritis séptica (AS) y 2-13 por cada 100.000 niños año en osteomielitis [1]. La importancia de un diagnóstico de sospecha y tratamiento precoces radican en la mejoría del pronóstico con menor proporción de secuelas a largo plazo.

En los últimos años, en niños entre 3 meses y 5 años de edad (sobre todo menores de 2 años) *Kingella kingae* se ha documentado como el patógeno más frecuente [2] causante de AS, probablemente por la introducción de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) como herramienta diagnóstica. *K. kingae* es un cocobacilo gram negativo, anaerobio facultativo y beta-hemolítico [3] de la familia Neisseriaceae [4] y que forma parte de las bacterias del grupo HACEK, cuyas características son la exigencia en el cultivo y la facilidad para infectar válvulas cardíacas. Probablemente el creciente conocimiento de *K. kingae* y los avances producidos en las técnicas de diagnóstico microbiológico en los últimos años, son los principales motivos de su identificación como patógeno emergente. No obstante continúa sin realizarse su búsqueda sistemática en los laboratorios de microbiología ante determinados cuadros compatibles.

Presentamos una serie de casos de niños con AS por *K. kingae* con el objetivo de conocer las características clínico-epidemiológicas de las infecciones osteoarticulares por este microorganismo en nuestro medio y su evolución clínica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de las AS con identificación de *K. kingae* en líquido articular, en la población pediátrica de dos hospitales terciarios de la Comunidad de Madrid, desde enero de 2010 a diciembre de 2016.

En todos los casos fueron realizados cultivo de líquido articular en medios sólidos [agar sangre, agar chocolate y agar Brucella (BioMerieux, France) durante 5 días y líquidos (frasco Bactec® aerobio y anaerobio (Becton-Dickinson, EE.UU.)) du-

rante 21 días. Se completó estudio con realización de PCR Universal con secuenciación de 16S rARN en líquido articular [5] en aquellos casos con cultivos estériles.

Se recogen las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de cinco pacientes con AS confirmada por *K. kingae*. Son analizadas las pautas de tratamiento antibiótico empleado, la necesidad de tratamiento quirúrgico y la evolución clínica posterior.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado se identificaron cinco casos de AS por *K. kingae*, todos ellos en niños de edad menor o igual a 6 años (mediana de edad 24 meses). La articulación más frecuentemente afectada fue la rodilla (4 pacientes y en 1 la cadera) y todos los pacientes menos uno tuvieron fiebre, con una mediana de duración de 2 días (rango: 0-4). Los signos inflamatorios locales tuvieron una duración variable (mediana 9 días; rango: 3-12). Los pacientes presentaron una mediana de 8 días de ingreso hospitalario. Todos los casos tuvieron lugar en los meses de septiembre a diciembre (tabla 1).

Análiticamente la mediana de leucocitos en sangre fue 12.950/ μ L (rango: 9.920- 18.100) y la mediana de marcadores inflamatorios fue de: 4,84 mg/dL (rango: 1,15-58,5) para proteína C reactiva, 58 mm/h (rango: 48-51) para VSG y 0,1 ng/mL (rango: 0-0,2) para PCT. Los valores en líquido articular mostraron una mediana de 61.322 leucocitos/ μ L (rango: 10.040-78.320) y 67,5 mg/dL (rango: 46-70) de glucosa (tabla 2).

En todos los pacientes el hemocultivo y cultivo de líquido articular fueron estériles, y se identificó *K. kingae* mediante técnica PCR Universal con secuenciación de ARNr16S. En cuanto al tratamiento, los cinco pacientes recibieron antibioterapia empírica inicial con cefotaxima y cloxacilina intravenosas (mediana de antibioterapia intravenosa 8 días). Tras objetivar mejoría clínica y analítica, y una vez identificada *K. kingae* como agente causal, cefuroxima fue el tratamiento oral más empleado, optándose por amoxicilina en un paciente (mediana de antibioterapia oral 6 días). Fue preciso punción articular evacuadora en 3 de los casos, uno de ellos con posterior artrotomía y desbridamiento quirúrgico (artritis de cadera). Los dos casos restantes evolucionaron favorablemente con trata-

Paciente	Mes	Sexo	Edad (meses)	Localización	Fiebre (Sí/No)	Fiebre (días)	Estado General	Signos inflamatorios locales (días)	Ingreso hospitalario (días)
1	Noviembre	Hombre	24	Rodilla	Sí	1	Bueno	5	5
2	Diciembre	Mujer	20	Rodilla	Sí	3	Bueno	10	8
3	Octubre	Hombre	20	Rodilla	Sí	4	Bueno	12	7
4	Noviembre	Mujer	28	Rodilla	No	0	Bueno	8	6
5	Septiembre	Hombre	72	Cadera	Sí	1	Aceptable	3	18

Tabla 2 Características citoquímicas en sangre y líquido articular.

Paciente	Hb (mg/dL)	Leu/ μ L max	SANGRE						LÍQUIDO ARTICULAR				
			Neu/ μ L	Lin/ μ L	Plaq/ μ L	PrCR (mg/dL) máx	PCT (ng/ml)	VSG (mm/h)	Leu/ μ L	Neu (%)	Hem/ μ L	Prot (mg/dl)	Glu (mg/dl)
1	10	12.950	4.144	7.511	480.000	3,22	0,1	No realizada	65.000	80	0	3	70
2	11,3	18.100	8.900	7.000	454.000	6,04	0,07	48	78.320	90	3.500	6,1	46
3	10,1	16.700	7.400	9.600	787.000	1,15	0,1	No realizada	10.040	95	5.500	4,8	66
4	13,1	12.400	7.190	3.844	399.000	4,84	0	58	57.644	91	2.000	4	69
5	10,8	9.920	6.380	2.180	954.000	58,5	0,2	101	Muestra insuficiente				

Hb: hemoglobina; Leu: leucocitos; Neu: neutrófilos; Linf: linfocitos; Plaq: plaquetas; PrCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VSG: velocidad de sedimentación globular; Hem: hematias; Prot: proteínas; Glu: glucosa

miento conservador. Los niños fueron seguidos en consultas externas con evolución clínica favorable y sin secuelas.

DISCUSIÓN

K. kingae es un patógeno importante en las infecciones osteoarticulares en niños. Éstas son más frecuentes en la población infantil que en la edad adulta, en relación principalmente con: la mayor frecuencia de bacteriemia e infección secundaria de la metáfisis, los traumatismos predisponentes más habituales en la infancia, y la existencia de un sistema inmune inmaduro contra bacterias encapsuladas. En la patogenia, se ha identificado la diseminación hematológica como la principal vía de infección, siendo responsable del resto la inoculación directa o la extensión desde focos contiguos [6].

A pesar de que el *S. aureus* representa el agente etiológico más frecuente globalmente [6], la etiología varía según los grupos de edad, de modo que entre los 6 meses y 4 años *K. kingae* representa el microorganismo más común. Aunque la infección por *K. kingae* se asocia a AS, osteomielitis, espondilodiscitis, endocarditis, bacteriemia [7], infecciones del tracto respiratorio inferior e incluso meningitis, las formas de presentación más habituales son las infecciones osteoarticulares.

Las AS por *K. kingae* habitualmente son procesos de curso insidioso, con manifestaciones clínicas leves-moderadas, escasa respuesta inflamatoria y signos sutiles o ausentes en los estudios radiológicos. La cadera y la rodilla son las articulaciones más afectadas. En nuestra serie la fiebre fue un síntoma común, encontrando en literatura referencias discordantes al respecto con porcentajes que oscilan desde el 15-25% [8,9] a 85,4% [10].

Análiticamente los valores de leucocitos y proteína C reactiva en sangre fueron similares a los descritos por Ceroni et al [8], que distingue entre las AS por *K. kingae* de las debidas a *S. aureus*. Se describe *K. kingae* como menos invasiva que *S. aureus*, lo que se traduce en menor aumento de reactantes de fase aguda y menor recuento celular en líquido sinovial. Nuestros resultados muestran que el recuento de leucocitos en líquido articular presentó valores elevados, por lo que probable-

mente no contribuiría especialmente al diagnóstico etiológico inicial, similares al trabajo de Ceroni et al [8], en el que incluso eran más elevados para *K. kingae* que para *S. aureus*. Resulta destacable que ningún paciente tuvo valores elevados de PCT, hallazgo habitual en otras infecciones bacterianas invasivas.

En la AS es característica la dificultad para realizar un diagnóstico etiológico, dada la baja rentabilidad del cultivo de líquido articular secundaria a la instauración precoz de antibioterapia y el propio efecto bacteriostático del líquido. Este hecho se ve acentuado en el caso de *Kingella*, organismo de difícil crecimiento en los medios de cultivo habituales, con un rendimiento menor del 10% (hemocultivo o cultivo de líquido articular), que aumenta ligeramente con la inoculación directa del líquido articular en frasco de hemocultivo. Sin embargo, en los últimos años los avances en las técnicas de laboratorio han sido fundamentales para la identificación creciente de esta bacteria como responsable de infecciones en la infancia, de modo que la técnica *gold standard* y con mejor sensibilidad (aumento de rentabilidad diagnóstica a 50-60% [4]) es la amplificación de ácido nucleico [11], que además es significativamente más rápida. La identificación basada en la secuenciación del gen que codifica el ARNr 16S en los laboratorios clínicos se centra principalmente en cepas cuya identificación por métodos fenotípicos resulta imposible, difícil, o requiere mucho tiempo, incluyendo bacterias fastidiosas a consecuencia de sus requerimientos nutricionales [5].

Por todo ello, probablemente la incidencia de infecciones osteoarticulares por esta bacteria es infraestimada, ya que la realización de PCR en líquido articular se lleva a cabo únicamente en un 15% de las muestras según algunas series recientes [1]. Varios estudios muestran como el desarrollo de técnicas moleculares en líquido articular en niños con AS aumenta significativamente el diagnóstico microbiológico [10]. Por ello, destacamos la importancia de su realización en los casos compatibles ya que su identificación modifica la actitud con el paciente, permitiendo un manejo más conservador y la posibilidad de un tratamiento ambulatorio más precoz que en el caso de gérmenes de curso más agresivo.

Desde el punto de vista del tratamiento, en nuestra serie todos los casos fueron tratados empíricamente con la combi-

nación cefotaxima y cloxacilina, tal y como recomiendan las guías españolas actuales [6]. El paciente con artritis de cadera precisó cambio de ésta última por vancomicina por complicación con neumonía concomitante durante el ingreso, con importante elevación de reactantes de fase aguda. Aunque no hay estudios comparativos que permitan establecer el mejor régimen antibiótico para la infecciones por *K. kingae*, los antimicrobianos de elección son penicilinas y cefalosporinas [4], empleadas como tratamiento empírico de primera línea en las infecciones osteoarticulares de la infancia. En la mayoría de casos también es sensible a macrólidos, rifampicina y cotrimoxazol. No obstante, debe tenerse en cuenta que en algunos países como Estados Unidos, Islandia e Israel se han documentado cepas productoras de β -lactamasa [3,4], de ahí la necesidad de intentar el aislamiento del microorganismo. También se han descrito resistencias esporádicas a ciprofloxacino y trimetropim/sulfametoxazol, y como gramnegativo, es resistente a glucopéptidos [4].

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de una serie de casos pequeña, que impide por tanto extraer conclusiones. No obstante, la escasa información existente respecto a las infecciones por *K. kingae* en la infancia en nuestro medio, hace necesario recopilar experiencia para conocer la epidemiología, manifestaciones clínicas y contribuir a la mejora del abordaje clínico-terapéutico en estos niños.

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. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis, Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 2016; 35:1288-1293. DOI: 10.1097/INF.0000000000001309.
2. Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, Renaud C, Grimard G, Samara E, et al. Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: a case control study. *CMAJ* 2017 September 5;189:E1107-11. DOI: 10.1503/cmaj.170127.
3. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:260. DOI: 10.1186/s12879-015-0986-9.
4. Otero MC, Fernández L, Negre S, Pérez MA, Ortí A, Santos M. Infecciones por *Kingella kingae* en la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011;29(Supl 3): 29-32. DOI: 10.1016/S0213-005X(11)70024-6.
5. Rodicio MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):238-45. PMID: 15056441.
6. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *An Pediatr (Barc)*, 2015;83:216.e1-216.e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
7. Caballero Rabasco MA, González Cuevas A, Martínez Roig A. Bacteriemia aislada por *Kingella kingae*. *An Pediatr* 2010;72:89-90. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.005
8. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in Young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:906-9. DOI: 10.1097/INF.0b013e31821c3aee.
9. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:639-43. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181d57a6c.
10. Hernández Ruipepe MB, Suárez Arrabal MDC, Villa García A, Zarzoso Fernández S, Navarro Gómez M, Santos Sebastián M, et al. *Kingella kingae* as the main cause of septic arthritis: importance of molecular diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;Mar 31. In press. DOI: 10.1097/INF.0000000000002068.
11. Slinger R, Moldovan I, Bowes J, Chan F. Polymerase chain reaction detection of *Kingella kingae* in children with culture-negative septic arthritis in eastern Ontario. *Paediatr Child Health* 2016;21(2):79-82. PMID: PMC4807800.

Clinical-Pathologic Conference

Antonio Ramos^{1,2*}
Marino Blanes^{3*}
Javier Segovia⁴
Patricia Muñoz^{5,6,7,8}
Miguel Salavert³
Emilio Bouza^{5,6,7,8}

A young patient with fever after heart transplantation

¹Infectious Disease Unit (Department of Internal Medicine), Hospital Universitario Puerta de Hierro.
²Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain.
³Infectious Disease Service, Hospital La Fe. Valencia Spain.
⁴Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain.
⁵Division of Clinical Microbiology and infectious Diseases. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.
⁶Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain
⁷Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spain.
⁸CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid, Spain

Article history

Received: 10 July 2018; Revision Requested: 20 July 2018; Revision Received: 29 July 2018; Accepted: 31 July 2018

PRESENTATION OF CASE (DR. ANTONIO RAMOS)

A 31-year-old male, suffering from obstructive hypertrophic cardiomyopathy (K847 mutation of MYH7 gene), referred a long history of heart problems. At the age of 15, a pacemaker was implanted that had to be removed after 4 months due to infection, whose etiologic agent we ignore. At the age of 20 years, he received an implantable cardioverter defibrillator (ICD) that had to be replaced 8 years later, after an episode of heart failure, by a cardiac resynchronization therapy device (CRTD).

The patient's chest x-rays can be seen in figures 1 and 2.

At age 31, the patient's ventricular function situation required the implantation of an artificial ventricular assist heart of the Berlin Heart Excor type (figures 3 and 4). During the postoperative period (48 hours) the patient received prophylactic treatment with broad-spectrum antimicrobials consisting of vancomycin (1g/12 hours), rifampicin (600 mg/24 hours) and fluconazole (400 mg/24 hours) during 2 days.

The patient was discharged 18 days after implantation, showing redness and slight maceration at the entrance of the cannulas (figure 5). Six weeks after, the presence of purulent exudate was evident at the entrance of the return cannula on the right side

The patient had no fever or general manifestations and a swab culture taken of the peri-cannular exudate grew *Pseu-*



Figure 1 | PA. Chest X ray. November 2011



Figure 2 | Lateral Chest X ray. November 2011

Correspondence:

Dr. Antonio Ramos
Infectious Disease Unit. Internal Medicine Service.
Hospital Universitario Puerta de Hierro
C/Maestro Rodrigo 2 - 28222 Majadahonda, Madrid. Spain
E-mail: aramos220@gmail.com

Dr. Emilio Bouza
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46 - 28007 Madrid, Spain
Phone: +34- 91- 3721721/Fax: +34-91- 504 49 06
E-mail: emilio.bouza@gmail.com

*Both to be considered First authors

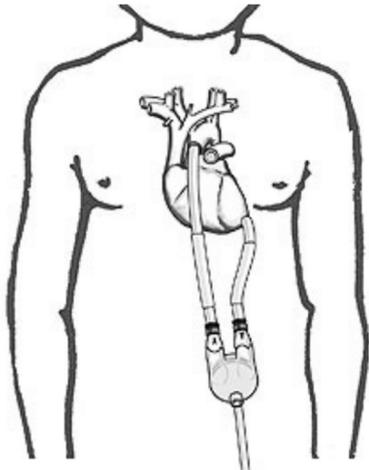


Figure 3 | Berlin Heart Excor device



Figure 4 | Berlin Heart Excor implanted in the patient

domonas aeruginosa, susceptible, among other drugs, to ciprofloxacin. It was treated with oral ciprofloxacin, 500 mg/12 h for 21 days, with improvement of the referred lesion.

Orthotopic heart transplantation. One month after completing this treatment, the patient received an orthotopic cardiac transplant, with no particular technical complications, with an extracorporeal circulation time of 192 minutes and an ischemic time of 175 minutes. The recipient was PPD positive, had IgG antibodies for Cytomegalovirus (CMV), Varicella-Zos-



Figure 5 | Redness at the entrance of the return cannula inlet

ter virus (VZV), Herpes simplex virus (HSV), and *Toxoplasma*. The donor was a 26-year-old male who died of cerebral hemorrhage, with no relevant serological discordance with the recipient.

A fragment of the previously implanted CRTD electrode had to be left in place in the innominate vein trunk after several unsuccessful attempts for its removal.

Postoperative complications. The patient suffered several post-transplant complications. First, a primary graft failure with severe right ventricular failure and moderate left ventricle failure with cardiogenic shock. It required implantation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), with left femoral cannulations (artery and vein), intra-aortic balloon counter-pulsation, vasoactive drugs at high doses and administration of nitric oxide. The ECMO was removed on the 9th postoperative day after clinical and graft function improvement.

In the postoperative period, *C. parapsilosis* fungemia was associated with infection of a vascular catheter, which was treated with fluconazole (400 mg/day) for 17 days along with catheter removal. The patient also suffered a severe polyneuropathy of the critically ill and an important left inguinal hematoma as a complication of the former cannulation of the femoral artery.

In the sixth postoperative week, fever (38.1 °C) appeared with no apparent focus nor significant changes in physical examination. The patient did not have bladder or vascular catheters at the time. A chest x-ray, urinary sediment and tran-

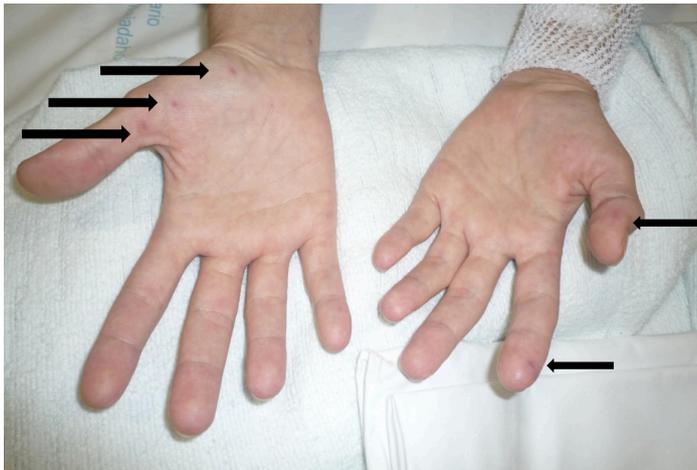


Figure 6 Hand lesions

gain and was essentially asymptomatic from the cardiac point of view.

Readmission. In the 15th week after transplantation, the patient began with fever, chills, occipital headache and asthenia. He had a single episode of diarrhea, without pathological products and there was no clear infectious focus. The patient referred not have travelled to the countryside or any changes in his medication. All CMV PCR viral load determinations up to that moment were negative.

On physical examination the patient was eupneic and well perfused. Blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate 70 bpm and his basal oxygen saturation was 96%. A minimal pan-focal systolic murmur I/VI was heard, pulmonary auscultation was normal and the abdomen was not painful to palpation, showing a possible spleen enlargement at 2 cm from the costal rim.

On the palms of the hands and feet, maculopapular erythematous lesions were noticeable (figure 6).

Additional tests taken at admission included: Urea 81 mg/dl, creatinine 1.4 mg/dl, C-reactive protein 161 mg/l, LDH 332 UI/l, ALT (GPT) 30 UI/l, GGT 124 UI/l, Bilirubin 0.9 mg/dl., Leukocytes 3,580/mm³, Neutrophils 2,870/m³, Lymphocytes 430/mm³, Hemoglobin 8.2 g/dl, Platelets 100,000/ml, Procalcitonin 0.1 ng/ml.

Urine sediment examination showed bacteriuria without hematuria nor cylinders. INR 1.26, APTT 30.

Posterior anterior and lateral chest X rays are shown in figures 7 and 8. The ECG was unremarkable.

C-Reactive protein was normal. A TTE performed on admission was reported as follows: No signs of endocarditis. Mitral, aortic, tricuspid and pulmonary valves of normal morphology and flow. It is difficult to visualize the end of the electrode in the innominate trunk, but no vegetations are visible. Ventricular function is normal. No evidence of pericardial effusion.

Several diagnostic procedures were performed.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (DR. MARINO BLANES)

Thank you very much for inviting me to discuss this clinical case. I am totally unaware of the final diagnosis of this patient.

To begin, and as a tribute to Prof. Bouza, I have rescued this work published by him in the Treaty of Internal Medicine, Medicine, in 1987, which outlined a way to approach the differential diagnosis of patients with suspected infection [1]. The acronym PASEO is derived from the initials Patient, (Antecedents) Background, Syndrome, Etiology and Organization. I will follow that acronym order.

We have here a 31 year-old patient, who underwent a cardiac transplant four months ago, with a history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy of rapid progression that

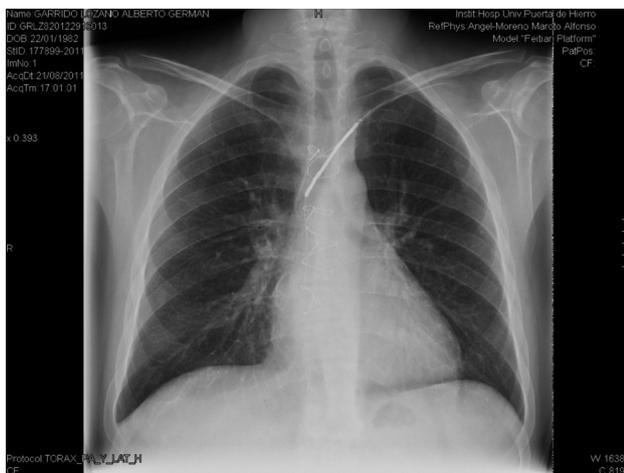


Figure 7 Chest X-ray (PA) at the time of admission

sthoracic-echocardiography (TTE) were normal. At 24 hours, *P. aeruginosa* (susceptible to usual drugs, including ciprofloxacin) was isolated in 2 out of 4 vials of blood cultures. The patient received treatment with imipenem (500 mg/6 hours, IV) for one week and ciprofloxacin (500 mg/12 hours orally) for another week.

The patient was finally discharged, on the day + 62 after his transplant, in good general condition on the following medication: cyclosporine (250 mg bid), mycophenolate (500 mg, bid), orednisone (15 mg qd), acyclovir (200mg tid), cotrimoxazol (800/160 mg every 48h), nystatin (1 rinse / tid), isoniazid (300 mg/qd) and weekly CMV PCR determinations requested.

At 9 weeks after the intervention, the patient was able to do an active life, walking 2-3 km. per day, including aerobic exercise. He experienced progressive weight and muscle mass

has had to be treated, very early in his life, and before accessing to cardiac transplantation, with ICD, a CRTD and, finally, with a ventricular assistance of the Berlin Heart Excor type. He suffered an infection at the point of entry of the cannulas by *P. aeruginosa* which was treated with oral ciprofloxacin for 3 weeks. After cardiac transplantation, an electrode of the original ICD remained inside the innominate veins. In the post-operative period of the cardiac transplant, there were several complications, mainly an initial graft failure requiring ECMO for 9 days, a *C. parapsilosis* fungemia related to a catheter, that was treated with fluconazole (400 mg/day) and removal of the catheter. He also had a bacteremia due to *P. aeruginosa* in the sixth week post-transplantation, without an obvious source of origin, which was treated with Imipenem, followed by ciprofloxacin in a total cycle of 14 days. A TTE at the time

was negative. After these complications, the patient could be discharged and quickly recovered an active life, that seemed to suggest the beginning of the end of the problem.

In this context, fever reappeared and, in my opinion, two very important facts emerged: splenomegaly and lesions on palms and plants reminiscent of Janeway spots. There were no signs of infectious endocarditis (IE) in the TTE but the conjunction of fever, splenomegaly and Janeway spots suggests this diagnosis.

Several topics permit to assess the situation of this patient that include: Ventricular-Assist Device Infections, IE in heart transplant patients, infections related to pacemaker electrodes or infected aneurisms or pseudoaneurysms.

Left Ventricular-Assist Devices (LVADs) have revolutionized the treatment of advanced heart failure, but infections remain very significant and prevalent as a cause of complication. Infections can be classified as driveline related (superficial or deep), metastatic and bacteremic. Overall from 13 to 80% of LVADs implanted suffer one or more infectious complications [2-4], particularly nowadays, in which LVADs remain implanted much longer when they are used as a bridge to heart transplantation. Infections can be superficial, at the portal of entrance of vascular lines, but echography can help to show deeper collections around the tubes. PET-CT may help to pinpoint to distal metastatic infections such as bone infections or endocarditis. The pathogens are generally skin saprophytes but *S. aureus*, *P. aeruginosa* and Enterobacteriaceae are also common [4-7]. Polymicrobial infections have also been reported and the implantation of a second pathogen in an initially monomicrobial infection is also known. This is frequently the case of *P. aeruginosa*.

Another potential approach to this case may be based on the unquestionable existence of recurrent *P. aeruginosa* infection. Although we are not told whether the *P. aeruginosa* of



Figure 8 Chest X-Ray (lateral) at the time of admission

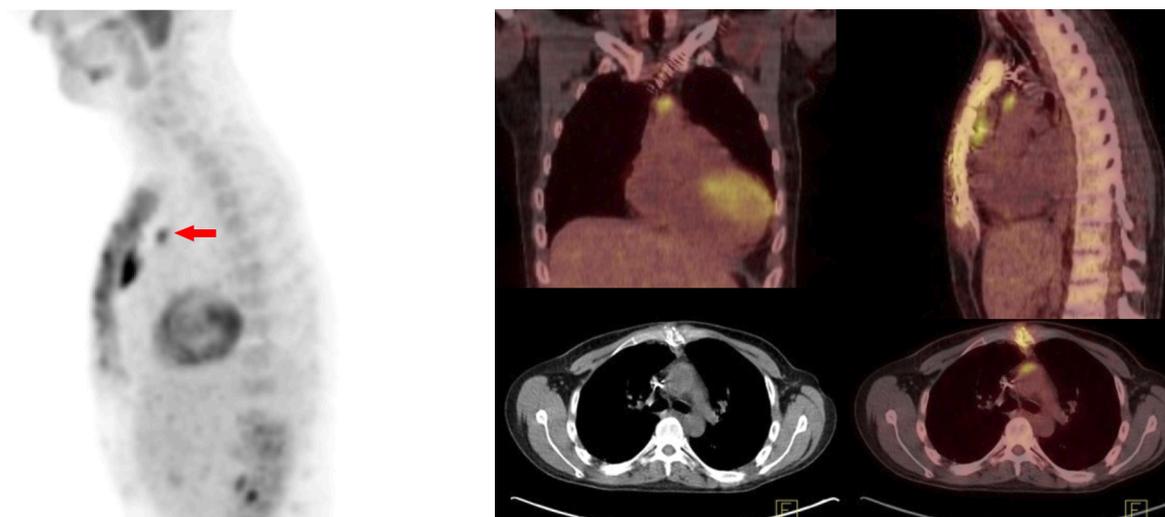


Figure 9 PET-CT performed at the last admission

Table 1 Etiology of 1,804 episodes of Infective Endocarditis collected in Spain (GAMES research group). Modified from Muñoz P, et al. [24].

	Total n=1,804	Native non-IVDU n=1,079
Definite IE	1,498 (83.0)	919 (85.6)
Possible IE	300 (16.6)	155 (14.4)
Etiology		
<i>Staphylococcus</i> spp.	728 (40.3)	382 (35.3)
<i>S. aureus</i>	426 (23.6)	278 (25.8)
MSSA	360 (84.5)	235 (84.5)
MRSA	66 (15.5)	43 (15.5)
CoNS	302 (16.7)	104 (9.7)
<i>Streptococcus</i> spp.	440 (24.4)	329 (30.5)
<i>S. bovis</i>	117 (6.4)	80 (7.4)
<i>S. viridans</i> group	223 (12.3)	171 (16.0)
Others	100 (5.5)	79 (7.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	230 (12.7)	142 (13.2)
Other Gram-positives	26 (1.4)	14 (1.3)
Gram-negative	93 (5.2)	53 (4.9)
Fungi	44 (2.4)	21 (1.9)
Negative blood cultures	264 (14.7)	152 (14.0)

IE: infective endocarditis. CoNS: coagulase-negative staphylococci, IVDU= intravenous drug users, MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*, MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*. Other Gram-positives: *Abiotrophia* 9, *Corynebacterium* 6, *Gemella* 8, *Listeria* 3. Gram-negatives: *Acinetobacter* 2, *Actinobacillus* 4, *Alcaligenes* 1, *Bartonella* 4, *Brucella* 1, *Campylobacter* 3, *Cardiobacterium* 2, *Coxiella* 15, *Enterobacter* 3, *Escherichia* 13, *Haemophilus* 7, *Klebsiella* 3, *Moraxella* 1, *Neisseria* 2, *Pseudomonas* 11, *Salmonella* 3, *Serratia* 2, *Stenotrophomonas* 1, *Tropheryma* 5, *Yersinia* 1. Fungi: *Aspergillus* 5, *Scedosporium* 1, *Candida* 37, *Rhodotorula* 1.

the different episodes were the same, recent studies show that a high proportion of the *P. aeruginosa* recurrent episodes are generally identical to those of the original episode and that most recurrent episodes are, therefore, relapses of infections not fully eradicated with previous treatments [9-12]. Recurrent *P. aeruginosa* bacteremia may be a manifestation of IE of the aortic root [13] and also an expression of infection on intra-cardiac foreign bodies [14]. In a review of *P. aeruginosa* endocarditis, published by Lin et al. in 2016, in non-drug-addict patients, recurrence occurred in 33% of the episodes [15].

Infective endocarditis in a transplanted heart. The peripheral stigmata of IE have been recognized for many years, and Osler's nodes and Janeway lesions are among the diagnostic criteria for infective endocarditis [8, 16-18]. Janeway lesions are strongly associated with endovascular infection and occur as a result of micro-emboli that can often lead to the formation of micro-abscesses with microorganisms isolated in culture. They have prognostic value since patients who suf-

fer from them have a higher incidence of complications [19]. However, they have been described not only in IE but also after arterial cannulations, ECMO, ... [20-23]. Therefore, in the case of this patient, we can assume that there is a left endovascular infection that could be IE, residual electro-catheter related infection or a mycotic aneurysm.

In the case of IE, its etiological spectrum is well known, with a predominance of bacterial Gram-positive microorganisms. Table 1 shows the most frequent etiologies in the Spanish series of GAMES [24]. Paterson et al. showed in 1998 a high incidence of fungal etiologies and uncommon bacterial microorganisms in IE occurring in heart transplant recipients [25]. Sherman-Weber et al. corroborated this situation showing in a series of 10 patients with posttransplant IE, that 3 episodes were caused by *Aspergillus* spp. and a case by *P. aeruginosa* [26].

We must not forget that the febrile episode that occurred in the 15th week after transplant, happened at the time of maximum depression of cellular immunity due to immunosuppressive medication. However, given the well-defined endovascular infection syndrome suggested by the clinical manifestations of this case, I believe that such immunosuppression can only serve to modulate alternative possible etiologic agents in the sense of introducing, at least as a possibility, microorganisms that prevail in patients with impaired cellular immunity and are not common in immunocompetent patients [27].

In the case of microorganisms causing infection in pacemakers, conventional Gram-positive cocci predominate, but about 9% of the cases in a series collecting 816 patients found Gram-negative bacilli as causal agents [28,29]. Same proportions are reflected in the GAMES Spanish series on 169 devices [24].

It should be noted that in this case, since the residual electrode is located in the unnamed venous trunk, the microembolization would be directed to the right side and pulmonary territory. A right-left shunt (permeable oval foramen, pulmonary arterio-venous shunt, etc.) would be necessary to explain for the appearance of embolisms in left territory.

Moving to the possibility of aortitis or pseudoaneurysms, the incidence of cases caused by Gram-negative bacilli reaches 20-40% in some series [30-35], being *Salmonella* spp. a particularly prone microorganism.

Mycotic aneurysms are a rare (<1%) but well-known complication after heart transplantation [36-45]. Possible sites of the pseudoaneurysm formation include suture lines, cannulation sites, and needle holes of the aorta. In a compilation of cases reported up to 2011, out of 19 total cases, 4 were caused by *Pseudomonas* spp. (3, *P. aeruginosa* and 1 *Pseudomonas* spp. [43]).

Despite the frequency of the most probable etiologies in the different scenarios, it is necessary to highlight the history of repeated infection by *P. aeruginosa*, which undoubtedly has a relevant weight when it comes to establishing the possible aetiology of the process. As a Gram-negative microorganism

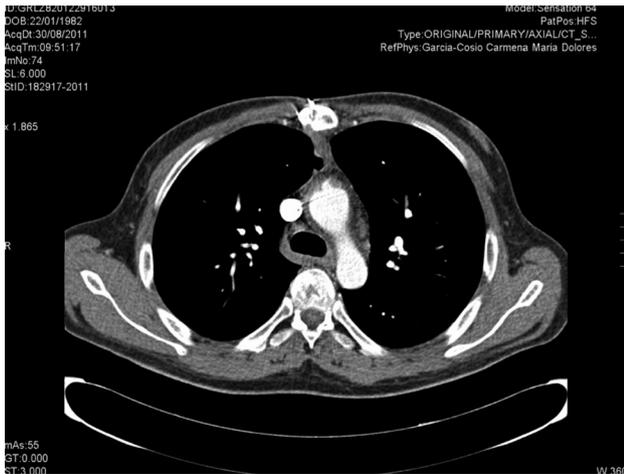


Figure 10 CT angiography of the aortic root

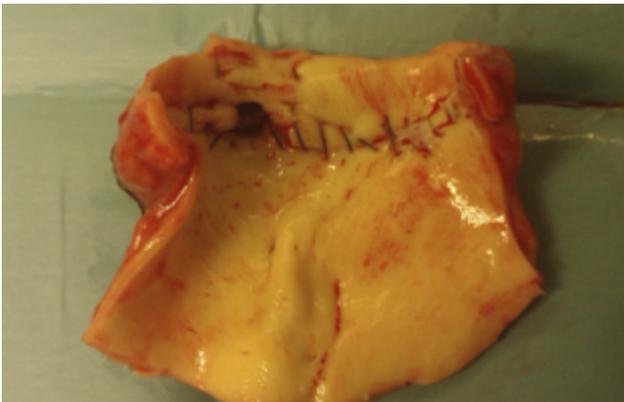


Figure 11 Resected aortic root fragment including the aortic suture that showed the presence of a pseudoaneurysm.

it is a less common aetiology of EI or endovascular infection. In spite of this, we have just reviewed that on device and/or electrode or in the case of mycotic aneurysms their frequency is higher and should be considered as a first etiological possibility. The possibility that *C. parapsilosis* candidemia was the cause cannot be ruled out either.

Moving already towards the O of the PASEO (Organization), this patient was probably admitted with the idea of performing some of the following complementary tests: transesophageal-echocardiography (TEE), an angio-TAC or a PET-TAC, repeat blood cultures, and make studies of the fundus of the eye and search in for other possible embolisms (MRI brain). If the new blood cultures are negative, biopsies of the skin lesions may help confirm an etiologic diagnosis (more in the case of bacterial). The ultimate intention of the admission, in my opinion, is also the possibility of considering a surgical review to eliminate and infectious focus.

DIAGNOSIS (DR. MARINO BLANES)

P. aeruginosa or alternatively *C. parapsilosis* as a cause of infective endocarditis or endarteritis.

EVOLUTION OF THE PATIENT (DR. ANTONIO RAMOS)

Indeed, as indicated by Dr. Blanes, the patient had a TEE, that showed a suggestive image of vegetation (6 mm in size) on the pacemaker lead. Transplant sutures appeared prominent but without signs of infection. Repeated blood cultures demonstrated persistence of the growth of *P. aeruginosa* in 4 out of 4 blood samples and the isolates, on this occasion, were resistant to ciprofloxacin. The patient was treated with meropenem (2 g IV tid) and tobramycin (300 mg qd), initially scheduled for 6 weeks. This left him afebrile but one week after starting treatment, control blood cultures remained positive for the same microorganism. The possible existence of an intravascular pseudoaneurysm in the recipient aorta was also considered. At that time, the PET-TAC result (figure 9) showed pathological uptake at the level of aortic suture. The sternal retro-sternal uptake was considered an effect of the post-surgical changes and no uptake was seen in the remains of the CRTD electrode.

The aortic TC angiography (figure 10) showed the presence of a clear pseudoaneurysm at the level of the aortic suture.

Surgical intervention. For all of the above, surgery was scheduled to review the aortic root lesion and remove the residual pacemaker lead. As well as revision of the mediastinum.

During surgery, the aortic pseudoaneurysm was confirmed and resected, and the aortic arch was replaced by a vascular prosthesis. The rest of the electrode were removed through percutaneous route. *P. aeruginosa* was isolated both from the aortic pseudoaneurysm and from the removed electrode.

After surgery, the postoperative evolution was uneventful, the patient's control blood cultures were negative and a 6-week course of antibiotic treatment with ceftazidime (2 g IV tid) and tobramycin (5 mg/kg IV qd) was administered.

Pathology findings of the surgical specimen showed a pseudoaneurysm penetrating the line of the aortic suture (figure 11). The histology report showed infiltrates with polymorphonuclear leukocytes.

The situation of the patient at the present time is very good and he is carrying out normally his daily life duties.

FINAL DISCUSSION

In a large series reviewing 247 patients who underwent LVAD implantation at Mayo Clinic in the USA, 215 (87%) had simultaneously CIED at the time of LVAD implantation and six (3%) subsequently developed CIED infections. Half developed

lead-related endocarditis and the other three had pocket infection [46]. The pathogens most frequently causing endocarditis were *P. aeruginosa* (especially, after chronic infection of the cutaneous entrance of the cannulas), *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci. The most effective treatment in cases of infections of both devices is their joint withdrawal, which was not always possible.

A multicentric study about LVAD infections showed a high incidence (23%), at a median time of 2.9 months from LVAD implantation. LVAD-related infections were restricted to the driveline 36 exit site (n=17), had loco-regional extension (n=13), or reached the internal pump (n=3). *P. aeruginosa* was isolated in 27 % of cases. Twenty-two underwent heart transplantation with no cases of posttransplant infection. The use of continuous or iterative course of antibiotics until transplantation, or recovery, is the rule for most centers [47]. Other experiences with permanent LVAD noted less risk of infection [48].

The cumulative incidence of endocarditis in patients undergoing heart transplantation is around 1.5%, much higher than in the general population [26]. This complication has been related to the use of left ventricular assist devices (LVAD) before transplantation, infections transmitted by the graft, nosocomial infections such as surgical or catheter-associated infections, endomyocardial biopsies and immunosuppressive treatment. The most frequent locations are the mitral valve and the tricuspid valve. Cannulation of the aorta in patients with LVAD and vascular anastomoses can also favor intravascular infection through the production of endothelial damage. The most frequent pathogens are *S. aureus* and *A. fumigatus*. However, cases have been described by *P. aeruginosa* with involvement of the aortic suture and in patients undergoing pretransplant LVAD [19,46,49].

Finally it should be noted that an infected aneurysm of the thoracic aorta is a very rare condition characterized by a high mortality. Most cases are caused by *Salmonella* spp or *S. aureus*. Due to the risk of aorta rupture surgical treatment is mandatory [4].

FINAL DIAGNOSIS

Relapsing infection due to *P. aeruginosa* in a patient undergoing cardiac transplantation.

Sequential infection of a Left Ventricular-Assist Device, a residual electrode of a cardiac resynchronization therapy and the aortic suture.

REFERENCES

- Bouza E. Aproximación diagnóstica al paciente infectado. *Medicine* (Barcelona). 1987;3227-31.
- Baddour L, Bettmann M, Bolger A, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015-31. PMID: 14568887.
- Simon D, Fischer S, Grossman A, Downer C, Hota B, Heroux A, et al. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1108-15. PMID: 15791509.
- Simeon E, Flecher M, Revest MJ, Niculescu M, Roussel J, Michel M, et al. Left ventricular assist device-related infections: a multicentric study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(10):748-51. PMID: 28323195.
- Gordon S, Schmitt S, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, et al. *N Ann Thorac Surg* 2001; 72:725-30. PMID: 11565648.
- Emani S. Complications of Durable Left Ventricular Assist Device Therapy. *Crit Care Clin*. 2018 (3):465-477. PMID: 29907277.
- Muñoz P, Valerio m, Vázquez V, Zatarain E, Sousa I, Barrio J, et al. *Transpl Infect Dis* 2018 [Epub ahead of print]. PMID: 29846991
- VanderWielen B, Bose S. Janeway lesions and Osler's nodes: an indication for prompt transesophageal echocardiography. *Can J Anaesth* 2017;64(5):542-3. PMID: 28150158.
- Mc CK, Kidd TJ, Paterson DL. *Pseudomonas aeruginosa* blood stream infection isolates from patients with recurrent blood stream infection: Is it the same genotype?. *Epidemiol Infect* 2017;145(14):3040-6. PMID: 28826423.
- Yum HK, Park IN, Shin BM, Choi SJ. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Chronic Lung Diseases: Relapse or Reinfection?. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77(4):172-7. PMID: 25368663.
- Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):912-6. PMID: 9517611.
- Bouza Santiago E, Blazquez Garrido R, Rodriguez-Creixems M, Moreno Guillen S, Miralles Martin P, Alonso Fernandez R. [Bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with AIDS]. *Rev Clin Esp* 1996;196(10):698-702. PMID: 9005473.
- Aggarwal A, Ritter N, Reddy L, Lingutla D, Nasar F, El-Daher N, et al. Recurrent *Pseudomonas* aortic root abscess complicating mitral valve endocarditis. *Heart Lung*2012;41(2):181-3. PMID: 21414666.
- Pellegrini AJ, Carnuccio MT, Guillardot A, Cichero F, Medlam D, Perez H. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia caused by an intracardiac toothpick. *J Card Surg* 2017;32(2):97-8. PMID: 28135778.
- Lin TI, Huang YF, Liu PY, Chou CA, Chen YS, Chen YY, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infective endocarditis in patients who do not use intravenous drugs: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(4):516-22. PMID: 25442867.
- Fareedy SB, Rajagopalan P, Schmidt EC. Janeway lesions: a valuable clinical sign in patients with infective endocarditis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016;6(2):30660. PMID: 27124162.
- Sethi K, Buckley J, de Wolff J. Splinter haemorrhages, Osler's nodes, Janeway lesions and Roth spots: the peripheral stigmata of endocarditis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2013;74(9):C139-42. PMID: 24273777.
- Khanna N, Roy A, Bahl VK. Janeway lesions: an old sign revisited. *Circulation* 2013;127(7):861. PMID: 23429897.

19. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA dermatol* 2014;150(5):494-500. PMID: 24500311.
20. Blanes M, De Cueto M, Espinosa R, Moreno S. Lesiones cutáneas y fiebre tras angioplastia percutánea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1988;6:112-3.
21. Mathes A, Duran M, Tortora A, Beseoglu K. Janeway lesions as the primary sign of an infected radial artery aneurysm after cannulation. *Intensive Care Med* 2016;42(7):1172-3. PMID: 26459878.
22. Shinfeld A, Ofer A, Engleberg I, Rabi I. Septic emboli from a radial artery catheter with local manifestations of subacute bacterial endocarditis. *J Vasc Surg* 1992;16(2):293-6. PMID: 1495154.
23. Hernandez-Ramirez JM, Urso S, Granados R. Localized Janeway lesions after ECMO. *Intensive Care Med* 2017;43(3):449. PMID: 27803962.
24. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodriguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine* 2015;94(43):e1816. PMID: 26512582.
25. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):689-94. PMID: 9524846.
26. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;6(4):165-70. PMID: 15762934.
27. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338(24):1741-51. PMID: 9624195.
28. Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012;14(9):1334-9. PMID: 22399202.
29. Fukunaga M, Goya M, Nagashima M, Hiroshima K, Yamada T, An Y, et al. Identification of causative organism in cardiac implantable electronic device infections. *J Cardiol* 2017;70(5):411-5. PMID: 28454777.
30. Revest M, Decaux O, Cazalets C, Verohye JP, Jego P, Grosbois B. [Thoracic infectious aortitis: microbiology, pathophysiology and treatment]. *Rev Med Interne* 2007;28(2):108-15. PMID: 16979269.
31. Setacci C, Chisci E, Setacci F, Ercolini L, de Donato G, Troisi N, et al. How To Diagnose and Manage Infected Endografts after Endovascular Aneurysm Repair. *AORTA (Stamford)* 2014;2(6):255-64. PMID: 26798744.
32. Cevasco M, Menard MT, Bafford R, McNamee CJ. Acute infectious pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta and review of infectious aortitis. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(8):697-700. PMID: 20675309.
33. Narang AT, Rathlev NK. Non-aneurysmal infectious aortitis: a case report. *J Emerg Med* 2007;32(4):359-63. PMID: 17499687.
34. Tsuji Y, Okita Y. [Management of the aortic graft infection]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 2002;103(12):856-60. PMID: 12599922.
35. Orton DF, LeVeon RF, Saigh JA, Culp WC, Fidler JL, Lynch TJ, et al. Aortic prosthetic graft infections: radiologic manifestations and implications for management. *Radiographics* 2000;20(4):977-93. PMID: 10903688.
36. Kamineni R, Lui CY, Copeland JG. Severe obstruction of the left main coronary artery by mycotic aortic pseudoaneurysm following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(4):499-502. PMID: 15063413.
37. Rayan SS, Vega JD, Shanewise JS, Kong LS, Chaikof EL, Milner R. Repair of mycotic aortic pseudoaneurysm with a stent graft using transesophageal echocardiography. *J Vasc Surg* 2004;40(3):567-70. PMID: 15337892.
38. Patane F, Sansone F, Campanella A, Attisani M, Rinaldi M. Mycotic pseudoaneurysm as aortic complication after heart transplantation. *Transpl Int* 2009;22(9):943-4. PMID: 19386080.
39. Fraser CD, 3rd, Arnaoutakis GJ, George TJ, Owens JB, Conte JV, Shah AS. Acute cholecystitis preceding mycotic aortic pseudoaneurysm in a heart transplant recipient. *J Card Surg* 2010;25(6):749-51. PMID: 21044152.
40. Ronco F, Simsir S, Czer L, Luo H, Siegel RJ. Incidental finding by two-dimensional echocardiography of a mycotic pseudoaneurysm of the ascending aorta after orthotopic heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(5):580.e1-3. PMID: 19880279.
41. Kanter KR, Mahle WT, Vincent RN, Berg AM. Aortic complications after pediatric cardiac transplantation in patients with a previous Norwood reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2011;14(1):24-8. PMID: 21444045.
42. Tang GH, Pinney SP, Broumand SR, Adams DH, Anyanwu AC. Excellent outcomes with use of synthetic vascular grafts for treatment of mycotic aortic pseudoaneurysms after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2112-6. PMID: 22035777.
43. Yamane K, Hirose H, Mather PJ, Silvestry SC. Mycotic pseudoaneurysm of the ascending aorta after heart transplantation: case report. *T Transplant Proc* 2011;43(5):2055-8. PMID: 21693324.
44. Yamane K, Bogar LJ, DiMuzio PJ, Cowan SW, Hirose H, Evans NR, 3rd, et al. Contained rupture of a pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta related to remnant outflow graft of left ventricular assist device after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012;94(4):1345-8. PMID: 23006696.
45. Behzadnia N, Ahmadi ZH, Mandegar MH, Salehi F, Sharif-Kashani B, Pourabdollah M, et al. Asymptomatic mycotic aneurysm of ascending aorta after heart transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2015;47(1):213-6. PMID: 25645806.
46. Riaz T, Nienaber JJ, Baddour LM, Walker RC, Park SJ, Sohail MR. Cardiovascular implantable electronic device infections in left ventricular assist device recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(2):225-30. PMID: 23998684.
47. Hsu RB, Lin FY. Infected aneurysm of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2008;47(2):270-6.
48. Gomez Bueno M, Segovia Cubero J, Serrano Fiz S, Ugarte Basterrechea J, Hernandez Perez FJ, Goirigolzarri Artaza J, et al. Experience With a Long-term Pulsatile Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplant in Adults. *Rev Esp Cardiol (English ed)* 2017;70(9):727-35. PMID: 28366497.
49. Krishnamoorthy A, Pokorney SD, Lewis RK, Daubert JP, Greenfield

RA, Hegland DD, et al. Cardiac implantable electronic device removal in patients with left ventricular assist device associated infections. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(11):1199-205. PMID: 24890850.

Carta al Director

Roberto Vates¹
Sergio Julio Rodríguez¹
M^a Eugenia Martínez²
José Antonio Martínez³

Experiencia clínica sobre un caso de osteomielitis tratado con dalbavancina

¹Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid)
²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid)
³Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina (Parla, Madrid)

Article history

Received: 6 April 2017; Revision Requested: 30 May 2018; Revision Received: 2 June 2018; Accepted: 4 June 2018

Sr. Editor: Presentamos el caso de un varón de 72 años hipertenso, diabético, dislipémico y con fibrilación auricular anticoagulada. En 2014 presentó una fractura traumática abierta de grado 2 bimalleolar de tibia derecha, precisando material de osteosíntesis. Posteriormente, en abril de 2015 se le implantó una prótesis vascular ileofemoral derecha por isquemia crónica de grado IV en miembro inferior derecho.

En septiembre de ese mismo año se objetivó un hematoma en miembro inferior secundario a un síncope, con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) que fue tratada con vancomicina. Más adelante, en diciembre de 2015 ingresó en UCI por sepsis urológica con fracaso renal agudo (biopsia renal: nefritis inmunoalérgica, precisando glucocorticoides) con urocultivo y hemocultivos positivos para SAMR, en este contexto se sospechó espondilodiscitis que se decidió tratar con daptomicina más rifampicina. Tras un mes de tratamiento con daptomicina volvió a presentar fiebre con hemocultivos positivos para SAMR descartándose endocarditis.

En estas circunstancias, se derivó a nuestro hospital al servicio de Traumatología e ingresó en Medicina Interna persistiendo bacteriemia por SAMR. Se detectó un absceso con hematoma en el psoas izquierdo que se drenó, aislándose SAMR.

Se sustituyó vancomicina por daptomicina ajustada a función renal; presentando a la semana hemocultivos negativos. Al mes se realizó un TC de control del absceso (retirándose catéter de drenaje del mismo) objetivándose una espondilodiscitis D12-L1. En ese mismo tiempo se practicó un PET-TC compatible con infección del bypass ileo femoral

derecho. Bajo estas circunstancias se continuó tratamiento con vancomicina. Finalmente se retiró el bypass ileofemoral, aislándose SAMR en las muestras del mismo. Más tarde en RMN columna dorsolumbar se observaron alteraciones compatibles con espondilodiscitis D12-L1 con absceso epidural y paravertebral (figura 1).

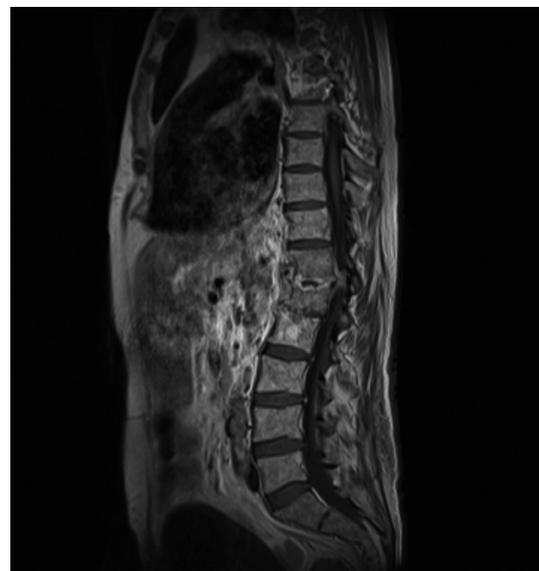


Figura 1 RMN lumbar previa tratamiento con dalbavancina: Importante afectación del platillo inferior de D12 y superior de L1 con destrucción de los mismos, captación de contraste tras la introducción de gadolinio todos en el contexto de la espondilodiscitis existente. Pequeña colección epidural anterior de 5 mm.

Correspondencia:
Roberto Vates Gómez.
Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo Km 12,500 28905.
E-mail: Roberto.vates@salud.madrid.org

En este contexto, de acuerdo con traumatología y debido a la estabilidad de la columna, la ausencia de compromiso neurológico y que ya se había retirado el foco de infección (bypass), se optó por un tratamiento antimicrobiano médico durante 8 semanas más, a ser posible vía oral (un mes después de la cirugía vascular y recibiendo daptomicina).

Pero como el tratamiento prolongado por vía oral para SAMR con trimetoprim-sulfametoxazol o linezolid no parecía el más adecuado en un paciente con insuficiencia renal, se optó por dalbavancina.

Dalbavancina es un antibiótico lipoglicopeptido semi-sintético de administración intravenosa con una vida media plasmática larga que permite dosis semanales. Tiene una actividad intrínseca frente a SARM mayor que la de teicoplanina y vancomicina [1,2] y ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones agudas de la piel y partes blandas en adultos.

Dalbavancina parecía una buena alternativa de tratamiento en nuestro caso ya que evitaba la necesidad de ingreso hospitalario y un catéter permanente para la administración diaria con otras opciones intravenosas, aunque no está indicada en ficha técnica para el tratamiento de osteomielitis. Solon et al., en 2007 en un estudio con animales analizaron la distribución de dalbavancina en hueso utilizando técnicas radiométricas, observando altas concentraciones pasadas dos semanas [3]. Posteriormente Citron et al., en 2014 compararon la actividad *in vitro* de dalbavancina y otros siete agentes frente a distintas especies de *Staphylococcus* aislados en cultivo provenientes de osteomielitis, concluyendo que

dalbavancina tenía la menor CMI a excepción de rifampicina, siendo 8 veces menor que vancomicina y 16 que linezolid [4]. Dunne et al., (2014) realizaron dos estudios fase I (sujetos sanos) ofreciendo datos sobre la dosis de dalbavancina para el tratamiento de osteomielitis, observando que se distribuye en hueso y tejido articular con concentraciones que exceden la CMI para *S. aureus* [5]. Más recientemente Knafl et al., (2016) observaron como este antibiótico reducía exitosamente SARM en biofilms. En base a estos datos, dalbavancina podría ser una opción prometedora para el tratamiento de infecciones en hueso, incluso las asociadas a biofilms [6]. En nuestro caso se utilizó dalbavancina en uso compasivo para tratamiento de espondilodiscitis (primera dosis de carga con 750 mg y después siete dosis semanales de 375 mg, ajustado a función renal). Tras ello, la RMN de control mostró cambios favorables en la espondilodiscitis y una reducción del absceso paravertebral en más de un 80% (figura 2).

En nuestra experiencia dalbavancina promete ser un antibiótico muy útil en la consolidación del tratamiento prolongado de las infecciones osteoarticulares por SAMR, permitiendo garantizar su cumplimiento y externalizar al paciente sin necesidad de vías venosas ni terapia secuencial oral. No obstante, se requieren más estudios para confirmar su efectividad en este campo.

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. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 304–7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.024
2. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MWI. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 2169–79. DOI: 10.1056/NEJMoa1310480
3. Solon EG, Dowell JA, Lee J, King SP, Damle BD. Distribution of radioactivity in bone and related structures following administration dalbavancin to New Zealand White rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3008–3010. DOI: 10.1128/AAC.00020-07
4. Citron DM Tyrrell KL; Goldstein EJ. Comparative in vitro activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:438-440. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.014



Figura 2 RMN lumbar tras tratamiento con dalbavancina: Cambios de espondilodiscitis desde T12 hasta L1, con cifosis local secundaria. Reducción del absceso paravertebral, más de un 80% de su tamaño.

5. Dunne MW, Sailaja Puttagunta, Craig R. Sprenger. Antimicrob. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1849-1855. DOI: 10.1128/AAC.04550-14
6. Knalf D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 36:677-80. DOI: 10.1007/s10096-016-2845-z

Carta al Director

Jorge Jover-García¹
Jesús J. Gil-Tomás²
Javier Colomina-Rodríguez³

Hacia el tratamiento empírico de elección en las infecciones por anaerobios

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira, Valencia.

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Casa de Salud. Valencia.

³Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Article history

Received: 28 February 2018; Revision Requested: 11 June 2018; Revision Received: 19 June 2018; Accepted: 20 July 2018

Sr. Editor: Las bacterias anaerobias constituyen una proporción significativa de la microbiota normal que coloniza las mucosas del ser humano [1]. Participan en infecciones mayoritariamente de origen endógeno, por ruptura de barreras anatómicas debido a cirugía, procesos traumáticos, tumores o isquemia [2]. Las especies más frecuentemente encontradas en muestras clínicas incluyen *Bacteroides* grupo *fragilis*, especies pigmentadas de *Prevotella* spp. y *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Actinomyces* spp., las cuales provocan infecciones de distinta localización que pueden comprometer la vida del paciente [3]. La terapia antibiótica de estas infecciones depende casi exclusivamente del tratamiento empírico, debido a las inherentes técnicas de cultivo en condiciones anaeróbicas y, fundamentalmente, al prolongado tiempo de emisión de los informes microbiológicos. Sin embargo, la falta de detección de estos microorganismos y del correspondiente estudio de sensibilidad antibiótica, junto con el creciente incremento de las resistencias de las bacterias anaerobias a nivel mundial puede implicar fracasos terapéuticos [4]. Este hecho justificaría una vigilancia periódica que detecte cambios de susceptibilidad antibiótica y permita establecer los tratamientos empíricos más adecuados [5,6]. El objetivo del estudio ha sido estudiar y analizar los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de diversos microorganismos anaerobios con la finalidad de predecir los tratamientos empíricos más adecuados en las infecciones causadas por estas bacterias.

Se realizó un estudio prospectivo de los aislamientos clínicos de bacterias anaerobias entre mayo de 2016 y octubre de 2017 en el Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana. Las muestras se cultivaron en caldo

tioglicolato, agar sangre y agar selectivo Schaedler-KV (Becton-Dickinson, BD), en anaerobiosis durante 48-72 horas. La identificación bacteriana se realizó utilizando el sistema comercial Vitek 2 (bioMérieux). Adicionalmente se determinó, mediante la técnica de E-test (Liofilchem), la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los siguientes antimicrobianos: amoxicilina/ácido clavulánico, cefoxitina, imipenem, metronidazol y clindamicina en placas de agar sangre (BD). Los resultados se interpretaron utilizando los puntos de corte establecidos por CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) o EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para bacterias anaerobias. Se analizaron los casos según variables de edad, sexo, tipo de muestra y cultivo.

Durante el periodo de estudio se estudiaron un total de 67 casos. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (rango = 4-89 años). El 63% eran varones. La distribución de las muestras clínicas fue: 59% pus y abscesos, 15% exudados y heridas quirúrgicas, 13% bilis, 12% sangre y 1% líquido amniótico. El 69% de las muestras presentaron un cultivo mixto de bacterias aerobias y anaerobias; el 100% de las muestras de hemocultivo (n= 8) resultaron ser monomicrobianas. Los principales síndromes infecciosos en los que se vieron implicados microorganismos anaerobios fueron: 31% abscesos intraabdominales y perirectales, 13% colecistitis y colangitis, 12% sepsis, 9% celulitis, 9% apendicitis, 7% úlceras y 6% peritonitis. El 60% de los aislamientos pertenecieron al género *Bacteroides* spp.; con menor frecuencia se aislaron *Prevotella* spp. (28%), *Clostridium* spp. (9%) y otros géneros (3%).

Globalmente (considerando bacterias grampositivas y gramnegativas) los porcentajes de sensibilidad *in vitro* fueron: 86% amoxicilina/ácido clavulánico, 71% cefoxitina, 97% imipenem, 97% metronidazol y 35% clindamicina. Las CMI₅₀ y CMI₉₀ para dichos antimicrobianos fueron respectivamente: amoxicilina/ácido clavulánico (1,5 y 8 mg/L), cefoxitina (6 y 32 mg/L), imipenem (0,125 y 0,94 mg/L), metronidazol (1 y 2 mg/L) y clindamicina (>256 mg/L).

Correspondencia:
Javier Colomina-Rodríguez
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.
E-mail: jcolominarodri@yahoo.es

Existen pocos estudios recientes en España sobre la sensibilidad antibiótica de bacterias anaerobias [5]. Los clásicos antibióticos beta-lactámicos anaerobicidas (como amoxicilina-clavulánico y cefoxitina) muestran un porcentaje de sensibilidad inferior al 90%, coincidiendo con otros estudios [7]. Por el contrario, las CMI y la resistencia a carbapenémicos tipo imipenem son muy bajas, en consonancia con otras series [7-9]. La sensibilidad a lincosamidas es escasa, al igual que en otros trabajos donde las resistencias a este antibiótico son crecientes [8-10]. La resistencia a metronidazol, coincidiendo con otros autores [9,10], es por el contrario poco frecuente.

Una de las limitaciones del trabajo es el discreto tamaño muestral estudiado pero, a diferencia de otros trabajos [9], la metodología de los estudios de sensibilidad ha sido homogénea y estandarizada. Este hecho contrasta con los resultados recientemente publicados por nuestro grupo en el que analizábamos la sensibilidad antibiótica de los aislados clínicos de bacterias anaerobias gramnegativas detectados en la Comunidad Valenciana durante 6 años. Estimamos que la heterogeneidad de las técnicas utilizadas para establecer la sensibilidad antimicrobiana y la variabilidad en la interpretación de los resultados por los distintos Servicios de Microbiología podrían ser los responsables de las diferencias detectadas en cuanto a sensibilidad antibiótica [9].

En nuestra experiencia no hemos detectado elevadas resistencias a metronidazol ni imipenem, por lo que estos antimicrobianos siguen siendo la mejor opción como tratamiento empírico en infecciones donde participen bacterias anaerobias, especialmente en los casos graves. Amoxicilina/ácido clavulánico, y sobre todo cefoxitina, presentan tasas de resistencia preocupantes quedando relegado su uso para infecciones más leves. Clindamicina presenta elevadas tasas de resistencia y sólo se debería utilizar como tratamiento dirigido.

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

- Gajdács M, Spengler G, Urban E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):pii: E25. DOI: 10.3390/antibiotics6040025.
- Shenoy PA, Vishwanath S, Gawda A, Shetty S, Anegundi R, Varma M, et al. Anaerobic Bacteria in Clinical Specimens - Frequent, But a Neglected Lot: A Five Year Experience at a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):DC44-DC48. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26009.10311.
- Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother*. 2016;22(1):1-13. DOI:10.1016/j.jiac.2015.10.010.
- Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis*. 2014;59:698-705. DOI: 10.1093/cid/ciu395.
- Gilarranz-Luengo R, Chamizo-López FJ, Horcajada-Herrera I, Bordes-Benítez A. Trends in antimicrobial susceptibility among anaerobes in Gran Canaria: Analysis of 15-years data. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:210-1. DOI: 10.1016/j.eimcc.2017.06.009.
- Hastey CJ, Boyd H, Schuetz AN, Anderson K, Citron DM, Dzink-Fox J, et al. Changes in the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from 2007-2009 to 2010-2012 based on the CLSI methodology. *Anaerobe*. 2016;42:27-30. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.07.003.
- Nagy E, Urbán E, Nord CE. ESCMID study group on antimicrobial resistance in anaerobic bacteria. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:371-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03256.x.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Hecht DW, Goldstein EJ, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 1:S26-33. DOI: 10.1086/647940.
- Gil-Tomás J, Jover-García J, Colomina-Rodríguez J. Vigilancia de la sensibilidad antibiótica de anaerobios gramnegativos: RedMiVa 2010-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:200-1. DOI: 10.1016/j.eimcc.2017.06.001.
- Seifert H, Dalhoff A; PRISMA Study Group. German multicentre survey of the antibiotic susceptibility of *Bacteroides fragilis* group and *Prevotella* species isolated from intra-abdominal infections: results from the PRISMA study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2405-10. DOI: 10.1093/jac/dkq321.

Carta al Director

Fernando Tornero Romero¹
Vicente Estrada^{1,2}
Jorge Carriel¹
María José Núñez-
Orantos^{1,2}
Juan González del Castillo^{3,4}

Diagnóstico de hipertensión arterial en los pacientes infectados por el VIH

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

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

³Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁴Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid, España

Article history

Received: 1 March 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 10 July 2018; Accepted: 19 July 2018

Sr. Editor: Hemos leído con gran interés el trabajo de Leon et al [1] recientemente publicado en su revista alertando acerca prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en el paciente infectado por el VIH. Nos parece un tema de gran trascendencia por lo que nos gustaría realizar algún comentario y comunicar datos de nuestra serie de pacientes.

El control adecuado de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), y en concreto la HTA, constituye un reto más en la atención de los pacientes VIH. Recientemente se ha publicado un estudio que analiza las causas de ingreso hospitalario de estos pacientes, mostrando que la enfermedad cardiovascular está presente en el 10,3% de los casos [2]. La mayor incidencia de eventos cardiovasculares es multifactorial y es consecuencia de alteraciones fisiopatológicas complejas.

Por una parte, estos pacientes presentan mayor incidencia de FRCV clásicos como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y el sedentarismo [3,4]. En segundo lugar, se observa que mientras las tasas de tabaquismo van descendiendo en población general, entre los sujetos VIH se encuentran estables alcanzado valores del 50-60% [5]. En tercer lugar, dentro del continuo cardiovascular es importante la repercusión sobre la homeostasis renal que conlleva la infección por VIH agravando aún más la HTA [6]. Por último, cabe destacar el papel del propio VIH como causa crónica de inflamación por la perpetuación del virus en los reservorios que podría aumentar la incidencia de HTA en estos pacientes, debido a alteración de la barrera intestinal que condicionaría mayores niveles de translocación bacteriana lo cual generaría un estado de activación inmune, y por la inmunosenescencia precoz caracterizada por un incremento de sustancias proinflamatorias y una disfunción de células T reguladoras, que provocan un envejecimiento pre-

mature de la célula endotelial, mayor aterosclerosis, rigidez arterial, mayor neurodegeneración y mayor incidencia de tumores no SIDA [7].

Tal y cómo indican en su artículo Leon et al [1], uno de los principales problemas es el infra-diagnóstico de la HTA, a pesar de que se han comunicado prevalencias cercanas al 50% en algunas series y con incidencia creciente a medida que nuestras poblaciones envejecen [8]. Los autores resaltan el elevado número de pacientes que presentaban cifras de presión arterial (PA) en el límite algo de la normalidad o incluso por encima y lo relacionan con el posible efecto de "bata blanca", proponiendo que la consulta de VIH podría no ser el lugar idóneo para realizar la medición de la PA y que sería preferible su toma ambulatoria. En este sentido, querríamos aportar los datos de nuestra experiencia.

Para ello hemos realizado un sub-análisis de un registro de pacientes VIH de nuestra Unidad que padecen HTA y a los que estudiábamos la existencia de daño en órgano diana. Durante este estudio a los pacientes se les realizaba una monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas. Consideramos efecto de "bata blanca" cuando la observación de un mal control de la PA durante la consulta en la Unidad no se confirmaba con el MAPA. Se definió buen control tensional por MAPA cuando la PA media en 24 horas era < 130/80 mmHg, la PA media durante el periodo de actividad < 135/85 mmHg y la PA media durante el periodo de descanso < 120/70 mmHg. El análisis incluye a 110 pacientes VIH que confrontamos con otros 100 pacientes no VIH del registro de la Unidad de Hipertensión Arterial de nuestro centro, emparejados por edad, sexo y tiempo de evolución de la HTA. Los resultados mostraron que 8 (7,3%) pacientes presentaron efecto de bata blanca en los VIH comparado con 20 (20%) en los no VIH ($p=0,003$). También es importante resaltar que la prevalencia del efecto "bata blanca" en la población general comunicada en la literatura es del 20-25% [9,10].

En conclusión, nuestros datos muestran que los pacientes VIH no muestran mayor prevalencia de efecto bata blanca

Correspondencia:
Fernando Tornero Romero
Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Tfno: (34) 91.330.37.50
Fax: (34) 91.330.35.69
Email: ftornero_r@hotmail.com

comparados con la población general y que probablemente, ante la sospecha de este efecto, la solución no sea su medición ambulatoria, sino la realización de un MAPA de 24 horas, considerando la trascendencia del diagnóstico de HTA sobre el pronóstico de los pacientes.

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. León R, Reus S, Díez M, Portilla J. Undiagnosed arterial hypertension in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(1):58-59. PMID:29390601
2. Seng R, Mutuon P, Riou J, Duvivier C, Weiss L, Lelievre JD, et al. Hospitalization of HIV positive patients: Significant demand affecting all hospital sectors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;66(1):7-17; doi: 10.1016/j.respe.2017.08.002. PMID: 29233572
3. Chu C, Pollock LC, Selwyn PA. HIV-Associated Complications: A Systems-Based Approach. *Am Fam Physician*. 2017;96:161-169. PMID: 28762691
4. Sanz-Almazán M, Montero-Carretero T, Sánchez-Ramón S, Jorge-Bravo MT, Crespo-Soto C. Estudio descriptivo de las complicaciones agudas diabéticas atendidas en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2017;29:245-8. PMID: 28825279
5. Petoumenos K, Law MG. Smoking, alcohol and illicit drug use effects on survival in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:514-520. PMID: 27327615
6. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017;37:2363-2374. PMID: 29694807
7. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6825493. doi: 10.1155/2017/6825493. PMID: 29209103
- 8.- Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:530-540. PMID: 28689734
9. Omboni S, Aristizabal D, De La Sierra A, Dolan E, Head G, Kahan T, et al. Hypertension types defined by clinic and ambulatory blood pressure in 14143 patients referred to hypertension clinics worldwide. *J Hypertens*. 2016;34:2187-98. PMID: 27512964
10. Villamor Ordozgoiti A, Priu Parra I, España Salvador MC, Torres Valdés C, Bas Ciudad MP, Ponce Quilez MR. Intervención para reducir la repercusión en el sueño de la luz y el ruido en áreas de observación de urgencias. *Emergencias*. 2017;29:39-42. PMID: 28825267

Carta al Director

María José Pena López
Melisa Hernández Febles
José Alejandro Medina
Galindo
Rita Desirée Pérez Jiménez

Resistencia del VIH-1 a los inhibidores de la integrasa en pacientes naïve en Gran Canaria en 2017

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Article history

Received: 20 March 2018; Accepted: 17 July 2018

Sr. Editor: En los últimos años, los fármacos inhibidores de la integrasa (INI) se han incorporado en las pautas de elección en el tratamiento de inicio de los pacientes VIH [1]. Hasta el momento, sólo se ha publicado un pequeño número de casos de transmisión de resistencias en todo el mundo [2-5], por lo que la realización de un test de resistencia en pacientes sin tratamiento previo, solo se recomienda para los casos en los que existe una sospecha alta de la resistencia [1].

Con el uso incrementado de estos fármacos, se espera que la resistencia transmitida aumente, ya que en los pacientes en fracaso al tratamiento con raltegravir y elvitegravir se han detectado resistencias en porcentajes que varían desde un 4% hasta un 44% [6-8]. En España, la prevalencia real es desconocida, debido a la escasez de estudios publicados.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de transmisión de cepas resistentes a los INI y los factores predictivos de transmisión, realizamos un estudio en el que se incluyeron prospectivamente todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el año 2017 en un hospital de Gran Canaria que atiende una población de 336,031 habitantes.

Se recogieron datos demográficos (sexo, edad, país de origen), factor de riesgo de transmisión, presencia de infección primaria reciente (definida como la seroconversión documentada en los últimos 12 meses), infección tardía (<350 CD4), nivel de CD4 y subtipo de VIH. A todos los pacientes se les realizó un test de resistencia por secuenciación del gen de la integrasa, utilizando el sistema *Viroseq HIV-1 Integrase Genotyping* (Abbott Molecular). Para la interpretación de la resistencia se utilizaron los criterios de interpretación de la Universidad de Stanford.

De los 63 pacientes diagnosticados, se realizó el test de

resistencia en 61 (96,8%); 52 (85,2%) varones y con una edad media de 37,6 (intervalo: 19-65) años. Doce (19,7%) eran extranjeros y 55 (90,2%) referían como factor de riesgo la transmisión sexual. En 13 (21,3%) pacientes se documentó una infección primaria reciente y 28 (45,9%) pacientes tuvieron una infección tardía. Catorce (22,9%) pacientes estaban infectados con subtipos no-B.

No se detectaron mutaciones mayores de resistencia primaria en ningún paciente. Se detectaron mutaciones de resistencia accesorias en 10 (16,7%) pacientes, las cuales se muestran en la tabla 1.

Ningún paciente presentó resistencia a dolutegravir, uno (1,6%) presentó resistencia de bajo nivel a raltegravir y elvitegravir y uno (1,6%) una potencial resistencia de bajo nivel a raltegravir y elvitegravir. De los pacientes con mutaciones de resistencia, todos eran varones, la edad media fue de 35,2 años y la vía de transmisión fue sexual. Dos (20%) pacientes presentaron una infección primaria reciente y 5 (50%) tuvieron un diagnóstico tardío. Todas las mutaciones de resistencia se detectaron en portadores del subtipo B, uno de ellos coinfectado con un subtipo F. Todos eran españoles, excepto el paciente que tenía la coinfección B+F, que procedía de Venezuela, y un paciente francés con subtipo B.

A pesar del uso extendido de estos fármacos, en nuestra área no se están transmitiendo variantes con mutaciones de resistencia primarias a los INI, en contraste a lo que ocurrió con la introducción de otras clases de fármacos antirretrovirales. Este hecho ya se ha descrito en otras áreas, en donde la resistencia ha permanecido constante desde antes de la introducción de los INI [9]. A pesar de la ausencia de mutaciones mayores, no son raras las mutaciones accesorias polimórficas, ya detectadas antes de la introducción de los INI [10] y que potencialmente afectan a la sensibilidad. En nuestro estudio, estas mutaciones se han detectado principalmente en pacientes infectados por el subtipo B y la más frecuente fue la L74I. Es importante destacar la presencia de la variante no polimór-

Correspondencia:
María José Pena López
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Servicio de Microbiología c/Barranco de la Ballena s/n
35019- Las Palmas de Gran Canaria
Tfno: 928450577 - Fax: 928449292
E-mail: mpenlop@gobiernodecanarias.org

Tabla 1		Mutaciones de resistencia accesorias detectadas en los pacientes diagnosticados.		
Mutación	Nº (%) pacientes	Subtipos	Tipo de mutación	Resistencia
L74I	7 (11,5%)	B	Polimórfica	No
Q95K	1 (1,7%)	B	No polimórfica	DTG:NR EVG, RAL: Potencial RBN
V151I	1 (1,7%)	B	Polimórfica	No
L74I, G163R	1 (1,7%)	B+F	G163R: Polimórfica en subtipo F L74I: Polimórfica en subtipo B	DTG:NR EVG, RAL: RBN

DTG: dolutegravir. EVG: elvitegravir. RAL: raltegravir. NR: no resistencia. RBN: resistencia de bajo nivel.

fica Q95K y la aparición en un paciente, con una mezcla de dos subtipos (B y F), de dos mutaciones accesorias polimórficas, la L74I y la G163R, que generan bajo nivel de resistencia a raltegravir y elvitegravir. La aparición de estas mutaciones nos sugiere la necesidad potencial de extender la vigilancia, lo que nos permitirá conocer la posible transmisión de resistencias con el progresivo incremento en el uso de los INI, aunque actualmente no creemos necesario disponer de un test de resistencia basal antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos.

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. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan (2017). Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(7):435-445. DOI:10.1016/j.eimc.2017.04.001
2. Young B, Frankness S, Greenberg KS, Thomas A, Martens S, Clair M, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2011; 16: 253-6. DOI:10.3851/IMP1748
3. Boyd AD, Maldarelli F, Sereti I, Ouedraogo GL, Rehm CA, Boltz V, et al. Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF_AG-infected patient. *Antivir Ther* 2011; 16:257-61. DOI: 10.3851/IMP1749
4. Lai CC, Liu WC, Fang CT, Yang JY, Chang LH, Wu PY, et al. Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:226-34. DOI: 10.1093/jac/dkv284
5. Bradley-Stewart A, Urcia C, MacLean A, Aitken C, Gunson R. HIV-1 integrase inhibitor resistance among treatment naïve patients in the West of Scotland. *J Clin Virol* 2017; 92:7-10. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.012
6. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S, Traub MA, et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1 infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1507-12. DOI: 10.1093/jac/dku535
7. Doyle T, Dunn DT, Ceccherini-Silberstein F, de Mendoza C, García F, Smit E, et al. Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naïve and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:3080-6. DOI: 10.1093/jac/dkv243
8. You J, Wang H, Huang X, Qing Z, Deng Z, Luo J, et al. Therapy-emergent drug resistance to integrase strand transfer inhibitors in HIV-1 patients: a subgroup meta-analysis of clinical trial. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160087. DOI:10.1371/journal.pone.0160087.
9. Scherrer AU, Yang WL, Kouyos RD, Böni J, Yerly S, Klimkait T, et al. Successful prevention of transmission of integrase resistance in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2016; 214:399-402. DOI: 10.1093/infdis/jiw165
10. Casadellà P, van Ham PM, Noguera-Julian M, van Kessel A, Pou C, Hofstra LM, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2885-2888. DOI:10.1093/jac/dkv202

Documento de Consenso

Juan González del Castillo¹
Francisco Javier Candel²
Javier de la Fuente³
Federico Gordo⁴
Francisco Javier Martín-
Sánchez⁵
Rosario Menéndez⁶
Abel Mujal⁷
José Barberán⁸

Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar

¹Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

²Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

³Sociedad Española de Medicina Interna.

⁴Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.

⁵Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología.

⁶Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

⁷Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio.

⁸Sociedad Española de Quimioterapia.

Article history

Received: 8 August 2018; Accepted: 4 September 2018

RESUMEN

Denominamos enfermedad pulmonar obstructiva crónica a un conjunto de procesos clínicos que tienen en común una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo, salpicada de episodios de reagudización (exacerbaciones o brotes). Estas exacerbaciones se hacen con el tiempo más frecuentes e intensas deteriorando la función pulmonar. La principal causa de estas agudizaciones es la infección bacteriana. Existen múltiples guías y documentos que abordan el manejo de esta patología. Sin embargo, se centran fundamentalmente en el tratamiento durante la fase estable. Este documento realiza un abordaje del problema de la exacerbación aguda con origen infeccioso desde una perspectiva multidisciplinar, centrándonos en el abordaje integral del proceso, y aborda la etiología, resistencias a los antimicrobianos, estudios microbiológicos, la estratificación del riesgo y el manejo terapéutico empírico inicial, antibiótico y concomitante. Además, incluye una aproximación frente aspectos más complejos como son el manejo de poblaciones especiales (ancianos, inmunodeprimidos) o del fracaso terapéutico ante el tratamiento instaurado. Por último, se discuten específicamente temas más controvertidos como la profilaxis de la infección o el tratamiento paliativo.

Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a set of clinical processes that have in common a chronic and progressive

obstruction to airflow, with episodes of exacerbation. These exacerbations are more frequent and severe over time, deteriorating the lung function. The main cause of exacerbations is bacterial infection. There are multiple guidelines and documents that statement the management of this pathology. However, they focus primarily on the treatment during the stable phase. This document addresses the problem of acute exacerbation due to an infection from a multidisciplinary perspective, focusing on the integral approach to the process, and including etiology, microbiological studies, resistance to antimicrobials, risk stratification and initial empirical therapeutic management (antibiotic and concomitant). In addition, it includes an approach to more complex aspects such as the management of special populations (elderly and immunosuppressed) or therapeutic failure. Finally, more controversial topics such as prophylaxis of infection or palliative treatment are specifically discussed.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad grave y su exacerbación es una causa frecuente de hospitalización [1]. Aproximadamente un 10% de la población mundial mayor de 40 años sufre la enfermedad y es la cuarta causa de mortalidad en el mundo [2].

La historia natural de la EPOC incluye episodios repetidos de exacerbación. Éstos son infrecuentes en la EPOC temprana, pero son una característica habitual de la enfermedad cuando está en un estadio moderado o grave [3], y representan una importante causa de morbi-mortalidad, utilización de recursos del sistema de salud y pérdida de productividad. Aquellos pacientes que experimentan entre 2,5-3 exacerbaciones por año tienen peor calidad de vida, una disminución más rápida de la función pulmonar y una mayor tasa de reingreso hospitalario. La mortalidad intrahospitalaria varía entre un 4-30% [4] y su presencia se asocia con la gravedad de la exacerbación, especialmente la hipoxia refractaria, la edad avanzada, la mal-

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

nutrición y la presencia de comorbilidades [3]. Por otra parte, las exacerbaciones, y particularmente las hospitalizaciones derivadas de ésta, representan alrededor de un 70% de los costes sanitarios de la EPOC [5].

Existen múltiples documentos que ofrecen directrices para el diagnóstico, el manejo, el tratamiento y la prevención de la EPOC publicados tanto por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) como por distintas sociedades científicas. Sin embargo, estos documentos hacen énfasis en el manejo del paciente durante la fase estable del mismo. El motivo del presente documento surge del interés en profundizar en el manejo de los episodios de agudización.

Este documento es fruto del trabajo de un grupo de expertos que representan varias sociedades científicas, o grupos de trabajo de éstas, con el fin de establecer una serie de recomendaciones específicas en relación con la etiología, la presentación clínica y el manejo, basadas en la evidencia científica disponible. La elaboración del mismo se llevó a cabo tras solicitar a los integrantes una revisión y selección de los estudios de mayor calidad publicados, según su criterio, y que establecieran una serie de recomendaciones para la práctica clínica diaria. Finalmente, se elaboró un documento que fue discutido y aprobado por todos los miembros del grupo de trabajo.

DEFINICIÓN DE LA EXACERBACIÓN

La agudización o exacerbación aguda de la EPOC (EAEPOC) se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y que se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen del esputo o cambios en su coloración.

La identificación de la causa que provoca la EAEPOC es de gran importancia de cara a la planificación de un tratamiento adecuado. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los casos la etiología no se llega a conocer. La causa más frecuente es la infección del árbol traqueobronquial (50-70%), mientras que la contaminación ambiental puede ser la causante de un 5-10% de los casos [6].

El incremento progresivo de las resistencias bacterianas es considerado actualmente como una emergencia sanitaria. Entre los principales factores implicados se incluye el uso repetido y prolongado de los antimicrobianos. Por lo tanto, es importante discriminar a los pacientes que puedan tratarse de manera segura sin antibióticos y optimizar el tratamiento en aquellos que lo precisan.

ETIOPATOGENIA

Existen 2 teorías que tratan de explicar la etiopatogenia de la infección bacteriana. La primera de ellas hace referencia al cambio de las cepas colonizadoras, según la cual cuando un nuevo microorganismo alcanza el epitelio bronquial aumenta la probabilidad de que se desarrolle una EAEPOC, segunda-

ria a un retraso en la respuesta inmune específica frente esta nueva cepa. La segunda teoría se sustenta en estudios que muestran que los pacientes con EAEPOC presentan concentraciones superiores de los patógenos que habitualmente les colonizan durante la fase estable. Este aumento de la densidad bacteriana genera un incremento de la mediación inflamatoria, deparando la aparición de signos clínicos al superar un determinado dintel. En ocasiones este proceso se desencadena por una infección, sin embargo en otros la causa no es infecciosa (polución, embolia pulmonar, etc). Si no se detecta y corrige la causa del desequilibrio entre el aclaramiento ciliar y el aumento del crecimiento bacteriano, se desencadenará la exacerbación. Se desconoce el dintel de microorganismos necesarios para desencadenar esta respuesta inflamatoria que desencadena la exacerbación, pero es distinto para cada tipo bacteriano. Así, la concentración bacteriana necesaria para desencadenar la exacerbación es mayor en *Moraxella* spp o *Haemophilus* spp que en *Streptococcus pneumoniae* y menor en *Pseudomonas aeruginosa*.

Al instaurar el tratamiento antibiótico y reducir la carga bacteriana el paciente mejoraría. No obstante, al cesar la presión antibiótica, los microorganismos volverían a proliferar hasta volver a alcanzar el dintel clínico y provocar un nuevo episodio de agudización. Esto explicaría que una mayor erradicación bacteriana mediante el antibiótico se traduzca en un mayor intervalo de tiempo sin episodios de exacerbación [7,8].

Por tanto, con frecuencia el daño en la EAEPOC no se produce por invasión bacteriana tisular, sino por el efecto patogénico pasivo derivado de la propia presencia de la bacteria que coloniza la superficie mucosa bronquial, generando una mediación inflamatoria y quimiotáctica constante en el bronquio que desencadena la agudización clínica. Cualquier circunstancia concomitante que retrase el aclaramiento ciliar (la contaminación, el humo del tabaco, un proceso viral inespecífico, un broncoespasmo de cualquier origen) facilitará una mayor concentración bacteriana en el bronquio con las consecuencias inflamatorias y clínicas que conlleva [9].

La erradicación del microorganismo una vez establecida la colonización crónica es muchas veces inalcanzable y, por tanto, los objetivos terapéuticos están destinados a mantener una carga microbiana basal lo más baja posible y a reducir rápidamente el inóculo bacteriano en las exacerbaciones [10].

Otro aspecto importante a considerar en los pacientes con EPOC grave es la colonización por *P. aeruginosa*, que tiene capacidad para la formación de biopelículas. Éstas liberan antígenos y estimulan la producción de anticuerpos, inhiben la proliferación de los linfocitos T y los monocitos periféricos e interfiere sobre la blastogénesis de las células B. También parece afectar adversamente la opsonización y la fagocitosis al inhibir la quimiotaxis, e inhibe las rutas metabólicas dependientes de oxígeno conduciendo a la muerte intracelular [11]. La presencia de biopelículas puede condicionar una infección crónica y el fracaso terapéutico.

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

De forma global, los virus juegan un papel importante en las exacerbaciones infecciosas. En los diferentes trabajos en los que se utilizó la PCR se observó que alrededor de un 35%-45% de las infecciones eran de origen viral y aproximadamente un 25% eran coinfecciones por bacterias y virus [12,13]. Además, un estudio mostró que la presencia de coinfección se asocia a una exacerbación más grave y a un aumento de la probabilidad de reingreso [14].

Respecto a la etiología bacteriana, se debe considerar por una parte la gravedad de la EPOC y por otra, que cada vez está tomando mayor relevancia, la modificación del microbioma pulmonar. En este sentido, conviene recordar que el microbioma pulmonar está formado por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y en menor proporción por *Proteobacteria*, donde se incluyen microorganismos potencialmente patógenos como el *Haemophilus*. Diferentes estudios han comprobado una disminución de la diversidad bacteriana a medida que la enfermedad progresa, con un aumento del *Phylum Proteobacteria* [15]. En un trabajo sobre la dinámica del microbioma pulmonar en las exacerbaciones, se observó una disminución de *Firmicutes* y un aumento significativo de *Proteobacteria* en comparación con las muestras durante la fase estable, concluyendo que el microbioma pulmonar juega un papel relevante en la exacerbación [16].

En los pacientes con EPOC leve-moderado *H. influenzae* es el patógeno más frecuentemente aislado (20-30%), seguido de *S. pneumoniae* (10-15%) y *M. catarrhalis* (10-15%) [17]. Según se va deteriorando la función pulmonar o las exacerbaciones se hacen más frecuentes existe un mayor riesgo de infección por bacilos gramnegativos entéricos o *P. aeruginosa* [18] (tabla 1). *Staphylococcus aureus* se aísla, en general, de forma infrecuente. No está claramente establecido el papel de las bacterias atípicas como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* en pacientes con EAPOC, aunque en todo caso su representación es muy baja [19].

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección por microorganismos resistentes, especialmente por *P. aeruginosa*, son la hospitalización reciente, la institucionalización, la administración de antibióticos en los 3 meses previos o más de 4 veces al año, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) < 30%, el tratamiento previo con corticoides orales, la presencia de bronquiectasias, la colonización o aislamiento previo de *P. aeruginosa* y la utilización de ventilación mecánica u otros procedimientos invasivos [19-23].

Tabla 1		Posibles microorganismos causantes de una exacerbación en función de la FEV1 (modificado de Domenech et al [18])
	FEV1 (%)	Microorganismos
Leve- Moderado	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Grave	30-50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella Catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae
Muy grave	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente Enterobacteriaceae multirresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

SITUACIÓN DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Si bien los microorganismos más frecuentes en la EAPOC mantienen en nuestro país unos aceptables niveles de susceptibilidad a los antimicrobianos, hay que tener en cuenta las crecientes tasas de resistencia entre aquellas bacterias frecuentemente implicadas en los pacientes con EPOC grave o con exacerbaciones frecuentes que requieren ingreso hospitalario, como es el caso de *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *S. aureus*.

***Streptococcus pneumoniae*.** Existe una preocupación creciente sobre el porcentaje de aislamientos bacterianos resistentes a los antibióticos en las EAPOC de carácter infeccioso. En nuestro medio, la mayor controversia radica en las tasas de resistencia a penicilina comunicadas para el *S. pneumoniae* [17]. La tasa de cepas con sensibilidad reducida a penicilina en España en 2016 publicada por la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) fue de un 25% [24]. Sin embargo, el porcentaje de resistencia a penicilina varía en función del tipo de muestras y de los puntos de corte para la CMI que se utilicen: CMI <0,06 mg/L, según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), y CMI <2 mg/L, según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) americano, para penicilina parenteral en infecciones no meningeas [25]. Tomando como referencia los puntos de corte establecidos por el CLSI para infección no meningea, dos estudios recientes demostraron que la sensibilidad a penicilina, levofloxacin y eritromicina en los aislados de cepas de neumococo invasivas eran de un 99,6% 99,5% y 76%, respectivamente [26, 27]. En los estudios realizados específicamente en pacientes con EPOC se ha evidenciado una sensibilidad antimicrobiana para *S. pneumo-*

niae a penicilina de un 100% [28]. Por otra parte, se debe considerar que cefditoreno tiene mayor actividad que cefaclor y cefuroxima frente al neumococo [29]. Cefixima no tiene adecuada actividad frente a neumococo [29].

Respecto a la actividad de los macrólidos frente al neumococo, la resistencia mediada por metilasas ribosomales afecta a aquellos con menos de 16 átomos de carbono (eritromicina y claritromicina). Sin embargo, aquellos con 16 o más (azitromicina, josamicina y midecamicina) no se ven afectados por este mecanismo, siendo además activos frente a otros géneros causales de la EAPOC (*H. influenzae* y *M. catarrhalis*).

Haemophilus influenzae. La resistencia a aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) en cepas de *H. influenzae* oscila en España entre un 20-25%. En la mayoría de las ocasiones, esta mediada por la producción de betalactamasas tipo TEM-1 o ROB-1 apareciendo en un 30-50% de las cepas [30]. La resistencia a cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima y cefaclor) varía entre un 5-15%, siendo excepcional (menor al 1%) para cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoreno). Las resistencias a macrólidos pueden variar para claritromicina, aunque son <1% para azitromicina por su mayor actividad intrínseca *in vitro* [30]. Por último, las resistencias a fluoroquinolonas y a amoxicilina-clavulánico son anecdóticas (<1%).

Moraxella catarrhalis. Entre un 75-95% de las cepas de *M. catarrhalis* son productoras de β -lactamasas (BRO-1 en el 90%, BRO-2 y BRO-3), lo que determina su amplia resistencia a las aminopenicilinas (>60%). Para las fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de tercera generación la tasa de resistencias es <1%. Las resistencias a las cefalosporinas de segunda generación están en torno a un 5%. Para los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad *in vitro* [30].

Pseudomonas aeruginosa. Más preocupante es la creciente resistencia a múltiples antibióticos en cepas de *P. aeruginosa*, patógeno muy frecuente en agudizaciones de pacientes con EPOC grave, bronquiectasias, tratamientos antibióticos previos, hospitalizaciones y corticoides sistémicos. Especial relevancia tiene el desarrollo de resistencias a carbapenémicos, que se sitúa en torno a un 21% en España [24], lo que limita marcadamente las opciones terapéuticas. Las tasas de resistencia para otros antipseudomónicos son variables en función de la zona geográfica (más del 25% a quinolonas, 10-15% a aminoglicósidos, 15-30% a ceftazidima y 20-25% a carbapenémicos y piperacilina/tazobactam). Aunque los datos comunicados por el ECDC sobre *P. aeruginosa* multirresistente (aquella con resistencia adquirida al menos a tres grupos terapéuticos) se sitúa en torno a un 15% [24], centrándonos específicamente en los estudios efectuados sobre pacientes con EAPOC, se han descrito en España tasas de *P. aeruginosa* multirresistente del 35% [31].

Enterobacterias. Respecto a las enterobacterias hay que destacar la elevada resistencia en nuestro medio de *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* a quinolonas, siendo de un 32% y 22% respectivamente según los datos de la EARS-NET [24]. Existe además un incremento progresivo de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, que en algunos estudios se sitúa en torno a un 18% [27]. La aparición de brotes hospitalarios por enterobacterias productoras de carbapenemasas también comienza a ser un problema importante en España. No obstante, cabe reseñar que la tasa global de *K. pneumoniae* productoras de dichas β -lactamasas (principal enterobacteria causante de brotes hospitalarios) aún sigue siendo baja [24, 32].

Staphylococcus aureus. Por último, es importante destacar también las elevadas tasas de *S. aureus* resistentes a meticilina aislados en esputo, sobre todo teniendo en cuenta que la EPOC se ha asociado a la presencia de dicha resistencia como factor de riesgo independiente [33]. Estas varían también en función de los centros, siendo de un 25% a nivel global en España [24].

SOLICITUD DE ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Entre los procedimientos diagnósticos no invasivos se encuentran el frotis nasofaríngeo, para la detección mediante técnicas moleculares de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis* o virus respiratorios en periodo estacional (gripe, virus respiratorio sincitial), y el esputo, ya sea espontáneo o inducido tras inhalación de NaCl al 3% mediante un nebulizador. La rentabilidad del cultivo de esputo para determinar la etiología de la EAPOC se sitúa en torno a un 20-25%, pudiendo incrementarse a un 40-50% en el caso de ser purulento y siendo escasa la rentabilidad del esputo mucoso [34, 35]. A pesar de estos porcentajes, resulta útil su estudio microbiológico, ya que, aunque no represente la verdadera etiología de la EAPOC, la obtención de un microorganismo y su sensibilidad, permite elegir un antimicrobiano que reduzca la carga bacteriana bronquial contribuyendo de esta manera a facilitar el aclaramiento ciliar bronquial y a una subsiguiente reducción inflamatoria intra-bronquial que depare una mejoría clínica de la exacerbación.

La serología sanguínea para la detección de patógenos intracelulares y las antigenurias carecen de utilidad clínica en la reagudización de EAPOC, a menos que exista una consolidación alveolar simultánea. Del mismo modo, el hemocultivo tan solo resulta útil en aquellos casos en los que la EAPOC se acompaña de sepsis o una neumonía grave que requiera hospitalización. No deben cultivarse las secreciones espontáneas o recogidas de la cánula de traqueotomía, ya que esta se coloniza en las 24 primeras horas de su inserción con múltiples bacterias no necesariamente causantes de la infección broncopulmonar. La tinción de Gram de esputo en la EAPOC solo se correlaciona con un cultivo positivo en un 35% de los casos y, por tanto, no se recomienda su uso generalizado. Sin embargo, una tinción negativa en pacientes sin disfunción pulmonar y con menos de 2 exacerbaciones al año podría ser útil para no iniciar tratamiento antimicrobiano [36].

Tabla 2		Clasificación de la gravedad de una EAEPOC según las guías GOLD [38].
Agudización muy grave (o amenaza vital)	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Parada respiratoria - Disminución del nivel de consciencia - Inestabilidad hemodinámica - Acidosis respiratoria grave (pH < 7.30). 	
Agudización grave	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: <ul style="list-style-type: none"> - Disnea 3-4 de la escala mMRC - Cianosis de nueva aparición - Utilización de musculatura accesoria - Edemas periféricos de nueva aparición - Sat O2 < 90% o PaO2 < 60 mmHg - PaCO2 > 45 mmHg (paciente sin hipercapnia previa) - Acidosis respiratoria moderada (pH: 7.30 – 7.35) - Comorbilidad significativa grave^a - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.). 	
Agudización moderada	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 basal < 50% - Comorbilidad cardíaca no grave - Historia de 2 o más agudizaciones en el último año. 	
Agudización leve	No se debe cumplir ningún criterio previo.	

EAEPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mMRC: escala modificada de la disnea; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

^aComorbilidad significativa grave: cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía.

Los procedimientos diagnósticos invasivos en la EAEPOC se circunscriben al broncoaspirado selectivo (BAS), el cepillado bronquial mediante catéter telescópico protegido (CTP) y el lavado broncoalveolar (LBA), y a menudo se realizan en el contexto de una infección simultánea del espacio aéreo terminal. El LBA es de elección en el caso de infección de los espacios aéreos distales, mientras que el CTP está más indicado cuando la patología se encuentra en un segmento bronquial [37]. Los puntos de corte vigentes en neumonía para BAS, LBA, y CTP son 10^6 , 10^4 , y 10^3 UFC/ml, respectivamente. En la EAEPOC sin afectación del espacio aéreo terminal, la obtención del microorganismo, con independencia de su recuento, permitirá disponer del antibiograma para optimizar el tratamiento. Estos procedimientos diagnósticos se deben plantear en pacientes con EAEPOC muy graves, inmunodeprimidos, o ante situaciones de fracaso terapéutico.

En resumen, podemos decir que en pacientes con una mayor gravedad de la EAEPOC, ante el fracaso al tratamiento antibiótico previo o en aquellos con factores de riesgo de resistencia, es imprescindible hacer cultivos del esputo e incluso toma de muestras invasivas del pulmón para identificar los microorganismos causales.

ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD Y DECISIÓN DE INGRESO

Las guías GOLD [38] estratifican la gravedad de la EAEPOC en función de diferentes parámetros clínicos (tabla 2). No obstante, también serían aplicables para este fin las escalas utilizadas para estratificar la gravedad de los pacientes infectados, como los sistemas de triaje estructurado [39], la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) [40,41] o los biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica.

Una de las decisiones más importantes en el manejo de los pacientes con EAEPOC radica en la elección del lugar donde se debe realizar el tratamiento de forma eficaz y con el máximo margen de seguridad para el paciente. Esta decisión tiene diferentes posibilidades, entre las que se encuentran, el tratamiento ambulatorio, en una residencia o un centro socio-sanitario, el ingreso en unidades vinculadas a urgencias, la hospitalización a domicilio, la hospitalización convencional, las unidades especiales de atención y monitorización o el ingreso en el servicio o unidad de Medicina Intensiva (SMI). Esta decisión tiene una importante repercusión en los recursos que se van a dedicar a la atención del paciente en función del riesgo potencial de

Tabla 3 Criterios de hospitalización según las guías GOLD [38].

- 1.- Respuesta insuficiente al tratamiento inicial urgente.
- 2.- Datos de gravedad de nueva aparición (alteración del nivel de conciencia, o distrés respiratorio).
- 3.- Deterioro importante de la situación basal del paciente acompañado de aumento en la necesidad de oxígeno o aparición de dificultad respiratoria.
- 4.- Pacientes con EPOC severo por ejemplo con FEV1 inferior al 50%.
- 5.- Historia clínica de exacerbaciones frecuentes o ingresos hospitalarios por reagudización.
- 6.- Comorbilidades severas o situación de fragilidad.
- 7.- Insuficiente apoyo o soporte domiciliario.

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

la agudización y sabiendo que esta decisión debe tomarse de la forma más rápida posible (fundamentalmente en el caso de episodios que puedan comprometer la vida del paciente) para evitar un retraso en la aplicación de tratamientos adecuados que lleven a una peor evolución en materia de morbimortalidad y coste sanitario [42]. Debemos tener en cuenta que un 80% de los episodios de reagudización pueden ser tratados de forma ambulatoria tras recibir un tratamiento inicial adecuado [43], bien en su centro de salud o en los servicios de urgencias hospitalarios. Las guías GOLD [38] hace una propuesta de criterios de hospitalización, que se recogen en la tabla 3.

En la actualidad, se están creando sistemas de atención intensiva a domicilio, bien con soporte tecnológico y sistemas de telemonitorización, o bien con sistemas de incremento de la atención domiciliaria. Estos sistemas excluyen a los pacientes en peor situación clínica (disminución del nivel de conciencia o acidosis con pH inferior a 7,35, cambios radiológicos o electrocardiográficos agudos, necesidades de VMI, comorbilidades significativas o escaso soporte social) [44].

Las unidades de corta estancia son alternativas a la hospitalización convencional, donde ingresan pacientes estables desde un punto de vista respiratorio y hemodinámico, con respuesta al menos parcial al tratamiento inmediato, que no requiere procedimientos diagnósticos ni terapéuticos complejos y que, probablemente, van a recuperarse en un corto periodo de tiempo (48-72 horas) [45]. También pueden ser candidatos al ingreso en este tipo de unidades los pacientes que inicialmente presenten criterios de derivación a hospitalización a domicilio y que no reúnan las condiciones psicosociales y/o familiares para ello [46,47].

Las unidades de hospitalización a domicilio (UHD) se han ido consolidando en los últimos años como una alternativa eficaz, segura y eficiente en el manejo de los pacientes con EAPOC. Diversos estudios evidencian que permiten la recuperación del paciente exacerbado sin un aumento de la tasa de reingresos, recaídas o fracasos terapéuticos. [48]. La guía española de la EPOC (GesEPOC) considera que la UHD representa una alternativa asistencial en estos pacientes si no presentan acidosis respiratoria [49]. En el domicilio del paciente, y bajo supervisión del personal de la UHD, se pueden llevar a cabo las terapias respiratorias necesarias (oxigenoterapia, aerosoltera-

pia y ventilación no invasiva domiciliaria) para el tratamiento de la descompensación, así como otros tratamientos típicos en las exacerbaciones respiratorias como esteroides intravenosos u orales y antibioterapia oral o intravenosa.

En cuanto a la necesidad de ingreso en el SMI, debe considerarse ante la aparición de datos de insuficiencia respiratoria grave. Esta decisión debe ser tomada de forma precoz ya que existe evidencia que muestra que el retraso del ingreso en el SMI o del inicio de un soporte ventilatorio adecuado puede empeorar el pronóstico, aumentar el riesgo de complicaciones e incrementar el tiempo de ventilación mecánica y estancia en el SMI y en el hospital [50]. En general, se debe considerar el ingreso en el SMI en aquellos episodios de agudización acompañados de frecuencia respiratoria superior a 30 rpm, empleo de musculatura accesoria, cambios agudos en el nivel de conciencia, hipoxemia que no responde a tratamiento con oxígeno suplementario con FiO2 superior al 40% o hipercapnia con pH inferior a 7,25, inestabilidad hemodinámica o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria [38, 51], y siempre que no exista una limitación del esfuerzo terapéutico,

Dependiendo de la organización de cada centro hospitalario, se pueden crear sistemas de transición rápida que permitan escalar la atención de estos pacientes entre zonas convencionales de hospitalización, unidades de cuidados intermedios respiratorios o SMI. Para ello, estas transiciones deben ser adecuadas, con trabajo multiprofesional y multidisciplinar y no retrasar las posibles actuaciones como la utilización de ventilación mecánica no invasiva o la necesidad de intubación y ventilación mecánica convencional. En función de esta organización, se pueden estratificar diferentes niveles de monitorización, con sistemas de alerta y tratamiento en función de la prioridad clínica de cada paciente [52-54].

RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Indicación de antibiótico. El tratamiento antibiótico no está recomendado para todos los pacientes con exacerbación, ya que su etiología no está siempre relacionada con una infección bacteriana. Para realizar la recomendación de instaurar antibioterapia en la EAPOC se debe valorar tanto la gravedad

del episodio como las características de la presentación clínica que identifiquen síntomas y signos que sugieran la presencia de infección bacteriana.

Diversos estudios, incluyendo metaanálisis y revisiones sistemáticas, muestran que entre los pacientes con exacerbación tratados con antibioterapia existe una menor probabilidad de fracaso terapéutico y un mayor tiempo hasta la siguiente exacerbación [55]. No obstante, existe un grupo importante de pacientes, entre los no tratados con antibiótico, que no presenta fracaso terapéutico. Esta circunstancia hace necesario identificar mejor los pacientes que requieren su administración.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Anthonisen [56] (disnea, incremento del volumen del esputo o de su purulencia) para decidir la instauración de la antibioterapia. Estos criterios siguen estando vigentes. La presencia de estos tres síntomas cardinales son indicación de tratamiento antibiótico. No obstante, la purulencia del esputo es el signo clínico clave, ya que ésta se relaciona con más frecuencia con el aislamiento bacteriano [57]. Por este motivo, su presencia de manera aislada en un paciente con una EAEPOC de riesgo moderado o alto es también indicación de antibioterapia. En este sentido, Llor C et al. [58] demostró en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con EPOC moderada (FEV1 >50%) que los pacientes con purulencia de esputo tratados con amoxicilina-clavulánico presentaban una menor tasa de recaídas. Nestor Soler et al. [59] mostraron tasas similares de curación y de fracaso si se trataba con antibióticos a los pacientes con purulencia y sin antibiótico a aquellos con esputo mucoso.

El otro aspecto clave es la gravedad del episodio. En pacientes con exacerbación grave y necesidad de ventilación mecánica, la ausencia de antibiótico se asocia a una mayor mortalidad y aparición de neumonía [60,61], por lo que en estos casos también está indicada su prescripción. En el resto de supuestos, el beneficio de su administración no es claro, al no demostrarse diferencias en el fracaso terapéutico ni en la mortalidad [44].

Biomarcadores en la decisión de instaurar tratamiento antibiótico. El uso de los biomarcadores se ha estudiado en la EAEPOC por su capacidad de racionalizar la indicación o duración de los antibióticos. Diversos estudios han mostrado que guiar la indicación de instaurar la antibioterapia basándonos en el nivel de procalcitonina (PCT) tiene ventajas sobre la prescripción estándar [62]. Su incorporación a un algoritmo de decisión, tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados, reduce tanto las prescripciones de antibiótico como su duración total en comparación con la práctica habitual, por lo que resulta eficaz en la medicina personalizada [63].

Un reciente meta-análisis [64] que incluyó 8 ensayos clínicos con un total de 1.062 pacientes mostró que el uso de antibióticos es menor (RR 0.56, 0.43-0.73) cuando se utiliza PCT sin un efecto negativo en el fracaso terapéutico, la recurrencia o la mortalidad. No obstante, se concluye que la calidad de la evidencia es moderada-baja por problemas metodológicos o escaso tamaño muestral de los estudios analizados. Otros estudios han documentado que existe un menor número de días de

antibióticos, sin diferencias en el desenlace clínico, cuando la terapia antibiótica se guía por PCT [65,66]. Por el contrario, un estudio recientemente publicado no encontró una disminución en la prescripción de antibióticos guiándose por PCT en una población que consultaba por infección de vías respiratorias baja [67]. Sin embargo, debe considerarse que la no adherencia al protocolo del estudio alcanzó a uno de cada tres pacientes evaluados.

En referencia a los puntos de corte de la PCT, los estudios recomiendan no administrar antibioterapia a aquellos pacientes con PCT < 0,1 ng/mL, ya que se considera ausencia de infección bacteriana; con un valor entre 0,1-0,25 ng/mL la infección es solo posible y los antibióticos son desaconsejados o aconsejados en función de la situación clínica de gravedad o no del paciente; por último, con un nivel > 0,25 ng/mL el antibiótico es recomendado. En algunos diseños, se aconseja repetir la PCT y realizar una re-evaluación clínica a las 6 y 24 horas si la decisión fue no administrar antibiótico.

Existen menos estudios realizados con la proteína C reactiva (PCR). Miravittles M et al. [68] encontraron que hay un mayor riesgo de fracaso terapéutico en la exacerbación si el nivel de PCR \geq 40 mg/L.

Elección del antibiótico. La elección del antibiótico debe basarse en la gravedad de la exacerbación, la etiología probable, evaluando el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, las tasas de resistencias locales a los antimicrobianos y el perfil del paciente, es decir, su comorbilidad, número de exacerbaciones previas y situación funcional basal [69]. Existen estudios que muestran la baja adherencia (61%) a las recomendaciones de las guías GOLD en la práctica clínica habitual en diferentes hospitales europeos [70].

Los microorganismos clave, cuya cobertura debe estar siempre garantizada, son *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, y *S. pneumoniae*. La cobertura de patógenos atípicos no se requiere generalmente a menos que existan criterios clínicos específicos que sugieran su presencia.

El tratamiento empírico inicial habitualmente se debe realizar con amoxicilina-clavulánico, una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima o cefditoreno) o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino). Para el empleo de macrólidos, también recogidos en las guías internacionales, hay que conocer la epidemiología local respecto a su tasa de resistencia frente al neumococo. En general, se recomienda utilizar un antibiótico diferente al usado en los últimos 3 meses para reducir la probabilidad de resistencias, lo que está probado para el *S. pneumoniae* [71]. En la tabla 4 se describen las recomendaciones del tratamiento empírico en función de la gravedad y la etiología probable. De cara a elegir el tratamiento empírico adecuado, es fundamental evaluar los factores de riesgo para la infección por patógenos resistentes, ya que la infección por estos microorganismo se asocia con un peor pronóstico. Por tanto, la cobertura de microorganismos multirresistentes debe considerarse evaluando la gravedad de la exacerbación y las características de los pacientes [72] (tabla 5).

Tabla 4		
Recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico en la EAPOC		
Gravedad de EAPOC	Microorganismos	Antibiótico de elección
Agudización leve	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico
	<i>S. pneumoniae</i>	Cefditoreno
	<i>M. catarrhalis</i>	Levofloxacino ^a
		Moxifloxacino ^a
Agudización moderada	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Vía oral:
		Amoxicilina-ácido clavulánico
		Cefditoreno
		Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
Agudización grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp.	+ <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina Enterobacteriaceae	Vía intravenosa:
		Amoxicilina-ácido clavulánico
		Ceftriaxona
		Cefotaxima Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
Agudización grave-muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp.	Todos los anteriores	β -lactámico con actividad antipseudomónica ^b
	+ <i>P. aeruginosa</i>	Alternativa: quinolonas ^a con actividad antipseudomónica ^c

EAPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

^aFDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos

^bPiperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam

^cCiprofloxacino 500-750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas

A la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico, existen importantes variables como la tasa de erradicación bacteriológica y la rapidez de acción, aspectos que pueden prevenir las recaídas y aumentar el tiempo hasta la siguiente exacerbación. Las quinolonas logran una mayor intervalo de tiempo hasta la siguiente exacerbación, por lo que estarían indicadas en los pacientes de mayor riesgo [73].

Por otra parte, la FDA publicó en 2016 un anuncio de seguridad para las fluoroquinolonas, advirtiendo de sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, neuropatía periférica y tendinitis o ruptura del tendón de Aquiles, que pueden no ser reversibles. Recientemente, en 2018, la misma FDA ha ampliado los efectos adversos relacionados con esta familia de antibióticos, incluyendo enfermedades psiquiátricas (alucinaciones, psicosis, confusión, depresión, ansiedad y paranoia) y efectos sobre el control glucémico (tanto hiperglucemia como hipoglucemia). Existe un riesgo potencial de hipoglucemia que en ocasiones provoca el coma, ocurriendo con mayor frecuencia en los ancianos, pacientes con insuficiencia renal y diabéticos [74]. Debido a estos efectos adversos, la FDA recomienda evitar la prescripción de fluoroquinolonas específicamente en las EAPOC cuando existen otras opciones terapéuticas, ya que el riesgo potencial de efectos adversos supera el posible beneficio de su utilización [74]. La

EMA, en su último informe al respecto, recomienda igualmente limitar la utilización de fluoroquinolonas a las situaciones en que no existe otra alternativa [75].

En relación con el tratamiento frente a *Pseudomonas* spp, se debe valorar en el paciente hospitalizado la instauración de tratamiento antibiótico combinado (β -lactámico más aminoglucósido o quinolona), al menos inicialmente, de cara a aumentar la probabilidad de que uno de los dos antimicrobianos seleccionados tenga actividad frente a la *Pseudomonas* spp y para prevenir la selección de cepas mutantes resistentes. En los pacientes más comprometidos podría plantearse la prescripción del β -lactámico en infusión continua, tras una dosis de carga, de cara a disminuir rápidamente la carga bacteriana. Esto no puede realizarse con los carbapenémicos ya que no son estables a temperatura ambiente, aunque el meropenem podría administrarse en perfusión extendida [76].

Respecto a los aminoglucósidos, indicar que tobramicina presenta mayor actividad intrínseca frente a *Pseudomonas* spp, pero amikacina resulta activa frente a un mayor número de aislados, ya que se inactiva por un menor número de enzimas. La combinación de un aminoglucósido con un β -lactámico puede resultar sinérgica *in vitro* frente a bacilos gramnegativos por el aumento de la permeabilidad de la membrana externa [76].

Tabla 5 Potenciales resistencias en función de las características del paciente y la situación clínica de gravedad de la EAEPOC		
Características del paciente	Signos de fracaso respiratorio	Potenciales resistencias encontradas
Leve <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal > 50% basal · <3 exacerbaciones/año · No hospitalizaciones por exacerbación en el último año 	Ninguno	No significativas
Moderado <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal 36-50% · ≥ 3 exacerbaciones/año · 1 hospitalización/año · ≥65 años de edad 	No amenaza la vida: <ul style="list-style-type: none"> · Uso de musculatura accesoria · FR > 30 respiraciones/minuto · Hipercapnia aguda (pH 7.26-7.34) · Hipoxemia mejorada con cánula nasal 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i> productores de betalactamasas · <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina
Grave <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal ≤35% · ≥ 3 exacerbaciones/año · ≥ 2 hospitalizaciones/año · ≥ 65 años de edad 	Amenaza de vida (signos superiores + cualquiera de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> · Hipercapnia aguda (pH ≤7.25) · Estado mental alterado · Hipoxemia significativa que requiere ventilación mecánica (incluida la no invasiva) 	Igual a previo + evaluar los factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> · Presencia de bronquiectasias · Antibióticos en los últimos 90 días · Cultivo respiratorio previo de <i>P. aeruginosa</i> · Historial de intubación · Esteroides crónicos · Exacerbaciones frecuentes · Residencia en centro de larga estancia

EAEPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR: frecuencia respiratoria. FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo Adaptado por Anderson J, et al.[72] de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org/>.

Por otra parte, la difusión al parénquima pulmonar de fluoroquinolonas, especialmente levofloxacino, es mayor que para β -lactámicos y aminoglucósidos.

Recientemente se han introducido en terapéutica dos nuevos antibióticos: ceftolozano, una cefalosporina activa frente a la mayoría de cepas resistentes al resto de β -lactámicos, y avibactam, un inhibidor de β -lactamasas capaz de bloquear las β -lactamasas de tipo AmpC, incluyendo aquellas producidas por *P. aeruginosa*. Ceftolozano-tazobactam es activo aproximadamente frente a un 95% de aislados y la asociación de ceftazidima-avibactam recupera la sensibilidad a ceftazidima de cerca del 80% de cepas resistentes. Ceftolozano-tazobactam presenta una tasa de sensibilidad mayor frente a *Pseudomonas* multirresistentes y extremadamente resistentes y CMI más bajas que ceftazidima-avibactam. El paciente EPOC es un potencial beneficiario de estos nuevos antipseudomónicos. En estos pacientes existen nichos de persistencia de *Pseudomonas* spp, están sometidos a presión antibiótica por las múltiples exacerbaciones y la difusión al moco bronquial de los antimicrobianos es muy baja. Además, dosis subinhibitorias de los antipseudomónicos clásicos (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, carbapenem) son capaces de seleccionar cepas mutantes con

relativa facilidad. Por tanto, en caso de aislamiento previo o riesgo de *Pseudomonas* multirresistente en una agudización grave, con sepsis (definida como fallo de 2 ó más órganos), podría considerarse la administración de ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam como antipseudomónicos de elección [76]. Ambas son también activas frente a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) producidas por enterobacterias, luego podrían ser empleadas en estrategias terapéuticas de ahorro de carbapenémicos.

Se recomienda una duración de tratamiento antibiótico no superior a 5-7 días. Esta tendencia está justificada por contribuir a la eficacia, con menores efectos adversos e impacto en las resistencias. Una revisión sistemática de 10 ensayos aleatorizados demostró que tratamientos de ≤ 7 días, en comparación con mayor número de días, no provoca más fracaso terapéutico, aunque los estudios incluidos no son homogéneos [77]. En el caso de infección por *P. aeruginosa* el tratamiento puede prolongarse hasta 10-14 días.

Uso de tratamiento antibiótico inhalado. Existen escasos estudios realizados con el uso de tratamiento antibiótico inhalado específicamente en los pacientes con AEPOC. No obstante,

Tabla 6	Criterios específicos de ingreso en un programa TADE
<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de administración de antimicrobiano endovenoso por no existir otras opciones o no ser recomendables - Disponibilidad de acceso venoso adecuado en calibre y localización al tipo de fármaco y la duración prevista del tratamiento - Administración de la primera dosis del antibiótico en el hospital salvo en casos seleccionados - Nivel de comprensión y colaboración adecuado del enfermo y el cuidador acerca del tratamiento propuesto. 	

TADE: Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso

la mayoría de los trabajos realizados para evaluar la efectividad de la terapia antibiótica inhalada se han realizado en población con bronquiectasias, en los cuales la EPOC puede ser una comorbilidad acompañante. Dal Negro *et al.* [78] evaluó el uso de tobramicina inhalada en la respuesta clínica e inflamatoria en un pequeño grupo de pacientes con *P. aeruginosa* resistente y EPOC grave (>50%), constatando a los 6 meses una menor infección crónica (interpretado como menor presencia de interleuquina 1-beta, interleuquina 8 y proteína catiónica eosinófila) y una erradicación o disminución de la carga bacteriana.

Se han empleado en algunos estudios levofloxacino o aztreonam inhalados, generalmente en pacientes con colonización por *P. aeruginosa*, sin reducir el número de exacerbaciones ni la duración de éstas [79]. Sin embargo, colistina inhalada sí demostró un descenso en el número y duración de las exacerbaciones [80].

Indicaciones de tratamiento antiviral. La implicación de las infecciones víricas como desencadenantes de la EAPOC, en ocasiones asociados a bacterias, está bien establecida y documentada desde el punto de vista clínico y microbiológico [17, 81]. Datos epidemiológicos demuestran que las exacerbaciones son más frecuentes en los meses de invierno y muchas tienen el antecedente de un resfriado común, lo que sugiere el papel casual de los virus en las exacerbaciones [82]. Por otro lado, los modernos procedimientos microbiológicos (PCR) han detectado virus en muestras respiratorias hasta en un 50% de las EAPOC, entre los que destacan rinovirus, influenza, parainfluenza y adenovirus [83]. Asimismo, estudios experimentales han demostrado la aparición de una exacerbación tras inocular virus a pacientes con EPOC y detectarlos en muestras respiratorias, seguido de la resolución de los síntomas con el aclaramiento viral [84]. Además, los pacientes con EPOC parecen ser más proclives a estas infecciones víricas debido a una alteración en la respuesta inmune antiviral, mediada por un déficit de interferones de acción antiviral, y por la sobreexpresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) utilizadas por los virus para introducirse en las células respiratorias [81,84,85].

A pesar de estas evidencias, la falta de fármacos antivirales y vacunas frente a la mayoría de estos agentes, hace que en la actualidad la estrategia antiviral en la EPOC quede limitada a la gripe mediante la vacunación anual y al uso precoz de oseltamivir [86,87]. La EAPOC constituye una de las indicaciones de tratamiento con oseltamivir en el paciente infectado por virus Influenza.

Antibioterapia en Hospitalización a Domicilio. El tratamiento antimicrobiano endovenoso en domicilio (TADE) se ha mostrado seguro y efectivo en el tratamiento de infecciones moderadamente graves y que requieren tratamientos antibióticos prolongados [88], incluso en poblaciones vulnerables (infectados por bacterias multirresistentes o pacientes ancianos) [89-91].

Existen escasos estudios publicados específicamente sobre TADE y EPOC, aunque varios de ellos están publicados en España. Montón *et al.* evidenciaron la seguridad y efectividad del TADE autoadministrado por el paciente o el cuidador en el manejo de infecciones respiratorias en pacientes con enfermedad respiratoria crónica y que son ingresados en UHD directamente desde el hospital de día de Enfermedades Respiratorias, lo que permitió evitar tanto las asistencias a los servicios de urgencias como los ingresos hospitalarios en unidades convencionales [92]. Por su parte Garde *et al.*, mostraron la efectividad y seguridad del TADE en 111 episodios de pacientes con EPOC grave y muy grave con infección respiratoria por *P. aeruginosa*, siendo el tratamiento administrado más frecuente la biterapia con ceftazidima y tobramicina [93]. Por último, Ponce *et al.* han publicado recientemente un estudio multicéntrico en el que han participado 27 hospitales españoles y que incluye un elevado número de episodios (562 episodios en 361 pacientes) de pacientes con EPOC GOLD III y IV que recibieron TADE por infección de causa bacteriana. En este estudio la bacteria más frecuentemente aislada fue *P. aeruginosa* (38% de casos) y el antibiótico más utilizado fue piperacilina-tazobactam, objetivándose una elevada efectividad del TADE, con sólo un 5,5% de retornos al hospital desde UHD, así como una elevada seguridad del mismo. La mayoría de pacientes (89,3%) no presentaron ningún efecto adverso relacionado con los fármacos o con complicaciones del catéter venoso. Tampoco se objetivaron diferencias en la efectividad y seguridad cuando el TADE fue autoadministrado por el paciente/cuidador con respecto al administrado por enfermería [94].

La mayor parte de los estudios publicados han evidenciado que el TADE es coste-efectivo en comparación con la hospitalización convencional. González-Ramallo *et al.* han publicado recientemente un estudio en que el TADE en las UHD representó un ahorro en el coste/día de un 81% en comparación con el coste/día del paciente ingresado en hospitalización convencional [95]. Otras ventajas del TADE son la liberación de camas hospitalarias, ya sea por reducción de la estancia hospitalaria,

Tabla 7 Dosis recomendada de los principales antibióticos

Antibiótico	Dosis recomendada
Amoxicilina-ácido clavulánico ^a	875/125 mg cada 8 horas vo 2.000/125 mg cada 12 horas vo 1 - 2 g/200 mg cada 6-8 h iv
Cefditoreno ^b	400 mg cada 12 horas vo
Moxifloxacino	400 mg cada 24 horas i.v./v.o.
Levofloxacino	500 mg cada 12-24 horas i.v./v.o.
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 horas vo 400 mg cada 12 horas iv
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 horas iv
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 horas iv
Cefepima	2 g cada 8 horas iv
Ceftolozano-tazobactam	1-2/0,5-1g/8 horas iv
Ceftazidima-avibactam	2/0,5 g cada 8 horas iv
Piperacilina-tazobactam	4/0,5 g cada 6 horas iv
Meropenem	1-2 g cada 8 horas iv

^aLa administración con comida retrasa la absorción.

^bLa biodisponibilidad aumenta significativamente si se administra con comida y disminuye si se administra con antiácidos.

por evitar ingresos o por una menor frecuencia de aparición de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios [96]. En la tabla 6 se muestran los criterios específicos de ingreso en un programa TADE [97].

Las modalidades de administración del antibiótico dentro de los programas TADE son básicamente cuatro (vía intravenosa directa, infusión por gravedad, dispositivos de infusión electrónicos con multiprogramas y dispositivos de infusión elastoméricos) y se seleccionará una u otra dependiendo de las características del antimicrobiano a infundir (estabilidad tras su dilución, perfil de seguridad, volumen mínimo de la dilución y número de dosis), de las características del paciente/cuidador y de los recursos disponibles en cada centro [98].

En relación con las recomendaciones antibióticas, en el caso del TADE en pacientes con EAEPOC por una infección bacteriana no se recomienda el uso de amoxicilina-clavulánico por su inestabilidad una vez reconstituido. Por lo demás, las pautas de tratamiento antimicrobiano para las infecciones respiratorias en los programas TADE deben ser las mismas que la de los pacientes en hospitalización convencional, incluyendo los antibióticos antipseudomónicos. Así mismo, la duración del TADE será la misma que la de los pacientes ingresados en el hospital [99]. La tabla 7 recoge las dosis recomendadas para los antibióticos recomendados.

Terapia secuencial antibiótica. La terapia secuencial antibiótica (TSA) se define como el cambio de la vía intravenosa a la vía oral en el momento en que un paciente que recibe

antimicrobianos por una infección alcanza la estabilidad clínica e inicia el período de mejoría clínica. La estabilidad clínica se define por la ausencia de fiebre en las últimas 12 horas, la mejoría tanto objetiva como subjetiva de las manifestaciones clínicas locales, la tendencia a la normalización del recuento leucocitario y la posibilidad de mantener una ingesta oral adecuada [100].

La TSA se ha mostrado segura, sin menoscabo alguno de la eficacia que presentaban los tratamientos potentes y de amplio espectro mantenidos durante todo el tratamiento. [101]. Con ello se consigue evitar la presión antibiótica que conduce a la selección de resistencias, reducir los efectos secundarios de la antibioterapia y evitar las complicaciones derivadas de la administración endovenosa, facilitando el alta hospitalaria del paciente.

Cuando el patógeno responsable de la infección respiratoria ha sido aislado y su susceptibilidad a los antibióticos determinada, la TSA puede administrarse sin problemas importantes. Sin embargo, cuando no existe diagnóstico microbiológico y el tratamiento se ha instaurado de forma empírica es cuando la TSA es más arriesgada. En estos casos, y ante una respuesta favorable a un antibiótico administrado por vía intravenosa, es aconsejable utilizar el mismo tratamiento empleado inicialmente o antibióticos equivalentes con respecto al espectro de actividad [102]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no es siempre predecible que la respuesta clínica se vaya a mantener cuando cambiamos el tratamiento a vía oral con un antibiótico de la misma o distinta clase.

El antibiótico oral utilizado en la TSA debería tener un espectro similar al intravenoso (iv) inicial, una buena biodisponibilidad, una buena tolerancia y un bajo potencial para seleccionar resistencias.

De esta manera, los pacientes en tratamiento intravenoso con amoxicilina-clavulánico, quinolonas, macrólidos o clindamicina continuarán con el mismo antibiótico administrado por vía oral, ya que todos ellos presentan una buena biodisponibilidad por dicha vía. Los pacientes en tratamiento con cefalosporinas pueden continuar el tratamiento oral con cefditoreno, ya que dispone de un espectro similar [102]. En pacientes que estén recibiendo tratamiento antibiótico intravenoso sin posibilidad de cambiar a tratamiento oral por la ausencia de formulación oral adecuada para la cobertura que estos ofrecen, se puede plantear el alta de hospitalización convencional con un programa TADE en régimen de UHD y completar en su domicilio el tiempo de tratamiento antibiótico necesario [103].

CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN POBLACIONES ESPECIALES

Anciano. La edad, por sí misma, no modifica la indicación del tratamiento antibiótico en la EAEPOC.

El anciano tiene mayor riesgo de sufrir fracaso terapéutico y reacciones adversas a los medicamentos debido a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producidas por los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento, las enfermedades crónicas asociadas y a las interacciones medicamentosas consecuencia de la polifarmacia [104-106]. El envejecimiento puede afectar a los siguientes parámetros farmacocinéticos: 1) la disminución o retraso de la absorción oral de antibióticos, especialmente de aquellos pH dependientes (ej: cefuroxima-axetilo); 2) el incremento de la concentración plasmática de antibióticos hidrofílicos (ej: β -lactámicos y aminoglucósidos), de la vida media de antibióticos lipofílicos (ej: fluoroquinolonas y macrólidos), y de la concentración libre de antibióticos ácidos (ej: ceftriaxona); 3) la disminución del metabolismo de primer paso y la inhibición/inducción del metabolismo de los fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450 (ej: eritromicina); y el 4) el aumento de la vida media de los antibióticos eliminados por vía renal (ej: cefalosporina, aminoglucósidos, quinolonas) [104-106]. Los parámetros farmacodinámicos también puede verse modificados en el mayor, y, por tanto, siempre que sea posible debe valorarse la concentración mínima inhibitoria o bactericida del antibiótico en los aislamientos y los perfiles de sensibilidad [105,106].

En el anciano, las dosis e intervalos de los antibióticos estarán determinadas por el peso (índice de masa corporal) y el aclaramiento de la función renal calculado por la fórmula de Cockcroft-Gould o de MDRD. Además, se considerará la historia previa de prescripción antibiótica y la relación entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para asegurar la máxima erradicación bacteriana [105]. Se han descrito numerosos fármacos que pueden interaccionar con ciertos

antibióticos incrementando el riesgo de toxicidad. Entre ellos, antagonistas de la vitamina K (riesgo de sangrado con aminopenicilinas, cefalosporinas, metronidazol y eritromicina), antiplaquetarios (riesgo de sangrado con aminopenicilinas, cefalosporinas), digital (riesgo de intoxicación con penicilinas y macrólidos), antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (riesgo de fibrilación ventricular con eritromicina o claritromicina), teofilina (riesgo de convulsión con macrólidos), diuréticos de asa (riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad con aminoglucósidos y cefalosporina), inhibidores de la recaptación de la serotonina (riesgo de síndrome serotoninérgico con linezolid), alopurinol (riesgo de rash con ampicilina y amoxicilina), fármacos que alarguen el intervalo QT (riesgo de QT alargado con macrólidos y quinolonas) y estatinas (riesgo de rabdomiolisis con macrólidos) [106,107].

Inmunodeprimidos. La situación de la EPOC es capaz de modificar la vulnerabilidad infecciosa de otros procesos respiratorios o inmunes. Del mismo modo, la aproximación diagnóstico-terapéutica del paciente con EPOC se ve afectada por el grado de inmunosupresión que marcan en el paciente otros procesos concomitantes (corticoterapia, hemopatía, tumor sólido, quimioterapia). En estos pacientes la EAEPOC podría ser causada por otra etiología no sospechada y en una forma clínica pauci u óligo sintomática. La evaluación del paciente EPOC con inmunosupresión debe ser intensiva en la búsqueda etiológica (tomografía computerizada, broncoscopia). Entre los agentes oportunistas capaces de desencadenar o perpetuar una exacerbación en el EPOC se encuentran las micobacterias no tuberculosas (MNT) (sobre todo *Mycobacterium avium*, *M. Kansasi*), otras bacterias menos habituales (en especial *Nocardia* spp), los hongos filamentosos (*Aspergillus fumigatus*) y los virus neumotropos (VRS, metaneumovirus, EBV, CMV).

Las MNT se aíslan ocasionalmente en el paciente EPOC corticodependiente. Ante la persistencia de la disnea, en ausencia de otras causas de la exacerbación y con aislamiento de estas MNT, se recomienda comenzar tratamiento con la combinación de un macrólido (azitromicina, claritromicina), rifampicina (o rifabutina) y etambutol durante un mínimo de 2-3 meses, pudiendo llegar hasta los 12 en función de la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones y el grado de inmunosupresión del paciente [108].

El aislamiento en cultivo de esputo de *A. fumigatus* en el paciente EPOC puede traducir desde una colonización a una enfermedad invasiva (traqueobronquitis, aspergilosis pulmonar crónica, aspergiloma), apareciendo con más frecuencia en los estadios de GOLD avanzados [109]. En un paciente EPOC con infección probable por *Aspergillus* spp, esto es, con presencia o persistencia de exacerbación, lesión radiológica (en radiografía convencional o tomografía computerizada) y uno o varios cultivos positivos para *Aspergillus* spp, en el que se han descartado o tratado otras causas bacterianas de la exacerbación, se recomienda iniciar tratamiento con voriconazol o anfotericina B liposomal [110].

ACTITUD ANTE EL FRACASO CLÍNICO

El fracaso clínico en la EAEPOC, definida como persistencia de los síntomas y signos tras 48-72 horas de tratamiento, ocurre en un 20-25% de los casos. Se han descrito como posibles causas de fracaso las resistencias de los microorganismos al tratamiento antibiótico administrado, la implicación de patógenos no habituales en la etiología, la ausencia del control de la comorbilidad en el paciente o la existencia de un proceso concomitante no diagnosticado (ej: embolia de pulmón o neoplasia de pulmón). Los factores de riesgo para dicha circunstancia son el tratamiento antibiótico inadecuado o insuficiente, determinadas características del paciente (edad \geq 65 años, bronquitis crónica $>$ 10 años de evolución, \geq 3 exacerbaciones en los últimos 12 meses, cardiopatía, hospitalización en los últimos 12 meses) y la gravedad de la propia exacerbación [111, 112].

En la práctica clínica es difícil saber cuál es la verdadera causa, aunque la más frecuentemente identificada es la mala adecuación de las pautas de tratamiento iniciales [30]. Uno de los aspectos modificable es el tratamiento antibiótico, aunque no hay suficiente evidencia sobre dicha intervención.

Los pacientes con EAEPOC deberían ser reevaluados a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico. En caso de persistencia de las manifestaciones clínicas, se debe confirmar que el diagnóstico y el tratamiento se ha hecho correctamente (antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, corticoides, etc.), y considerar el estudio microbiológico del esputo para conocer los patógenos implicados y su perfil de resistencias con objeto de buscar alternativas apropiadas [113]. En el medio ambulatorio, donde existe mayor impedimento logístico a la obtención de un cultivo, el cambio de tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos locales [114]. En los pacientes hospitalizados con formas más graves, el cultivo del esputo debe ser obligado para hacer un tratamiento dirigido y optimizado en función de las propiedades PK/PD, aunque la dificultad de diferenciar la infección activa de la colonización pone de relieve la complejidad de la toma de decisiones. La terapia inhalada, muy habitual en otras infecciones pulmonares crónicas como la fibrosis quística o las bronquiectasias donde se ha mostrado eficaz y segura [115], se ha estudiado poco en la EAEPOC [116]. No obstante, teóricamente parece muy atractiva para microorganismos multirresistentes por la gran concentración que alcanzan los antibióticos en la mucosa bronquial con este procedimiento.

Las nuevas cefalosporinas de 5ª generación (ceftarolina y ceftobiprole) han demostrado actividad frente a los principales agentes desencadenantes de EAEPOC (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*) [117]. Ambos presentan actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina y ceftobiprole además frente a cepas de *P. aeruginosa* sensibles a antipseudomónicos clásicos.

En infecciones por *Pseudomonas* spp, la presencia de biopelículas dificultan la acción del antibiótico por diversos mecanismos que conducen al fracaso terapéutico: la barrera de difusión física y química, la resistencia a la penetración de éstos

a través de la matriz de exopolisacáridos de la biopelícula y el crecimiento ralentizado de las bacterias en las biopelículas debido a la limitación de nutrientes. La inactivación de los antimicrobianos por polímeros extracelulares, o la modificación enzimática o cambios fenotípicos en las células bacterianas por adquisición de genes de resistencia, y la activación de respuestas de estrés en la bacteria que conduce a cambios en su fisiología, le confieren una gran capacidad de variación e hipermutabilidad [118].

Los antibióticos β -lactámicos presentan actividad bactericida frente a microorganismos en fase de crecimiento rápido. Sin embargo, reducen de manera importante su actividad sobre bacterias asociadas a biopelículas, ya que éstas crecen más despacio por la limitación de nutrientes. A diferencia de estos antimicrobianos, las fluoroquinolonas y la tobramicina mantienen cierta actividad frente a las bacterias en periodo estacionario. Por otra parte, existen evidencias que sugieren la utilidad de los macrólidos en este contexto por su acción antiinflamatoria y la inhibición en la síntesis de alginato [118].

Por último, se deben reconsiderar los factores de riesgo que presente el paciente para infección por patógenos no habituales como los hongos, micobacterias o *Nocardia* spp, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento antibiótico de elección de la infección por *Nocardia* spp. sigue siendo las sulfonamidas, asociadas o no a trimetoprim. En pacientes con factores de riesgo de infección fúngica (EPOC grave, inmunodepresión grave, tratamiento con corticoides de larga evolución) y radiología compatible puede estar indicado el tratamiento empírico con voriconazol o anfotericina B liposomal.

En resumen, se recomienda optar por un mejor control de la comorbilidad, consultar los estudios microbiológicos, evaluar la realización de nuevos estudios microbiológicos o la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas, solicitar nuevos estudios de imagen, evaluar la realización de estudios de inmunosupresión y considerar la ampliación del espectro antimicrobiano.

TERAPIA CONCOMITANTE

Oxigenoterapia-ventilación. La oxigenoterapia juega un papel fundamental en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en relación con la EAEPOC. En estos pacientes hay que resolver la situación de hipoxemia y disminución del transporte de oxígeno a los tejidos periféricos, pero teniendo siempre en cuenta la situación de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) basal del paciente y sin inducir fenómenos de hiperoxia relativa que pueden dar lugar a efectos adversos [44].

Es importante la monitorización de la SaO_2 de estos pacientes, el modo de administración de broncodilatadores en nebulización (que puede conducir a un incremento transitorio del flujo de oxígeno administrado) y los periodos de cambio de localización del paciente, manteniendo unos objetivos en la oxigenoterapia que eviten aumentos de los niveles de O_2 arteriales que condicionen fenómenos de hipoventilación y acidosis

respiratoria. Esta situación se debe valorarse con gasometría [115].

El objetivo debe ser mantener una SaO₂ del 90-92% con una PaO₂ superior a 60 mm de Hg, debiendo emplearse para ello la mínima cantidad de oxígeno necesaria para alcanzar dichos valores [37]. En general, si la exacerbación es grave, con hipoxemia grave, se deben emplear sistemas que permitan un ajuste de FiO₂ (sistemas tipo Venturi) y en muchas situaciones son suficientes sistemas de administración de oxígeno de bajo flujo (mediante mascarilla o cánulas nasales).

En los pacientes con EAPOC en los que es preciso iniciar soporte con ventilación mecánica, el tratamiento inicial (salvo situaciones de contraindicación) debe ser el empleo de sistemas de ventilación mecánica no invasiva [116] que se puede administrar a través de diferentes interfaces. La localización para administrar la ventilación mecánica no invasiva, que suele iniciarse en el ámbito de Urgencias, dependerá de las estructuras existentes en cada hospital. Dado que requieren una estrecha monitorización por personal entrenado – médico y enfermera – debe realizarse en Unidades de Cuidados Intermedios Respiratorios que puede depender de la Sala de Hospitalización de Neumología o de la propia Unidad de Cuidados Intensivos. A nuestro juicio es muy importante que haya una buena comunicación entre los diferentes especialistas y niveles asistenciales que tratan a estos pacientes, de modo que puedan estar adecuadamente monitorizados y realizar una rápida intubación y conexión a sistemas de ventilación mecánica invasiva ante el fracaso de la ventilación no invasiva [53,119,120]. El retraso en la intubación en estos pacientes, cuando fracasa el intento de ventilación no invasiva, se asocia con peor pronóstico y aumento del tiempo total de ventilación mecánica.

Un sistema alternativo que ha resultado eficaz en algunos pacientes, sin hipercapnia y sin riesgo de presentarla, es el empleo de cánulas nasales de alto flujo [121], que permiten oxigenación y lavado de CO₂. En la actualidad, no hay grandes series que avalen su empleo en esta indicación, aunque se han descrito buenos resultados y buena tolerancia clínica en series de casos. Tampoco hay estudios definitivos en la actualidad que permitan una recomendación firme sobre el empleo de sistemas de extracción extracorpórea de CO₂ [122].

Broncodilatadores. El primer paso en la atención de una exacerbación es aumentar la dosis o la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta, incluidos los beta-agonistas de acción corta como el salbutamol o la terbutalina y los anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio [123]. Una vez se logre el control clínico de la exacerbación debe continuarse el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada [124]. El sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa en combinación con los broncodilatadores no ha mostrado un efecto broncodilatador ni ventajas en términos de necesidad de ingreso hospitalario, intubación o muerte. En algunos estudios se observa que potencia el efecto broncodilatador de los agonistas beta-2, pero la evidencia es pobre [125,126].

Teofilina. La teofilina intravenosa tiene un efecto broncodilatador modesto. Los datos de la literatura son limitados con respecto al beneficio de su uso. Por otra parte, los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares son importantes, así como las interacciones con otros medicamentos, incluidas las quinolonas. Por tanto, las metilxantinas y sus derivados no deben usarse de forma rutinaria en el tratamiento de la exacerbación [124].

Corticoides. Los corticosteroides sistémicos han demostrado beneficios en el tratamiento de las exacerbaciones al mejorar la función pulmonar, acortar el tiempo de recuperación, disminuir la duración de la hospitalización, reducir el fracaso terapéutico y la necesidad de tratamiento médico adicional. Además, mejoran significativamente la función pulmonar y disminuyen el riesgo de futuras exacerbaciones [127]. Por tanto, parece razonable la utilización de corticoides en los pacientes que requieren hospitalización o cuando los pacientes no muestran mejoría con el tratamiento inicial. Si se usan corticosteroides sistémicos, se recomienda una duración de 5 días y dosis de 30-40 mg al día de prednisona vía intravenosa u oral [128]. Los ciclos cortos pero repetidos de corticosteroides sistémicos pueden provocar efectos secundarios sistémicos que deben considerarse en la relación riesgo/beneficio [124].

Mucolíticos y antioxidantes. El estrés oxidativo es uno de los principales factores que contribuyen a la patogénesis de la EPOC, debido a la acumulación de especies reactivas de oxígeno, lo que produce lesión tisular. La activación celular de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos o células epiteliales provoca una inflamación crónica y persistente, así como el desequilibrio en el estado oxidativo [129]. Los antioxidantes desempeñan un papel importante en la enfermedad crónica de las vías respiratorias, que incluye, entre otros, el aclaramiento de la mucosa de las vías respiratorias, la exacerbación aguda reducida y la función pulmonar mejorada.

La hipersecreción de moco en las vías respiratorias es una situación frecuente durante la exacerbación, y constituye uno de los factores limitantes del flujo aéreo [129]. Varios estudios han demostrado que la tos persistente con esputo se correlaciona con la disminución del FEV1, la hospitalización y la mortalidad [130]. La inhibición de la producción de moco o la promoción de la mucólisis pueden aliviar los síntomas y mejorar los resultados clínicos.

La N-acetilcisteína tiene acción mucolítica [131], propiedades antioxidantes [132], antiinflamatorias [133] e incluso puede disminuir la patogenicidad de determinados microorganismos (disminución de la adhesión de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* al epitelio de la orofaringe e inhibición del crecimiento bacteriano) [134]. También podría inhibir la replicación viral [135].

Miscelánea. No hay evidencia que apoye un beneficio de la fisioterapia respiratoria, de hecho, esto puede ser perjudicial. Tampoco hay datos disponibles para recomendar el uso de la

nebulización salina. La tos y la expectoración tienen un papel importante en la eliminación de secreciones y, por lo tanto, los antitusivos están contraindicados. Una revisión Cochrane que considera el uso de la mezcla de helio y oxígeno (heliox) no encontró evidencia de su beneficio [136]. Un reciente estudio multicéntrico randomizado realizado en pacientes con ventilación mecánica no invasiva mostró que heliox mejora la acidosis respiratoria, la encefalopatía y la frecuencia respiratoria más rápidamente que el oxígeno, pero no previno el fracaso de la ventilación [137].

Se deben instaurar otros cuidados de apoyo que incluyan la optimización del equilibrio hídrico (puede requerirse terapia diurética cuando hay evidencia de insuficiencia cardíaca), la consideración de la profilaxis frente a la enfermedad tromboembólica y, quizá, la administración de suplementos nutricionales para personas con bajo índice de masa corporal. Aunque los pacientes desnutridos tienen un resultado peor, no hay evidencia convincente de que esto sea revertido por la administración de suplementos nutricionales. En el paciente anciano frágil es obligada la monitorización de la situación cognitiva y funcional dado el riesgo incrementado de desarrollar síndrome confusional agudo o deterioro funcional agudo durante la hospitalización [138].

Finalmente, para los pacientes que no responden a la terapia optimizada o en los que la intensificación de la terapia se considera inapropiada, se puede instituir una variedad de terapias paliativas que pueden incluir el uso de opiáceos para aliviar la disnea y la angustia preterminal [139]. Las consideraciones éticas al tomar tales decisiones son complejas.

TRATAMIENTO PALIATIVO

El objetivo de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida del paciente y sus familias. Los cuidados paliativos se centran en el control de los síntomas, la comunicación con el paciente y la familia sobre los objetivos del tratamiento, y el soporte psicológico, social y espiritual. Se deben incorporar en los pacientes con EPOC avanzado (BODE > 6), especialmente en aquellos con frecuentes hospitalizaciones por exacerbación, insuficiencia respiratoria crónica global o fragilidad avanzada [44,140,141]. Los cuidados paliativos han demostrado controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida sin disminuir la supervivencia en dicho estadio de la enfermedad [142].

Es frecuente que los pacientes con un episodio exacerbación grave o muy grave en un estadio avanzado de la enfermedad no dispongan de directrices avanzadas sobre la reanimación cardiopulmonar, la ventilación mecánica o el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. En estas circunstancias de riesgo vital en una situación avanzada de la enfermedad, el médico responsable de la atención debe comunicar toda la información disponible sobre el pronóstico al paciente y la familia, y establecer las limitaciones terapéuticas en función de sus deseos, creencias y preferencias. Estas directivas deben quedar reflejadas en la historia clínica y pueden ser modificadas en cualquier momento en función de la evolución del paciente [44].

Los cuidados paliativos son un tratamiento complementario dirigido al control de los síntomas refractarios, que se debe iniciar en función de las necesidades del paciente mediante la valoración periódica de éstos. La incorporación progresiva de las medidas de paliación sin tener que abandonar el tratamiento reglado de la enfermedad. La relación entre el tratamiento de los síntomas y de la enfermedad debe modularse en función de la situación y evolución clínica del episodio [44]. El principal síntoma es la disnea, y debe ser tratado con opiáceos orales o parenterales [143]. La evidencia sobre el tratamiento de otros síntomas frecuentes como la falta de energía, el dolor, la ansiedad, la depresión, y la malnutrición es escasa durante la fase de exacerbación. La sedación paliativa tiene el fin de evitar un sufrimiento intenso causado por uno o más síntomas refractarios a los tratamientos habituales en las fases finales de la vida.

PLANES Y ADECUACIÓN DE TRATAMIENTO EN ESTE TIPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA

Los pacientes con EAPOC tienen frecuentemente otras enfermedades crónicas concomitantes como la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal, el reflujo gastroesofágico y el cáncer [144].

Las comorbilidades interactúan entre ellas dificultando el diagnóstico y tratamiento, y empeorando el pronóstico [144]. Las enfermedades asociadas con un mayor impacto en los resultados de la exacerbación son la patología cardiovascular, el cáncer, la malnutrición, y la patología neuropsiquiátrica [144]. En lo que respecta a la identificación de la patología cardiovascular durante la fase de evaluación diagnóstica del proceso, se debe solicitar siempre un electrocardiograma de 12 derivaciones y los péptidos natriuréticos tipo B y la troponina para identificar la coexistencia de arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Además, la elevación de dichos biomarcadores en pacientes con EAPOC sin cardiopatía conocida se asocia a peor pronóstico [145,146]. Siempre debe interrogarse sobre los antecedentes familiares y personales de cáncer, la pérdida de peso y apetito de cara a identificar la presencia de tumores. En el paciente mayor, es importante realizar una valoración geriátrica multidimensional que incluya la situación cognitiva, funcional, social, nutricional, y síndromes geriátricos tanto de cara a la estratificación del riesgo como al diseño de un plan de cuidados individualizado [147].

El tratamiento de la exacerbación puede interferir en las enfermedades asociadas. Los broncodilatadores, como los agonistas beta2-adrenérgicos y la teofilina, pueden precipitar arritmias cardíacas o dificultar el control de la frecuencia de la fibrilación auricular, y consecuentemente descompensar la patología crónica cardiovascular. El uso de beta2-adrenérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda incrementa el riesgo de resultados adversos [148]. El uso de bloqueadores beta-1 cardiosselectivos no están contraindicados en el EPOC [149,150]. El bromuro de ipatropio puede producir estreñimiento, retención aguda de orina en caso de patología prostática y glaucoma

agudo en caso de glaucoma de ángulo estrecho. El uso de corticoides orales o intravenosos puede causar retención de agua y sodio, lo que podría producir un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, y favorecer la hiperglucemia tanto en los pacientes diabéticos como los no diabéticos [151]. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta de cara a optimizar el tratamiento diurético en los pacientes con insuficiencia cardíaca, y establecer controles glucémicos y pautas correctoras de insulina en cualquier paciente que vaya a recibir corticoides, sean diabéticos o no, para mantener una glucemia capilar basal o preprandrial < 140mg/dl y postprandrial o al azar < 180 mg/dl durante la fase de hospitalización [152]. Además, se debe conciliar la medicación y revisar las prescripciones potencialmente inapropiadas dada la mayor probabilidad de interacciones medicamentosas en los pacientes con polifarmacia [153,154].

Se sabe que existe un periodo de vulnerabilidad tras una exacerbación hasta alcanzar la estabilidad de la enfermedad donde existe una alta probabilidad de resultados adversos a corto plazo [143]. Por tanto, la transición asistencial es clave en los pacientes hospitalizados por una EAPOC para garantizar la continuidad asistencial y evitar el reingreso y la visita a los servicios de urgencias. Los modelos de transición de cuidados deben ser integrales e incluir la planificación del alta y el seguimiento estrecho tras el alta los primeros 30 días. En la planificación del alta debe contemplarse la educación (autocuidado, abandono del tabaco, adherencia terapéutica, uso correcto de dispositivos inhalatorios, actividad física adaptada a las condiciones y edad del paciente, vacunación antigripal y antineumocócica), la optimización de la medicación de la enfermedad y de la comorbilidad, las instrucciones por escrito sobre las pautas de suspensión de los esteroides y antibióticos, la indicación de rehabilitación pulmonar, la valoración de la terapia con oxígeno y ventilación no invasiva domiciliaria [155]. En los pacientes mayores con fragilidad leve-moderada, se debe prestar especial atención al tratamiento del déficit de vitamina D, las prescripciones potencialmente inapropiadas, los programas de ejercicio y estimulación cognitiva en función de la situación del paciente, el soporte nutricional en caso de desnutrición energético-proteica y la valoración del riesgo de caídas, ofreciendo recomendaciones sobre su prevención [156]. En casos de enfermedad o fragilidad avanzada, debe contactarse con equipos de cuidados paliativos. Se debe realizar una visita precoz en los primeros 30 días ya que ha demostrado disminuir el porcentaje de reingreso relacionados con la exacerbación [157].

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN

El empleo de antibióticos de forma crónica tiene como objetivo reducir las exacerbaciones en pacientes graves o con episodios frecuentes de agudización. Para lograrlo se busca la reducción de la carga bacteriana endobronquial y su actividad inflamatoria. En el caso del empleo de azálidos (azitromicina) se utiliza su hipotética actividad sobre el biofilm bacteriano que asienta en la luz bronquial de la bronquiectasia. Los antimicrobianos más empleados son los macrólidos (eritromicina),

los azálidos y en menor medida las quinolonas (moxifloxacino) por vía oral de forma cíclica, y los aminoglucósidos nebulizados (tobramicina) [158]. Dos metaanálisis que evaluaron los macrólidos [159,160] destacan la reducción de la frecuencia de exacerbaciones cuando los macrólidos se emplean al menos 6 meses. Es importante destacar tanto la heterogeneidad en los esquemas antibióticos de los estudios como del tratamiento inhalado de base (< 50% de los pacientes recibían doble o triple terapia) lo que dificulta su interpretación.

La guía Gold 2017 [38] recomienda azitromicina durante 1 año (250 mg/día o 500 mg tres veces a la semana) o la eritromicina (500 mg dos veces al día) en pacientes con frecuentes exacerbaciones, al menos 3 al año, y con un grado de obstrucción grave. No obstante, alerta sobre el aumento de resistencias y sus efectos adversos auditivos y cardíacos. No se recomienda administrar tratamiento crónico con fluoroquinolonas con el propósito de prevenir exacerbaciones, debido al riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas, ya que constituyen un tratamiento de primera elección para la EAPOC en pacientes graves, por lo que es importante preservar esta clase de antibióticos.

Una revisión de la Cochrane acerca del empleo profiláctico de los antibióticos en la EPOC [161,162] indica una menor frecuencia de exacerbaciones con macrólidos, aunque no reduce el número de hospitalizaciones o la mortalidad. El empleo de moxifloxacino (400 mg/día durante 5 días), en forma de ciclos cada 8 semanas durante 48 semanas, no modificó la frecuencia de exacerbaciones ni otros desenlaces (hospitalizaciones, mortalidad o calidad de vida) [163] excepto en pacientes con expectoración purulenta. Los principales eventos adversos asociados al uso de moxifloxacino fueron gastrointestinales.

El requerimiento de un uso prolongado, es decir, de más de 6 meses, conlleva complicaciones relacionadas con las resistencias bacterianas por presión antibiótica continua y efectos secundarios, gastrointestinales y cardiológicos (alteración del QT) en todos y, además, musculares en las quinolonas. No existe evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual.

En resumen, aunque se recomienda su empleo en las guías GOLD 2017 [38] basándose en la menor frecuencia de exacerbaciones y la mejor calidad de vida, otros meta-análisis demuestran que estas medidas no tienen impacto ni en la reducción en la frecuencia de hospitalizaciones ni en el pronóstico de estos pacientes [161,164].

Respecto a la profilaxis infecciosa no relacionada con la colonización, se recomienda la vacunación antineumocócica en el enfermo EPOC, dado que la tasa de incidencia por 10⁵ habitantes (TI) y el riesgo relativo (RR) de padecer una enfermedad neumocócica invasiva son elevados en estos pacientes (de 18 a 49 años (TI) 126/11,6 con RR de 8,9/6,3, entre 50 y 64 años TI 248/34,4 con RR de 9,8/7,7 y con más de 65 años una TI 516/51,1 con una RR de 7,7/6,2) (8-10). En el paciente con EPOC, la vacuna indicada en la conjugada (VNC13) que, aunque

tiene menos serotipos que la vacuna polisacárida (VNP23), genera memoria inmunológica, lo que condiciona la capacidad de generar anticuerpos que se mantiene en el tiempo [165,166]. Del mismo modo se recomienda la vacunación antigripal en periodo estacional en estos pacientes, ya que estudios observacionales grandes y bien diseñados demuestran el impacto en morbilidad que la gripe tiene, respaldando una relación beneficio-riesgo positiva para la vacunación en pacientes con EPOC [167,168].

CONTRIBUCIÓN POR PARTE DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido a la elaboración de este documento. JGC preparó un índice de contenidos que fue discutido por el grupo hasta llegar a un consenso. Posteriormente se realizó una distribución de los contenidos entre todos los autores. JGC preparó la versión del manuscrito con la documentación enviada por el resto de los autores. La versión fue discutida y corregida por todo el grupo hasta llegar a una versión final aprobada por todos los miembros.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Dr. José Mensa Pueyo, del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona, su ayuda como revisor externo de la versión final del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Este documento no ha recibido ninguna financiación para su elaboración.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ningún autor ha recibido compensación económica por participar en la elaboración de este manuscrito. JGC ha recibido colaboraciones por conferencias o consultorías por parte de Merck y Thermo Fisher; ha recibido ayudas para la organización de cursos a través del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdiSSC) y congresos de la SEMES de Angelini, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GSK, Leo Pharma, Menarini, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Tedec meiji y Thermo Fisher. FJCG ha recibido colaboraciones por conferencias, consultorías o para la organización de cursos o congresos por parte de Merck, Pfizer, Tedec meiji, Astellas, Gilead. JF no presenta ningún conflicto de interés específico relacionado con el documento; ha participado en actividades y programas educativos y divulgativos de diferentes empresas farmacéuticas (Gilead, Sanofi, Janssen, Boehringer, Glaxo, Viiv, Abbvie, Esteve, MSD, Pfizer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Lilly, Angelini); ha participado en ensayos clínicos promovidos por Novo, Sanofi, Abbvie. FGV ha recibido colaboraciones por consultoría o actividades de formación por parte de Medtronic. FJMS ha recibido ayudas a la investigación

del ISCIII y del IdiSSC, ha participado como consultor para Novartis, Medicine Company, Bristol-Myers Squibb, MSD, Abbot y Otsuka; ha colaborado en ensayos clínicos de Cardioentis, Novartis y Thermo Fisher; ha recibido ayudas para la asistencia a reuniones científicas y congresos médicos de diversas compañías farmacéuticas entre las que se incluyen MSD, Otsuka, Abbot, AstraZeneca, Menarini, Bayer, Pfizer, Rovi, OrionPharma, Brahms, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Leo-Pharma, GSK, Boehringer, Tedec-Meiji. RM ha recibido ayudas para la asistencia a congresos, simposium, organización de cursos y/o colaboraciones de investigación por parte de Zambon, Menarini, Pfizer, Novartis, MsD, GSK, Astra-Zeneca. En el último año, AMM ha recibido colaboraciones por conferencias o para la organización de cursos o congresos por parte de Angelini, Boehringer Ingelheim, MSD y Menarini. JB no refieren conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadatsafavi M, Xie H, Etmann M, Johnson K, FitzGerald JM; Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018;13:e0191243. DOI: 10.1371/journal.pone.0191243
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207. DOI: 10.1183/09031936.06.00024505
3. Abbatecola AM, Fumagalli A, Bonardi D, Guffanti EE. Practical management problems of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: acute exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:S49-54. DOI: 10.1097/01.mcp.0000410748.28582.22
4. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8. DOI: 10.1136/thx.2009.115725
5. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TMA, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:71-8. DOI: 10.1164/rccm.200505-7040C
6. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8. DOI: 10.1136/thx.2005.041822
7. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007;43:S18-26.
8. Liu KX, Xu B, Wang J, Zhang J, Ding HB, Ariani F et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2014; 6(3): 221-229. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.12
9. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000; 118: 1557-1565. PMID: 11115440
10. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important?. *Eur Respir J*. 2002; 36: S9-19.
11. Hassett DJ, Borchers MT, Panos RJ. Chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD): evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives. *J Microbiol.* 2014;52:211-26. DOI: 10.1007/s12275-014-4068-2
12. Perotin JM, Dury S, Renois F et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol.* 2013;85:866-73. DOI: 10.1002/jmv.23495
 13. Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M, et al. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2009-16. DOI: 10.2147/COPD.S82752
 14. Wark PA, Tooze M, Powell H, Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology.* 2013;18:996-1002. DOI: 10.1111/resp.12099
 15. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med* 2017;5:251. DOI: 10.21037/atm.2017.04.20
 16. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47:1082-92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015
 17. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 . 27;359:2355-65. DOI: 10.1056/NEJMra0800353
 18. Domenech A, Puig C, Martí S et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect.* 2013;67:516-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.003
 19. Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med.* 2014;14:103. DOI: 10.1186/1471-2466-14-103
 20. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006;34:2959-66. DOI: 10.1097/01.CCM.0000245666.28867.C6
 21. Minov J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD Patients with Bronchiectasis. *Med Sci (Basel).* 2017;5:7. DOI: 10.3390/medsci5020007
 22. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11: e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532
 23. Boixeda R, Almagro P, Diez-Manglano J, Cabrera FJ, Recio J, Martín-Garrido I, et al. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*; 2015;10:2581-91. DOI: 10.2147/COPD.S88702
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
 25. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1596-600. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1596-600.
 26. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A, Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:579-84. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.01.010
 27. Marco F, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004-2014. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:50-56. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.02.005
 28. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect.* 2013;67:516-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.003
 29. Cantón R, Morosini MI, Loza E, Gómez G, De la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp.* 2008;208:S3-11.
 30. Julián-Jimenez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya M, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:S1-21.
 31. Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiró M, Barril S, Castillo D, F et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD. *Respirology.* 2016;21:1235-42. DOI: 10.1111/resp.12825
 32. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P et al. The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:666-70. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.02.011
 33. González-Castillo J, Cenci C, Rodríguez-Adrada E, Candel FJ, de la Torre-Misiego F, Fernández C et al. *Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:337-45. PMID: 24399347
 34. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig De la Bellacasa J, Torres A. "Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease". *Thorax.* 2007; 62: 29-35. DOI: 10.1136/thx.2005.056374
 35. Esteve-Esteve M, Bautista-Rentero D, Zanón-Viguer V. Riesgo de transmisión de gripe en un servicio de urgencias hospitalario en periodo de máxima incidencia epidémica. *Emergencias.* 2018;30:7-13. PMID: 29437304
 36. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:980-986. DOI: 10.1086/423959
 37. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17:791-801. PMID: 11401077
 38. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Di-

- sease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org> (acceso 24 de Enero de 2017).
39. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, García Noain A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. *Emergencias*. 2017;29:154-60. PMID: 28825234
 40. Martínez-Segura E, Lleixà-Fortuño M, Salvadó-Usach T, Solà-Miravete E, Adell-Lleixà M, Chanovas-Borrás MR, et al. Perfil competencial en los profesionales de triaje de los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2017;29:173-7. PMID: 28825237
 41. García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez C, 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;29:81-6. PMID: 28825248
 42. García-Gigorro R, de la Cruz Vigo F, Andrés-Esteban EM, Chacón-Alves S, Morales Varas G, Sánchez-Izquierdo JA, Montejo González JC. Impacto pronóstico de la duración de la estancia en el Servicio de Urgencias antes del ingreso en UCI. *Med Intensiva* 2017; 41:201-208. DOI: 10.1016/j.medin.2016.05.008
 43. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
 44. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol* 2017;53:S62-4.
 45. Richard Espiga F, Mòdol Deltell JM, Martín-Sánchez FJ, Fernández Sierra A, Fernández Pérez C, Juan Pastor A. Impacto de la creación de una unidad de corta estancia (UCE) dependiente orgánicamente de urgencias en la gestión clínica y la calidad asistencial hospitalaria. *Emergencias*. 2017;29:147-53. PMID: 28825233
 46. M. Marcos, I. Hernández-García, C. Ceballos-Alonso, R. Martínez-Iglesias, J.A. Mirón-Canelo, F.J. Laso. Influencia de las unidades de corta estancia en la calidad de la atención hospitalaria en España. Revisión sistemática. *Rev Calidad Asistencial* 2013;28:199-206.
 47. 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
 48. Díaz Lobato S, González Lorenzo F, Gómez Mendieta M.A., Mayoraes Alises S, et al. Evaluación de un programa de hospitalización domiciliaria en pacientes con EPOC descompensada. *Arch Bronconeumol* 2005;41;5-10. PMID: 15676129
 49. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48:S2-58.
 50. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, Bonametti AM. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R28. DOI: 10.1186/cc9975
 51. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, Fowler CS, Byrum D, Miles WS, Bailey H, Sprung CL. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med*. 2016;44:1553-602. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001856
 52. Abella A, Enciso V, Torrejón I, Hermosa C, Mozo T, Molina R, Janeiro D, Díaz M, Homez M, Gordo F, Salinas I. Effect upon mortality of the extension to holidays and weekends of the "ICU without walls" project. A before-after study. *Med Intensiva*. 2016;40:273-9.
 53. Gordo F, González Del Castillo J. Yes to mechanical ventilation, but not just any. *Med Intensiva*. 2018;42:139-40. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001856
 54. Gordo F, Molina R. Evolution to the early detection of severity. Where are we going?. *Med Intensiva* 2018;42:47-9. PMID: 28736083
 55. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J. England*; 2017;49:pii 1600791.
 56. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204. PMID: 3492164
 57. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.06.001
 58. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC
 59. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:1344-53. DOI: 10.1183/09031936.00150211
 60. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12:CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257
 61. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5. DOI:10.1016/S0140-6736(01)07097-0
 62. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD. *Chest*. 2007;131:9-19. DOI: 10.1378/chest.06-1500
 63. van der Maas ME, Mantjes G, Steuten LMG. Procalcitonin Biomarker Algorithm Reduces Antibiotic Prescriptions, Duration of Therapy, and Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom.

- OMICS. 2017;21:232-43.
64. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143): pii 160073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2016
 65. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J COPD.* 2016;11:1381-9. DOI: 10.2147/COPD.S104051
 66. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;10:CD007498. DOI: 10.1002/nau.23712
 67. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al; ProACT Investigators. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018; 379(3):236-249. DOI: 10.1056/NEJMoa1802670
 68. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is It Possible to Identify Exacerbations of Mild to Moderate COPD That Do Not Require Antibiotic Treatment? *Chest.* 2013;144:1571-7. DOI: 10.1378/chest.13-0518.
 69. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Microorganismos resistentes en urgencias: ¿cómo afrontar el reto?. *Emergencias.* 2017;29:303-5. PMID: 29077288
 70. Lopez-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit. *PloS One* 2015;10: e0124374. DOI: 10.1371/journal.pone.0124374
 71. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1288-97. DOI: 10.1086/429242
 72. Anderson J, Rupp ME, Van Schooneveld T, Bergman S, Boer B. Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults. Enero de 2017. Consultado el 20 de Mayo de 2018. Disponible en: https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/for-providers/asp/COPD_pathway2016_Final.pdf
 73. Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax.* 2006;61:337-42. DOI: 10.1136/thx.2005.045930
 74. Food and Drug Administration (2018). Consultado el 15 de Septiembre de 2018, en: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm612979.htm>
 75. European Medicines Agency (2018). Consultado el 15 de Septiembre de 2018, en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/06/WC500250809.pdf
 76. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:78-100. PMID: 29480677
 77. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):225-240. DOI: 10.1177/1479972317745734
 78. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25:1019-30. DOI: 10.1007/s12325-008-0105-2
 79. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2:738-49. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1
 80. Bruguera-Avila N, Marin A, Garcia-Olive I, Radua J, Prat C, Gil M, et al. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2909-15. DOI: 10.2147/COPD.S138428
 81. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax.* 2016; 10:158-174. DOI: 10.1177/1753465815618113
 82. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J.* 2012;39:38-45. DOI: 10.1183/09031936.00194610
 83. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax.* 2003;58:37-42. PMID: 12511718
 84. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Kebabdzé T et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:734-742. DOI: 10.1164/rccm.201006-0833OC
 85. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:803-810. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509705
 86. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2
 87. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: who, when, where?. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:222-225. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.020
 88. San José Laporte A, Pérez López J, Alemán Llansó C et al. Specialized home care of medical diseases in an urban tertiary hospital. Coordination between the medical services of the hospital and the primary healthcare. *Rev Clin Esp.* 2008;208:182-6. PMID: 18381002
 89. Mujal A, Solà J, Hernández M, Aragüés C, Machado ML, Oristrell J. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias.* 2013;25:31-36.
 90. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Machado ML, Baylina

- M, et al. Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:1125-1133. DOI: 10.1007/s10096-015-2330-0
91. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Baylina M, Taján J et al. Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1402-1407. DOI: 10.1093/jac/dky021
92. Montón C, Pomares X, Mujal A. Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en la enfermedad respiratoria crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:173-175. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.09.008
93. Garde C, Millet M, Goenaga MA, Arzelus E, Cuende A, Sarasqueta C, et al. Tratamiento de la infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos en hospitalización a domicilio: características clínicas y evolutivas, así como análisis de los factores pronósticos de recidiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:257-62. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.08.003
94. Ponce Gonzalez MA, Mirón Rubio M, Mujal Martínez A et al. Effectiveness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(12). DOI: 10.1111/ijcp.13022
95. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, Estrada O, Forné C, Aragón B, Rivera AJ. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:114-118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.017
96. Duncan CJA, Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:410-7. DOI: 10.1007/s11096-012-9637-z
97. Mirón M, Estrada O, González-Ramallo VJ. Protocolos tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE). 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna. Elsevier España, 2008. 422p.
98. Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med*. 2013;24:617-23. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.03.014
99. López-Cortés LE, Mujal-Martínez A. Resumen ejecutivo del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE): Guía de la sociedad española de enfermedades infecciosas (SEIMC) y la sociedad española de hospitalización a domicilio (SEHAD). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.03.012
100. Aguado JM, Fortún J. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC.2006.
101. Pasquau J, Matesanz M. La duración del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28 (Suppl. 1):S30-33. PMID: 26365731
102. Candel FJ. Cual es el tratamiento más adecuado como continuación a las cefalosporinas parenterales? *Emergencias* 2006;18:207-2014.
103. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, Barberán J. Consensus guidelines for the management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:279-91. DOI: 10.1016/j.regg.2014.04.002
104. Noreddin AM, Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging*. 2007;24:275-92. PMID: 17432923
105. Noreddin AM, El-Khatib W, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3:45-52. PMID: 18221185
106. Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients-a mini-review. *Gerontology*. 2009;55:241-9. DOI: 10.1159/000193996
107. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:533-49. DOI: 10.1016/j.idc.2004.04.004
108. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4: e000242. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000242
109. Barberán J, García-Pérez FJ, Villena V, Fernández-Villar A, Malmierca E, Salas C, et al on behalf of working group on Infectious Diseases from the Spanish Society of Internal Medicine. Development of Aspergillosis in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by *Aspergillus* spp. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):34. DOI: 10.1186/s12879-016-2143-5
110. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD?" *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:175-182. PMID: 27174077
111. Anzueto A, Miravittles M, Ewig S, Legnani D, Heldner S, Stauch K. Identifying patients at risk of late recovery (8 days) from acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Respir Med*. 2012;106:1258-1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.002
112. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. Valor de los instrumentos ISAR y TRST para predecir resultados adversos en población general geriátrica asistida en los servicios de urgencias: metanálisis. *Emergencias*. 2017;29:49-60. PMID: 28825270
111. Siddiqi A, Sehti S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmor Dis* 2008; 3:31-44. PMID: 18488427
112. Bathoorn E, Groenhof F, Hendrix R, van der Molen T, Sinha B, Kerstjens HAM et al. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmor Dis* 2017; 12:285-90. DOI: 10.2147/COPD.S120510
113. Wilson R, Welte T, Polverino E, de Soya A, Greville H, O'Donnell A et al. Ciprofloxacin DPI in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A phase II randomized study. *Eur. Respir. J*. 2013; 41:1107-1115. DOI: 10.1183/09031936.00071312
114. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: Effects on bronchial inflammation. *Adv Ther*. 2008; 25:1019-1103. DOI: 10.1007/s12325-008-0105-2
115. McKeever T, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax*.

- 2016;71:210-5. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207573
116. Hernández-Tejedor A, Peñuelas O, Sirgo Rodríguez G, Llompарт-Pou JA, Palencia Herrejón E, Estella A, et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2017;41:285-305. DOI: 10.1016/j.medin.2017.03.004
117. Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, Streit JM, Castanheira M, Sader HS. Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram-positive and -negative organisms collected from Europe (2015). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 91: 77-84. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.020
118. Cantón R, De La Pedrosa EG, Fernández-Olmos A. El problema de la *Pseudomonas aeruginosa*. En "Monografías en Neumología: bronquiectasias no debidas a fibrosis quística". Martínez García MA. Neumonía y Salud (Eds). Zaragoza, 2008.
119. Jacob J, Zorrilla J, Gené E, Alonso G, Rimbau P, Casarramona F, et al. Ventilación no invasiva en los servicios de urgencias hospitalarios públicos de Cataluña. Estudio VENUR-CAT. *Med Intensiva* 2018; 42(3):141-150. DOI: 10.1016/j.medin.2017.05.002
120. Jacob J, Arranz M, Sancho Ramoneda M, López A, Navarro Sáez MC, Cousiño Chao JR, et al. Estudio de cohortes de pacientes tratados con ventilación no invasiva en servicios de urgencias prehospitalarios y hospitalarios de Cataluña: registro VNICat. *Emergencias*. 2017;29:33-8. PMID: 28825266
121. Plotnikow G, Thille AW, Vasquez D, Pratto R, Desmery P. High-flow nasal cannula oxygen for reverting severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A case report. *Med Intensiva*. 2017;41:571-572. DOI: 10.1016/j.medin.2016.11.009
122. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F. A novel extracorporeal CO(2) removal system: Results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest*. 2013;143:678-686. DOI: 10.1378/chest.12-0228
123. Abbatecola AM, Fumagalli A, Bonardi D, Guffanti EE. Practical management problems of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: acute exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:S49-54. DOI: 10.1097/01.mcp.0000410748.28582.22
124. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Belloq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2017;34:282-322. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.03.034
125. Nouira S, Bouida W, Grissa MH, Beltaief K, Trimech MN, Boubaker H, et al. Magnesium sulfate versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a randomized trial. *Am J Ther*. 2014;21:152-8. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182459a8e
126. Shivanthar MC, Rajapakse S. Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised trials. *Ann Thorac Med*. 2014;9:77-80. DOI: 10.4103/1817-1737.128844
127. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133:756 - 766. DOI: 10.1378/chest.07-1207
128. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006897. PMID: 26061503
129. Yan X, Song Y, Shen C, Xu W, Chen L, Zhang J, et al. Mucoactive and antioxidant medicines for COPD: consensus of a group of Chinese pulmonary physicians. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*. 2017;12:803-12. DOI: 10.2147/COPD.S114423
130. Khurana S, Ravi A, Sutula J. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers. *Respir Med*. 2014;108:1761-1770. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.020
131. Mata M, Ruiz A, Cerda M, et al. Oral N-acetylcysteine reduces bleomycin-induced lung damage and mucin and mucin Muc5ac expression in rats. *Eur Respir J*. 2003;22:900-905. PMID: 14680076
132. Sadowska AM, Van Overveld FJ, Görecka D. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant. *Respir Med*. 2005;99:241-249. PMID: 15715193
133. Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:448-456. DOI: 10.1053/rmed.2001.1066
134. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 2000;67:552-558. DOI: 10.3892/ol.2017.7279
135. Mata M, Morcillo E, Gimeno C, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biochem Pharmacol*. 2011;82: 548-555. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.014
136. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003571. DOI: 10.1002/14651858.CD003571
137. Joliet P, Ouanes-Besbes L, Abroug F, Ben Khelil J, Besbes M, Garnero A, et al; E.C.H.O. ICU Trial Investigators. A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:871-880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC
138. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Vidan MT, Díez Villanueva P, Llopis García G, González Del Castillo J, et al. Impacto de las variables geriátricas en la mortalidad a 30 días de los ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2018;30:149-55. PMID: 29687668
139. Pulido Herrero E, García Gutiérrez S, Antón Ladislao A, Piñera Salmerón P, Quintana López JM, Gallardo Rebolal MS, et al. Influencia de la calidad de vida en la decisión de ingreso y los resultados adversos a dos meses en los pacientes atendidos por exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:387-95. PMID: 29106083
140. Pedone C, Scarlata S, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. BODE index or geriatric multidimensional assessment for the predic-

- tion of very-long-term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease? a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2014;43:553-8. DOI: 10.1093/ageing/aft197
141. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgilio A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:909-13. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01683.x
142. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:979-87. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70226-7
143. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011008. PMID: 29268059
144. Genao L, Durheim MT, Mi X, Todd JL, Whitson HE, Curtis LH. Early and Long-term Outcomes of Older Adults after Acute Care Encounters for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1805-12. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-2500C
145. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764-8. DOI: 10.1136/thx.2010.155333
146. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66: 775-81. DOI: 10.1136/thx.2010.153122
147. Limpawattana P, Putraveephong S, Inthasuan P, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Chindaprasit J. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1193-8. DOI: 10.2147/COPD.S134233
148. Miró Ò, Tost J, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero P, et al. The BRONCH-AHF study: effects on short-term outcome of nebulized bronchodilators in emergency department patients diagnosed with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:822-6. DOI: 10.1002/ehf.1028
149. Pavasini R, D'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol*. 2015;191:187-93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006
150. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J*. 2016;48:880-8. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
151. Cuervo Pinto R, Hernández López S, Aguirre Juaristi N, Chaparro Pardo D, González Armengol JJ, Martín-Sánchez FJ. Efecto de la adecuación al alta del tratamiento antidiabético en los resultados a 90 días en los pacientes ingresados en una unidad de corta estancia. *Emergencias*. 2018;30:14-20. PMID: 29437305
152. Álvarez-Rodríguez E, Agud Fernández M, Caurel Sastre Z, Gallego Minguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:400-17. PMID: 29106085
153. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio 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
154. Bilbao Gómez-Martino C, Nieto Sánchez A, Fernández Pérez C, Borego Hernando MI, Martín-Sánchez FJ. Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias*. 2017;29:384-390. PMID: 29188912
155. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest*. 2015;147:1227-34. DOI: 10.1378/chest.14-1123
156. Fernández Alonso C, Fuentes Ferrer M, Jiménez Santana MI, Fernández Hernández L, de la Cruz García M, González Del Castillo J, et al. Intervención multidimensional que mejora el pronóstico a corto plazo entre los ancianos frágiles dados de alta desde una unidad de corta estancia: estudio cuasiexperimental. *Rev Clin Esp*. 2018;218:163-9. DOI: 10.1016/j.rce.2018.01.008
157. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015;148:375-81. DOI: 10.1378/chest.14-1453
158. Miravittles M, Anzueto A. Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Is the Role of Antibiotics?. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7). pii: E1344. DOI: 10.3390/ijms18071344
159. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med*. 2013;107:1385-92. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004
160. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide Therapy Decreases Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2013;86:254-60.
161. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev*. 2013;11:CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub2
162. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014;311:2225-6. DOI: 10.1001/jama.2014.4929
163. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10. DOI: 10.1186/1465-9921-

11-10

164. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide Therapy Decreases Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2013;86:254-260. DOI: 10.1159/000350828
165. Figueira-Goncalves JM, Bethencourt-Martin N, Pérez-Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Viña-Manrique P, et al. Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30:269-275. PMID: 28585796
166. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:142-168. PMID: 28198169
167. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, Meyer N. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17:79. DOI: 10.1186/s12890-017-0420-8
168. Sanei F, Wilkinson T. "Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness". *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10:349-367. DOI: 10.1177/1753465816646050