



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 32

Número 1

Febrero 2019

Páginas: 01-97



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 2019
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 Corcueria

Impresión
España

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)

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-Gorracho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Aval (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volumen 32
Número 1
Febrero 2019

Revisión	Baloxavir marboxil: un potente inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente de los virus gripales Jordi Reina, Nuria Reina	1
Originales	Impacto del tratamiento antifúngico empírico en la supervivencia de pacientes con candidemia Rodrigo Poves-Alvarez, Beatriz Cano-Hernández, María Fe Muñoz-Moreno, Sara Balbás-Alvarez, Patricia Román-García, Esther Gómez-Sánchez, Beatriz Martínez-Rafael, Estefanía Gómez-Pesquera, Mario Lorenzo-López, Elisa Alvarez-Fuente, Olga de la Varga, Miguel Flores, José María Eiros, Eduardo Tamayo, María Heredia-Rodríguez	6
	Bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años María Inés Lespada, Ezequiel Córdova, Virginia Roca, Nora Gómez, Marcela Badía, Claudia Rodríguez	15
	Factores asociados con el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes tratados con vancomicina frente a daptomicina en infecciones graves por grampositivos: Un estudio basado en la práctica clínica José Barberán, José Mensa, Arturo Artero, Francisco Epelde, Juan-Carlos Rodriguez, Josefa Ruiz-Morales, José-Luis Calleja, José-Manuel Guerra, Iñigo Martínez-Gil, María-José Giménez, Juan-José Granizo, Lorenzo Aguilari	22
	Estrategias para manejo de la infección fúngica invasora por hongo filamentoso en el paciente hematooncológico de alto riesgo Carlos Vallejo, Jesús Fortún and the Study Group for IFI management	31
Influencia de un programa de intervención farmacéutica, basado en el modelo CMO, para la mejora de la activación de pacientes VIH+ Ramón Morillo-Verdugo, Mª de las Aguas Robustillo-Cortés, Mercedes Manzano García, Carmen Victoria Almeida-González	40	
Recomendaciones de un panel de expertos sobre la utilidad de fidaxomicina para el tratamiento de las infecciones causadas por <i>Clostridium difficile</i> Emilio Bouza, Javier Cobo, Benito Almirante y el Grupo de trabajo CLODIEXPAN	50	
Evolución de la incidencia de pacientes con colonización e infección por bacterias productoras de carbapenemasas VIM en un hospital pediátrico en España Raquel González-Rubio, David Parra-Blázquez, Isabel San-Juan-Sanz, Guillermo Ruiz-Carrascoso, Sara Gallego, Luis Escosa-García, Ana Robustillo-Rodela	60	
Original Breve	Actividad de ceftolozano-tazobactam en aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente y extremadamente resistente en un hospital español Ana Isabel López-Calleja, Elena Morilla Morales, Rossi Nuñez Medina, Marta Fernández Esgueva, Juan Sahagún Pareja, Juan Manuel García-Lechuz Moya, Isabel Ferrer Cerón, Jesús Viñuelas Bayón, Antonio Rezusta López	68
	Evaluación económica de la implantación del autoanalizador Alfred 60/AST de detección de crecimiento bacteriano con sembrador automático Óscar Herráez Carrera, María Huertas Vaquero, María Ángeles Asencio Egea, Jorge Gaitán Pitera, Rafael Carranza González	73

Sumario



Volumen 32
Número 1
Febrero 2019

Conferencia Clínica-Patológica	Un hombre de Marruecos y dolor crónico de cadera José Ramón Paño, Carlos Pigrau, Elena Morte, Benito Almirante, Patricia Muñoz, Emilio Bouza	78
Cartas al Director	Neumonía por <i>Herbaspirillum huttiense</i> en un paciente con trombocitemia esencial Melanie Abreu-Di Berardino, Elías Rodríguez-Czaplicki, Victoria Sánchez-Hellín	83
	Detección de patógenos bacterianos en líquidos estériles con el sistema de identificación FilmArray Meningitis/Encefalitis Fernando Cobo, Jaime Borrego, Javier Rodríguez-Granger, Alberto Puertas, Antonio Sampedro, José Mª Navarro-Marí	85
	Úlcera ocular por <i>Moraxella nonliquefaciens</i> Jesús Ruiz-Aragón, Marta Medina-Baena, César Del Prado-Montoro, Mª Carmen Linares-Loaiza, Manuel Antonio Rodríguez-Iglesias, Olga Cejudo-Corbalán	87
	Infección urinaria por <i>Corynebacterium jeikeium</i> y buena respuesta clínica al tratamiento con nitrofurantoína Juan de Dios López-González Gila, María del Carmen de Gracia Guindo, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	89
	Detección de parechovirus humanos en muestras respiratorias en menores de 2 meses con fiebre de origen desconocido Jordi Reina, Joaquín Dueñas	91
	Absceso intrafascial por <i>Bacillus cereus</i> María Aroca-Ferri, Laura Suárez-Hormiga, Margarita Bolaños-Rivero, José Luis Pérez-Arellano	93
	Consideraciones sobre las prescripciones antimicrobianas en urgencias Roger Argelich Ibáñez, Natália Juan-Serra	95
	Respuesta de los autores - Consideraciones sobre las prescripciones antimicrobianas en urgencias Lucía Yunquera-Romero, Ignacio Márquez-Gómez, Araceli Henares-López, María José Morales-Lara, Carmen Gallego Fernández, Rocío Asensi-Díez	96



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.



Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Contents



Volume 32
Number 1
February 2019

Review	Baloxavir marboxil: a potent cap-dependent endonuclease inhibitor of influenza viruses Jordi Reina, Nuria Reina	1
Originals	Impact of empirical treatment with antifungal agents on survival of patients with candidemia Rodrigo Poves-Alvarez, Beatriz Cano-Hernández, María Fe Muñoz-Moreno, Sara Balbás-Alvarez, Patricia Román-García, Esther Gómez-Sánchez, Beatriz Martínez-Rafael, Estefanía Gómez-Pesquera, Mario Lorenzo-López, Elisa Alvarez-Fuente, Olga de la Varga, Miguel Flores, José María Eiros, Eduardo Tamayo, María Heredia-Rodríguez	6
	Bacteremia caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)-producing <i>K. pneumoniae</i>. A retrospective study of 7 years María Inés Lespada, Ezequiel Córdova, Virginia Roca, Nora Gómez, Marcela Badía, Claudia Rodríguez	15
	Factors associated with development of nephrotoxicity in patients treated with vancomycin versus daptomycin for severe Gram-positive infections: A practice-based study José Barberán, José Mensa, Arturo Artero, Francisco Epelde, Juan-Carlos Rodriguez, Josefa Ruiz-Morales, José-Luis Calleja, José-Manuel Guerra, Iñigo Martínez-Gil, María-José Giménez, Juan-José Granizo, Lorenzo Aguilar	22
	Strategies for the management of invasive fungal infections due to filamentous fungi in high-risk hemato-oncological patients Carlos Vallejo, Jesús Fortún and the Study Group for IFI management	31
	Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients Ramón Morillo-Verdugo, Mª de las Aguas Robustillo-Cortés, Mercedes Manzano García, Carmen Victoria Almeida-González	40
	Recommendations from a panel of experts on the usefulness of fidaxomicin for the treatment of infections caused by <i>Clostridium difficile</i> Emilio Bouza, Javier Cobo, Benito Almirante y el Grupo de trabajo CLODIEXPAN	50
	Evolution of the incidence of colonized and infected patients by VIM carbapenemase-producing bacteria in a pediatric hospital in Spain Raquel González-Rubio, David Parra-Blázquez, Isabel San-Juan-Sanz, Guillermo Ruiz-Carrascoso, Sara Gallego, Luis Escosa-García, Ana Robustillo-Rodela	60
Brief Report	Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant and extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clinical isolates from a Spanish hospital Ana Isabel López-Calleja, Elena Morilla Morales, Rossi Nuñez Medina, Marta Fernández Esgueva, Juan Sahagún Pareja, Juan Manuel García-Lechuz Moya, Isabel Ferrer Cerón, Jesús Viñuelas Bayon, Antonio Rezusta López	68

Contents



Volume 32
Number 1
February 2019

	Economic evaluation of the Alfred 60/AST device implantation for bacterial growth detection with automatic sewing machine	73
	Oscar Herráez Carrera, María Huertas Vaquero, María Ángeles Asencio Egea, Jorge Gaitán Pitera, Rafael Carranza González	
Clinical-Pathologic Conference	A man from Morocco and chronic hip pain	78
	José Ramón Paño, Carlos Pigrau, Elena Morte, Benito Almirante, Patricia Muñoz, Emilio Bouza	
Letters to the editor	<i>Herbaspirillum huttiense</i> pneumonia in a patient with essential thrombocythaemia	83
	Melanie Abreu-Dí Berardino, Elías Rodríguez-Czaplicki, Victoria Sánchez-Hellín	
	Detection of bacterial pathogens in sterile fluids with the FilmArray Meningitis/Encephalitis identification system	85
	Fernando Cobo, Jaime Borrego, Javier Rodríguez-Granger, Alberto Puertas, Antonio Sampedro, José Mª Navarro-Marí	
	Ocular ulcer due to <i>Moraxella nonliquefaciens</i>	87
	Jesús Ruiz-Aragón, Marta Medina-Baena, César Del Prado-Montoro, Mª Carmen Linares-Loaiza, Manuel Antonio Rodríguez-Iglesias, Olga Cejudo-Corbalán	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i> urinary tract infection and good clinical response with nitrofurantoin treatment	89
	Juan de Dios López-González Gila, María del Carmen de Gracia Guindo, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	Detection of human Parechovirus in respiratory samples in the neonatal population with fever of unknown origin	91
	Jordi Reina, Joaquín Dueñas	
	Intra-fascial abscess by <i>Bacillus cereus</i>	93
	María Aroca-Ferri, Laura Suárez-Hormiga, Margarita Bolaños-Rivero, José Luis Pérez-Arellano	
	Considerations in antimicrobial prescribing in the emergency department	95
	Roger Argelich Ibáñez, Natàlia Juan-Serra	
	Author's response - Considerations in antimicrobial prescribing in the emergency department	96
	Lucía Yunquera-Romero, Ignacio Márquez-Gómez, Araceli Henares-López, María José Morales-Lara, Carmen Gallego Fernández, Rocío Asensi-Díez	



Revisión

Jordi Reina¹
Nuria Reina²

Baloxavir marboxil: un potente inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente de los virus gripales

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

²Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona.

Article history

Received: Received: 14 January 2019; Accepted: 18 January 2019

RESUMEN

Baloxavir marboxil (ácido 5-hidroxi-4-piridona-3-carboxílico) es un nuevo fármaco antiviral con especial eficacia sobre los virus gripales que actúa inhibiendo la endonucleasa cap-dependiente que precisan para su replicación. Es el primer representante de los denominados inhibidores de la proteína básica 2 (PB2) gripal. Ha mostrado eficacia frente a los virus gripales A y B y la mayoría de cepas de origen animal (gripe aviar). Los ensayos clínicos realizados en pacientes sanos de entre 12 y 64 años sin patologías y no hospitalizados (gripe leve) han mostrado una reducción de la duración de la sintomatología parecida a la obtenida por oseltamivir. Sin embargo baloxavir es un inhibidor de la replicación viral mucho más potente que este fármaco. Se ha mostrado como un fármaco seguro y bien tolerado. Se administra una sola dosis de 40-80 mg las primeras 48 horas del inicio de los síntomas. En estos ensayos se han detectado cepas con sensibilidad moderada (mutantes PA/I38T) en el 2,2% de la gripe A (H1N1)pdm09 y en el 9,7% de la gripe A (H3N2). A pesar de estos datos podría ser un buen fármaco para tratar la gripe leve o moderada, precisando de ensayos en gripe grave y pacientes con patologías crónicas para establecer su verdadera utilidad clínica.

Palabras clave: Baloxavir marboxil; Virus gripales; Eficacia clínica.

Baloxavir marboxil: a potent cap-dependent endonuclease inhibitor of influenza viruses

ABSTRACT

Baloxavir marboxil (5-hydroxy-4-pyridone-3-carboxyl acid) is a new antiviral drug with special efficacy on influenza viruses that acts by inhibiting the cap-dependent endonuclease required for its replication. It is the first representative of the so-called inhibitors of influenza-like PB2. It has shown efficacy against influenza viruses A and B and most strains of animal origin (avian flu). Clinical trials conducted in healthy patients between 12 and 64 years without pathologies and not hospitalized (mild flu) have shown a reduction in the duration of symptoms similar to that obtained by oseltamivir. However, baloxavir is a much more potent inhibitor of viral replication than this drug. It has been shown as a safe and well tolerated drug. A single dose of 40-80 mg is administered the first 48 hours after onset of symptoms. In these trials, strains with moderate sensitivity (PA / I38T mutants) were detected in 2.2% of influenza A (H1N1) pdm09 and in 9.7% of influenza A (H3N2). Although these data could be a good drug to treat mild or moderate influenza, requiring trials in severe influenza and patients with chronic diseases to establish their true clinical utility.

Keywords: Baloxavir marboxil; Influenza viruses; Clinical efficacy

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad causada por los virus gripales A y B que se presenta como epidemias anuales en los meses invernales y de forma pandémica sólo de manera ocasional. Aunque es una enfermedad leve y autolimitada, cuando afecta a la población de edad avanzada o a personas con patologías crónicas de base, puede presentar una elevada morbilidad e incluso mortalidad [1].

Correspondencia:

Jordi Reina

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

E-mail: jorge.reina@ssib.es

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

Los fármacos antivirales antigripales son todavía escasos y pueden agruparse en dos tipos de acción diferente [4,5]. Los más antiguos, o clásicos, son los inhibidores de la proteína M2 o del canal iónico (amantadina y rimantadina); la eficacia de los cuales ha disminuido mucho en los últimos años por la aparición de resistencias frente a los mismos [4,5]. El segundo grupo lo constituyen los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir y peramivir), cuya eficacia ha sido ampliamente cuestionada, especialmente en los pacientes con neumonías gripeales graves ingresados [5,6]. Su capacidad para reducir la carga viral, si son administrados las primeras 48 horas, no parece suficiente en este tipo de pacientes y quizás sólo serían de utilidad en pacientes con gripe leve o moderada que no precisan del ingreso hospitalario [6].

Hasta 2014 la Food and Drug Administration (FDA) americana sólo había aprobado para el tratamiento farmacológico específico frente a la gripe los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir en 1999) y peramivir intravenoso en este mismo año. Debido a ello y al impacto de la gripe en salud pública en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos con un mecanismo de acción mucho más específico que bloquean el proceso de replicación viral. Así uno de ellos es favipiravir que actúa directamente sobre la ARN-polimerasa de los virus gripeales [7].

En febrero de 2018 otro fármaco que también bloquea la replicación viral aunque en otra diana molecular fue aprobado en Japón para el tratamiento de la gripe A y B [8] y en octubre de este mismo año la FDA lo aprobó para su uso clínico en Estados Unidos. Este nuevo fármaco se denomina baloxavir marboxil (XoFluza™) (código producto S-033188) [9].

MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTRUCTURA

El genoma de los virus gripeales está formado por ocho segmentos de ARN monofilar negativo de unas 12.000 pares de bases en total. Cada uno de los segmentos genéticos se replica de forma sincrónica a través del denominado complejo transcripcional [1]. Este complejo está constituido por una ARN-polimerasa heterotímera formada por las subunidades proteicas PA (polimerasa), PB1 (proteína básica 1) y PB2 (proteína básica 2) que son esenciales para la replicación viral [1]. La transcripción de los ARN mensajeros virales depende de un mecanismo único denominado "cap-snatching" (de arrebatar). La proteína PB2 se une al extremo cap del ARN pre-mensajero de la célula huésped para ser posteriormente escondida por una endonucleasa cap-dependiente (ECD) gripeal en la proteína PA que se encarga de producir un fragmento de 9-13 bases del extremo 3'-cap que actúa como iniciador de la ARN-polimerasa viral [10]. Este proceso es esencial para

el inicio de la replicación viral y por ello una posible diana farmacológica [11].

De los diferentes inhibidores químicos de la ECD, tales como el ácido 4-2,4-dioxobutanoic, las catequinas derivadas del te verde, los análogos del fenetilfeniltalimida o los catecoles, sólo el ácido 5-hidroxi-4-piridona-3-carboxilo (baloxavir-marboxil) (figura 1) ha mostrado eficacia *in vitro* frente a los virus gripeales A y B [12-14]. Los estudios *in vitro* realizados por Noshi et al [15] han confirmado la capacidad del baloxavir para bloquear la ECD sobre la proteína PA en el proceso de transcripción viral; este fármaco es el primer representante de los denominados inhibidores de la PB2 gripeal. Esta actividad se presenta tanto en los virus gripeales A como B así como con virus de otras especies animales. Este amplio espectro de acción puede explicarse con la elevada conservación de los aminoácidos en el centro activo del enzima ECD [15].

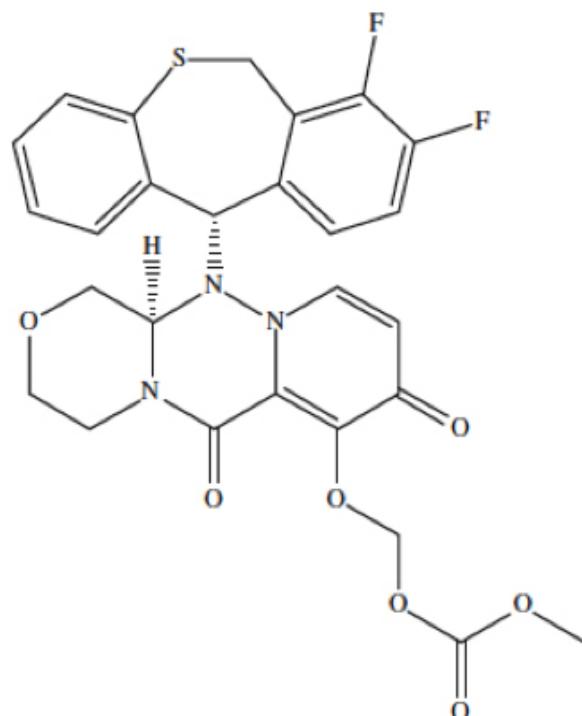


Figura 1 Estructura química del baloxavir, un inhibidor de la endonucleasa-cap-dependiente de los virus gripeales.

Sin embargo algunos estudios habían observado que a pesar de que la posición 38 de la PA está formada mayoritariamente por isoleucina (99,9%), se han descrito sustituciones por valina (0,04%) o treonina (0,02%) [16]. Baloxavir es capaz de actuar sobre estos polimorfismos y variedades PA/V38 (mutantes de escape) siendo las escasas cepas estudiadas moderadamente sensibles a este nuevo fármaco. La incidencia de la mutación PA/T38 en el virus A (H1N1)pdm09 es tan solo del 0,02%, sugiriendo que sólo se produciría en presencia del baloxavir [15]. La aparición de estas cepas de baja sensibilidad es sólo el resultado del tratamiento con este fármaco, es decir

todavía no se han descrito resistencias primarias. En estos momentos se considera que las cepas mutantes con el marcador PA/I38T son las que pueden presentar sensibilidades reducidas y ya fueron descritas por Omoto et al [17] y Hayden et al [18] en 2018. Las mutantes de escape presentan una disminución de la sensibilidad frente a baloxavir de 30-50 veces en la gripe A y de unas 7 veces en gripe B [19-22].

Hayden et al [18] en sus ensayos clínicos en Fases II y III han detectado un 2,2% de cepas de gripe A (H1N1)pdm09 y del 9,7% en gripe A (H3N2) con sensibilidad disminuida frente a baloxavir y con la presencia de las mutaciones PA/I/MF. Estas mutaciones podrían asociarse con repuntes en el título y la carga viral y quizás en la prolongación de los síntomas gripales y la transmisibilidad; aunque estudios en cultivos celulares parecen indicar que estas cepas mutantes presentan un menor fitness y capacidad de diseminación aunque no de intensidad replicativa; en los pacientes con cepas mutantes el virus A (H3N2) podía detectarse en el 91% de ellos a los 5 días del tratamiento [18,19]. Omoto et al [17] al analizar las estructuras co-crystalinas de las cepas salvajes y de las mutantes en PA/I38 observaron como el dominio terminal de esta proteína tenía una menor afinidad por baloxavir, de modo que esta mutación reduce las interacciones entre la proteína y el fármaco. Una sola dosis por vía oral de baloxavir es capaz de reducir la carga viral en dos logaritmos, disminuyendo la mortalidad de los ratones en más del 80% en comparación con el oseltamivir [12,15,23].

Tanto baloxavir como favipiravir muestran una pendiente de inhibición más acentuada en un amplio rango dinámico comparado con los inhibidores de la neuramidasa. De este modo baloxavir reduce de forma drástica la síntesis del ARN-mensajero, ARN viral y la síntesis del ARN-complementario; mientras que favipiravir tan solo reduce el ARN viral completo. Por todo ello debe considerarse que ambos fármacos actúan en dianas distintas y que podrían ser complementarios [15].

ENSAYOS CLÍNICOS

Baloxavir marboxil es un profármaco que administrado por vía oral rápidamente es hidrolizado a baloxavir (forma activa) por el enzima arilacetamida deacetalasa en el intestino delgado, sangre e hígado. Es metabolizado *in vivo* principalmente por la uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A3, con escasa contribución del citocromo P450 3A4, y es excretado en cerca del 80% por las heces [9,18,19,24]. La forma marboxil apenas puede detectarse en sangre, siendo el ácido baloxavir el detectado mayoritariamente. Este fármaco presenta una farmacocinética lineal de acuerdo con el rango de dosis estudiada (6-80 mg) y una vida media de eliminación de entre 80-100 horas tras una sola administración oral; la dosis recomendada es de 40 mg en personas de <80 kilos y 80 mg en >80 Kg [8,14,24,25].

Koshimichi et al [25] han realizado un estudio en humanos sanos Fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de este nuevo fármaco. En una de las ramas los voluntarios recibían una sola dosis oral de baloxavir (6, 20, 40, 60 o 80 mg; seis personas por dosis) y en la otra (15 sujetos) recibían

también una sola dosis oral de 20 mg antes y después de comer. El fármaco fue muy bien tolerado por todos los sujetos y todas las dosis; se presentaron muy pocos efectos adversos leves y ninguno grave. La concentración media de baloxavir en plasma después de las 24 horas (C_{24}) de la administración de 6 mg fue de 6,92 ng/ml, siendo ligeramente superior a la C_{24} estimada en los estudios no clínicos de 6,85 ng/ml. El pico máximo de concentración se obtuvo a las 3,5 horas de su administración y la vida media de eliminación se situó entre las 49 y 91 horas. La concentración plasmática bajo la curva disminuyó con la ingesta de comida hasta en un 40%, aunque la concentración obtenida está dentro del rango terapéutico [18,25].

Hayden et al [18] han realizado una serie de ensayos clínicos Fase II y III (en personas japonesas y americanas de entre 12-64 años) aleatorizado, doble ciego en personas sin factores de riesgo no hospitalizadas y con gripe no complicada (CAPSTONE-1). Se ha observado como una sola dosis oral de baloxavir (40 o 80 mg) era perfectamente tolerada y disminuía el tiempo de duración de los síntomas de la gripe con una reducción muy similar a la observada con oseltamivir (53 horas baloxavir, 53 horas oseltamivir y 80 horas placebo). Este estudio lo más importante es que ha demostrado la reducción significativa en el tiempo de excreción viral por parte de baloxavir (24 horas baloxavir, 72 horas oseltamivir y 96 horas placebo); este hecho es importante desde el punto de vista patológico pulmonar como en el proceso infeccioso de la gripe y su diseminación comunitaria.

De este modo se confirma que baloxavir es superior como fármaco antiviral, no anti-sintomático, frente a oseltamivir y evidentemente placebo. Tras 24 horas de la administración oral de baloxavir el título viral en faringe disminuyó 3,5 \log_{10} TCID₅₀/ml comparado con placebo y sólo 1,5 \log_{10} TCID₅₀/ml con oseltamivir y placebo [18,25].

Recientemente se ha presentado un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y con placebo +/- oseltamivir para el tratamiento de pacientes con riesgo de gripe grave [26]. Los criterios de inclusión fueron de mayores de 12 años, fiebre y síntomas compatibles con gripe de menos de 48 horas de inicio y presencia de alguno de alguno de los criterios de riesgo establecidos por el CDC (asma, enfermedad pulmonar crónica o edad >65 años). La dosis única fue de 40 o 80 mg según el peso. De los 2184 pacientes analizados el 53% presentaron una disminución cuantificable de los síntomas clínicos (47% con gripe A (H3N2), 6,9% con gripe A (H1N1)pdm y 41,6% con gripe B). Esta reducción fue significativamente mayor con baloxavir que con placebo (73 horas frente 103,3 horas) y numéricamente superior que con oseltamivir (81 horas). El tiempo medio de desaparición de la excreción viral en el frotis faríngeo (determinada por una RT-PCR) fue de 48 horas para baloxavir frente a las 96 horas de las otras terapias. La incidencia de algún efecto adverso fue menor con baloxavir (25,1%) y la incidencia de efectos adversos serios (0,7-1,2%) fue semejante a las otras terapias. De este modo se concluye que los pacientes con riesgo de gravedad frente a la gripe baloxavir es bien tolerado y se asocia a una recuperación más precoz reduciendo las complicaciones y el tiempo de excreción viral, siendo en todo ello superior a oseltamivir [26].

Baloxavir es un potente inhibidor del transporte activo mediado por la glicoproteína P, habiéndose comunicado que oseltamivir es un sustrato que utiliza esta glicoproteína y el transportador peptídico 1 [24]. Debido a este hecho se ha realizado un estudio *in vitro* e *in vivo* sobre las posibles interacciones entre baloxavir y oseltamivir en un intento de analizar la utilización conjunta de estos fármacos en los casos graves de gripe [27]. Kawaguchi et al [24] han realizado un estudio en Fase I en el que 18 adultos sanos recibieron tres tipos de tratamiento: (a) una sola dosis de baloxavir oral de 40 mg; (b) oseltamivir 75 mg dos veces al día durante cinco días; y (c) una sola administración de baloxavir 40 mg en combinación con 75 mg dos veces al día de oseltamivir durante cinco días.

La relación (intervalo de confianza 90%) de la concentración máxima en plasma y del área bajo la curva de baloxavir en combinación frente a baloxavir solo fue de 1,03 (0,92-1,15) y de 1,01 (0,96-1,06) respectivamente. La relación (intervalo de confianza 90%) de la concentración máxima en plasma y del área bajo la curva de oseltamivir en combinación frente a oseltamivir solo fue de 0,96 (0,93-1,00) y de 0,99 (0,93-1,00) respectivamente [24]. Este estudio no terapéutico sugiere que la combinación de estos dos fármacos muestra una actividad antiviral sinérgica frente a los virus gripeales. Esta combinación es capaz de inhibir el efecto citopático inducido por la cepa gripeal A/PR/8/34 en los cultivos celulares MDCK [17,24]. En los ratones infectados con dosis letales de gripe, el tratamiento con baloxavir (0,5 mg/Kg) más oseltamivir (10 mg/Kg) producía un mayor efecto protector disminuyendo la mortalidad de los animales [24,28]. Por lo tanto parece que esta combinación podría ser una buena candidata para los pacientes con gripe grave o complicada.

En el modelo de gripe letal de los ratones, baloxavir también actúa suprimiendo la respuesta precoz de citoquinas (IL-6 y MCP-1) inducidas por el virus. Este hecho comporta una disminución de la infiltración inflamatoria células (macrófagos y neutrófilos) en el parénquima pulmonar, protegiendo a este órgano de los cambios inflamatorios y patogénicos. Por su parte oseltamivir apenas actúa en este fenómeno, de modo que su combinación con baloxavir mejoraría todo el proceso patológico de la gripe a nivel pulmonar [27,28].

En resumen parece que baloxavir es un nuevo fármaco antiviral frente a los virus gripeales bien tolerado y sin especiales efectos adversos que tiene un potente efecto antiviral si se administra las primeras 48 horas y que podría utilizarse en los pacientes con gripe leve y además frente aquellas cepas resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa. La detección de cepas con baja sensibilidad a este fármaco durante su tratamiento obliga a realizar un seguimiento de la presencia de mutaciones de resistencia en el gen PA como marcador epidemiológico.

A pesar de ello se precisan todavía de estudios aleatorizados sobre su eficacia en grupos de riesgo tales como <12 años y >65 años, embarazadas y patología crónicas no respiratorias. También debe conocerse su eficacia terapéutica más allá de las 48 horas del inicio de los síntomas y de su utilidad como prevención de brotes epidémicos en centros cerrados como residencias de la tercera edad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM (ed.). Fields Virology (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2013, p.1186-1244.
- Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. Vaccine 2003; 21:1796-1800. PMID: 12686097.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Breese JS, Uyeki TM, Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60_1-24. PMID: 21248682.
- De Clerq E. Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. Med Res Rev 2013; 33:1215-48. doi: 10.1002/med.21256.
- De Clerq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clin Microbiol Rev 2016; 29:695-746. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
- Dobson J, Whitley RJ, Pocok S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015; 385:1729-37. PMID: 25640810.
- Reina J, Reina N. Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripeales. Rev Esp Quimiotera 2017; 30:79-83. PMID: 28176519.
- Shionogi & Co. Ltd. Xofluza™ (baloxavir): Japanese prescribing information 2018. <http://www.pmda.go.jp>.
- Roche Media Release. Roche announces FDA approval of Xofluza (baloxavir marboxil) for influenza. Media.relations@roche.com.
- Yuan P, Bartlam M, Lou Z. Crystal structure of an avian influenza polymerase PA (N) reveals an endonuclease active site. Nature 2009; 458:909-13. doi: 10.1038/nature07720.
- Shibagaki Y, Ikuta N, Iguchi S, Takaki K, Watanabe S, Mizumoto K et al. An efficient screening system for influenza virus cap-dependent endonucleases inhibitors. J Virol Meth 2014; 202:8-14. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.02.005.
- Miyagawa M, Akiyama T, Mikamiyama-Iwata M, Hattori K, Kurihara N, Taoda Y et al. Discovery of novel 5-hydroxy-4-pyridone-3-carboxy acids as potent inhibitors of influenza Cap-dependent endonuclease. Bioorg Med Chem Lett 2016; 26:4739-42. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.038.
- Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trials. Influenza Other Respir Viruses 2017; 11:240-6. doi: 10.1111/irv.12446.
- Heo YA. Baloxavir: first global approval. Drugs 2018. doi: 10.1007/s40265-018.0899-1.
- Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. Antiviral Res 2018. doi:10.1016/j.antiviral.2018.10.008.

16. Stevaert A, Dallocchio R, Dessi A, Pala N, Rogolino D, Sechi M et al. Mutational analysis of the binding pockets of the diketo acid inhibitor L-742.001 in the influenza virus PA endonuclease. *J Virol* 2013; 87:10524–38. doi: 10.1128/JVI.00832.
17. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep* 2018; 8:9633. doi: 10.1038/s41598-018-27890-4.
18. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379:913–23. doi:10.1056/NEJMoa1716197.
19. Uyeki TM. A step forward in the treatment of influenza. *N Engl J Med* 2018; 379:975–6. doi:10.1056/NEJMe1810815.
20. Kikuchi T, Watanabe A. Baloxavir heralds a new era in influenza virus biology. *Respir Invest* doi: 10.106/j.resinv.2018.10002.
21. Hawkes N. Sixty seconds on baloxavir. *Br Med J* 2018; 363:k4531, doi: 10.1136/bmj.k4531.
22. Mushtaq A. Baloxavir: game-changer or mucha do about nothing?. *Lancet Respir Med* 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30469-7.
23. Jones JC, Kumar G, Barman S, Najera I, White SW, Webby RJ, Govorkova EA. Identification of the I38T PA substitution as a resistance marker for next-generation influenza virus endonuclease inhibitors. *MBio* 2018; 9(2):e00430-e18. doi: 10.1128/mBio.00430-18.
24. Kawaguchi N, Koshimichi H, Ishibashi T, Wajima T. Evaluation of drug-drug interaction potential between baloxavir marboxil and oseltamivir in healthy subjects. *Clin Drug Invest* 2018; 38:1053–60. doi: 10.1007/s40261-018-0697-2.
25. Koshimichi H, Ishibashi T, Kawaguchi N, Sato C, Kawasaki A, Wajima T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the novel anti-influenza agent baloxavir marboxil in healthy adults: Phase I study findings. *Clin Drug Invest* doi: 10.1007/s40261-018-0710-9.
26. Ison MG, Yoshida Y, Shishido T, Hayden F, Uehara T. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high risk influenza patients (CAPSTONE-2 study). IDSA, Infectious Disease Week. 2018 October 3-7, San Francisco CA, USA, Abstract LB16. <https://idsa.confex.com/idsa/2018/webprogram/Paper74204.html>.
27. Fukao K, Noshi T, Yamamoto A, Kitano M, Ando Y, Noda T et al. Combination treatment with cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection. *J Antimicrob Chemother* doi: 10.1093/jac/dky462.
28. Kitano M, Matsuzki T, Oka R, Baba K, Noda T, Yoshida Y et al. Therapeutic effects of baloxavir marboxil against influenza A virus infection in ferrets. IDSA, Infectious Disease Week. 2018 October 3-7, San Francisco CA, USA, Abstract 1350. <https://idsa.confex.com/idsa/2018/webprogram/Paper74204.html>.



Original

Rodrigo Poves-Alvarez^{1,2}
Beatriz Cano-Hernández^{1,2}
María Fe Muñoz-Moreno³
Sara Balbás-Alvarez^{1,2}
Patricia Román-García^{1,2}
Esther Gómez-Sánchez^{1,2}
Beatriz Martínez-Rafael^{1,2}
Estepanía Gómez-Pesquera^{1,2}
Mario Lorenzo-López^{1,2}
Elisa Alvarez-Fuente^{1,2}
Olga de la Varga^{1,2}
Miguel Flores^{1,2}
José María Eiros^{2,4}
Eduardo Tamayo^{1,2}
María Heredia-Rodríguez^{1,2}

Impact of empirical treatment with antifungal agents on survival of patients with candidemia

¹Anesthesiology and Surgical Critical Care Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

²Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

³Unit of Research, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

⁴Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Spain.

Article history

Received: 30 June 2018; Revision Requested: 4 August 2018; Revision Received: 12 September 2018; Accepted: 10 October 2018

ABSTRACT

Introduction. The objective of this study was to evaluate the impact of echinocandins and fluconazole) on mortality 7 and 30 days after candidemia onset and overall in-hospital mortality, in patients with candidemia at a Spanish tertiary hospital.

Methods. A retrospective study was conducted that enrolled all non-neutropenic adult patients diagnosed with candidemia at Hospital Clínico Universitario de Valladolid between 2007 and 2016. A total of 179 patients were evaluated, they were divided into two sub-groups: surviving patients ($n = 92$) and non-surviving patients ($n = 87$).

Results. The 7-day mortality was 25,1% (45), 30-day mortality was 46,9% (84), and overall in-hospital mortality was 48,6% (87). 40.8% of patients received no antifungal treatment (43.8% of surviving patients and 37.8% of non-surviving patients; $p=0.15$). A total of 106 (59.2%) patients were treated, of which 90 patients (50.3%) received empiric treatment. 19.6% and 47.8% of surviving patients were treated with echinocandins and fluconazole, respectively. By contrast, of non-surviving patients, 31.0% were treated with echinocandins and 47.1% received fluconazole. Survival for the first 7 days was significantly higher in treated with antifungal agents ($\log-rank = 0.029$), however, there were not significant differences in 30-day survival. Factors linked to a significant increase in overall in-hospital mortality were age (OR 1.040), septic shock (OR 2.694) and need for mechanical ventilation > 48 h (OR 2.812).

Conclusion. Patients who received antifungal treatment, regardless of whether they received fluconazole or echinocandins, had a significantly lower mortality rate after 7 days than

untreated patients, although no significant differences in 30-day mortality were seen.

Keywords: Candidemia, echinocandins, antifungal, mortality

Impacto del tratamiento antifúngico empírico en la supervivencia de pacientes con candidemia

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio es evaluar el impacto del tratamiento antifúngico en la mortalidad hospitalaria a los 7 y 30 días en pacientes con candidemia en un hospital terciario español.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó los pacientes adultos no neutropénicos diagnosticados de candidemia en el Hospital Clínico Universitario entre 2007 y 2016. Se evaluaron 179 pacientes, se dividieron en grupo de supervivientes ($n=92$) y no supervivientes ($n=87$).

Resultados. La mortalidad a 7 días fue 25,1% (45), a los 30 días 46,9% (84) y la hospitalaria 48,6% (87). El 40,8% no recibieron antifúngico (43,8% de supervivientes y 37,8% de no supervivientes; $p=0,15$). El 50,3% (90) recibieron tratamiento empírico. De los supervivientes el 19,6% y 47,8% se trataron con equinocandinas y fluconazol, respectivamente. De los no supervivientes el 31% recibió equinocandinas y el 47,1% fluconazol. La supervivencia a los 7 días fue significativamente mayor en los tratados ($\log-rank = 0.029$), no hubo diferencias a los 30 días. Los factores asociados a mortalidad hospitalaria fueron edad (OR: 1.040), shock séptico (OR: 2.694) y ventilación mecánica > 48 h (OR: 2.812).

Conclusión. Los pacientes tratados con antifúngicos (ya sean equinocandinas o fluconazol) tienen una tasa de mortalidad inferior a los 7 días que los no tratados, sin embargo no hallamos diferencias a los 30 días.

Palabras clave: candidemia, mortalidad, equinocandinas, antifúngicos

Correspondence:
Rodrigo Poves-Alvarez
Anesthesiology and Surgical Critical Care Department
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Valladolid (Spain)
E-mail: rodrigopoves@gmail.com

INTRODUCTION

Candidemia, i.e. the presence of *Candida* species in the bloodstream, represents a common, serious complication in the hospital setting. Its incidence has increased in recent decades [1-3]. The United States has reported an incidence of approximately 0.28-0.42 cases per 1000 hospitalisations [4, 5]. Some European countries such as Italy and France have reported 1.73-6.7 cases per 1000 hospital admissions [6, 7]. Meanwhile, in Spain, a nationwide study in 2010, CANDIPOP study, conducted at 29 hospitals reported a total incidence of 8.1 cases per 1,000 admissions [8].

The aetiology of the disease has also changed in recent years. In the 1970s, 90% of infections resulted from *Candida albicans*. Now, less than 50% of cases are linked to this species, and the prevalence of non-albicans species (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*) has increased [9]. Nosocomial candidemia is associated with an increase in mortality, a prolonged hospital stay [10] and, as a result, an increase in healthcare expenditures [11].

Candidemia is usually detected late in the course of the disease [12]. This is because it has non-specific clinical signs or no clinical signs at all, and because the diagnostic procedures used are limited and non-specific as well. If infection is suspected, while blood culture results to confirm this suspicion are pending, clinicians should make a decision on starting an empirical anti-fungal treatment to prevent fatal outcomes in critically ill hospitalised patients. The Candida score and the Ostrosky-Zeichner rule are useful diagnostic tools designed to identify patients who might benefit from early treatment with antifungal agents [13-17].

Echinocandins, fluconazole, voriconazole and amphotericin B are the main drugs prescribed as empirical antifungal treatment. Both the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recommend the use of echinocandins for critically ill patients not previously exposed to azoles or infected with a non-albicans species of *Candida*, as these medicines have a broader spectrum of action and a greater efficacy [18, 19]. The scientific evidence to date, though still limited, has suggested that empirical antifungal treatment reduces the early mortality rate (which is directly related to fungal infection) in critically ill patients [20, 21]. However, further data are needed to confirm this assumption. The objective of this study was to evaluate the impact of different antifungal strategies (echinocandins and fluconazole) on mortality, both early (7 days after candidemia is suspected) and late (30 days after candidemia is suspected), in ill patients diagnosed with candidemia and hospitalised at a Spanish tertiary hospital.

METHODS

Study design. A retrospective study was conducted from inpatients of Hospital Clínico Universitario of Valladolid (Spain), a tertiary-level medical center with 800 beds, between

2007 and 2016. During the period 257,525 patients were admitted (figure 1). All non-neutropenic patients admitted both in conventional hospital units and in critical care units (medical, coronary and postsurgical) who met the following criteria were enrolled: a) patients over 18 years of age and b) isolation of any *Candida* species in blood cultures (n=215). Patients with haematologic neoplasms and patients having undergone transplantation were excluded from the study (n=36). Considering the criteria described, a total of 179 patients were evaluated. For purposes of analysis, they were divided into two subgroups: surviving patients (n = 92) and non-surviving patients (n = 87). The study was approved by the Institutional Review Board and was conducted according to the guidelines established by the hospital ethics committee and in accordance with the Declaration of Helsinki.

Empirical antifungal treatment was prescribed at each physician's discretion. Given the retrospective nature of the study, it was not possible to clarify the physician's discretion. However, at the hospital where the study was conducted, treatment guidelines are governed by IDSA recommendations [18] and by published evidence for identifying risk factors for candidemia on the intensive care unit (ICU). This suggests that diagnostic methods such as the Candida score and the Ostrosky-Zeichner prediction rule were used [14-19, 22]. The Candida score determines the likelihood of candidiasis depending on the results obtained in a scoring system based on the presence or absence of each of the following variables: 1 × (total parenteral nutrition) + 1 × (ICU admission for surgery) + 1 × (multifocal colonisation by species of *Candida*) + 2 × (severe sepsis) [22]. The Ostrosky-Zeichner rule has been proposed as a tool capable of predicting the development of candidiasis in critically ill patients. It identifies as potential risk patients those treated with broad-spectrum antibiotics (1-3 days), those having undergone placement of a central venous catheter (1-3 days) and those with at least two of the following risk

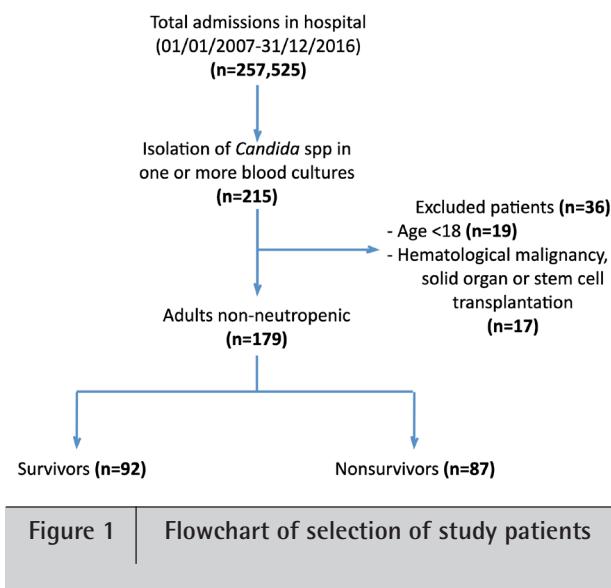


Figure 1 Flowchart of selection of study patients

factors: total parenteral nutrition (1–3 days), any type of dialysis (1–3 days), major surgery (−7–0 days), pancreatitis (−7–0 days), corticosteroids (−7–3 days) or other immunosuppressant treatments (−7–0 days) [16].

In addition to the above, information on the following variables was obtained retrospectively from the patients' medical records: age, sex, comorbidities and Charlson comorbidity index, surgery prior to treatment (in the last month), development of septic shock, pancreatitis, ICU admissions, duration of hospitalisation, need for surgery, need for mechanical ventilation > 48 h, parenteral nutrition, central venous catheter, and renal replacement therapy. Furthermore, in-hospital mortality, both after 7 days and after 30 days, was evaluated. The start time was considered to be the time when sampling for blood culture was performed due to suspected candidemia.

Statistical analysis. Categorical variables were expressed in terms of absolute and relative frequencies (%). Continuous variables were expressed in terms of median plus standard deviation (SD). Comparisons between surviving patients and non-surviving patients were performed using the chi-squared test for categorical variables and Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. The Kaplan-Meier survival analysis was performed by comparing treatment with echinocandins, treatment with fluconazole and no treatment. A stepwise logistic regression model (odds ratio [OR] and 95% confidence interval [95% CI]) was created to identify factors associated with in-hospital mortality. Statistical significance was set at *p* ≤ 0.05. All procedures were performed with the SPSS 20.0 software program.

RESULTS

The total number of patients hospitalised at our hospital between 2007 and 2016 was 257,525. Of them, 215 (0.083%) were patients with candidemia, i.e. 0.008% per year and per 12,500 patients. Table 1 shows the baseline demographic and clinical characteristics of the study patients. Of the 179 patients evaluated, surviving patients (*n* = 92) slightly outnumbered non-surviving patients (*n* = 87). Non-surviving patients were significantly older than surviving patients (70.8 ± 11.7 vs 65.0 ± 16.0 ; *p* < 0.006, respectively). Furthermore, a higher percentage of non-surviving patients had undergone surgery prior to treatment (18.3% vs 8.6%). There were also significantly higher numbers of non-surviving patients who suffered from septic shock (88.5% vs 35.9%; *p* < 0.001), needed mechanical ventilation > 48 h (52.8% vs 25%; *p* = 0.001) and were admitted to ICU (72.4% vs 45.6%; *p* = 0.002).

No antifungal treatment group was 40.8% of patients (43.8% of surviving patients and 37.8% of non-surviving patients; *p* = 0.15). 106 (59.2%) patients were treated. 90 patients (50.3%) received empiric treatment. 19.6% and 47.8% of surviving patients were treated with echinocandins and fluconazole, respectively. By contrast, of non-surviving patients, 31.0% were treated with echinocandins and 47.1% received fluconazole.

The species of *Candida* isolated and the clinical characteristics of the patients with candidemia, as well as the survival of these patients, are shown in table 2. The main species of *Candida* isolated were as follows: *C. albicans* (64.2% of patients), *C. glabrata* (13.9%), *C. parapsilosis* (12.8%) and *C. tropicalis* (5.0%). The factors that turned out to be significantly different between surviving patients and non-surviving patients were need for parenteral nutrition (23.4% vs 43.7%; *p* = 0.01), placement of a central venous catheter (68.8% vs 71.0%; *p* = 0.03), a Candida score ≥ 3 (34.7% vs 64.3%; *p* = 0.001) and fulfilment of the Ostrosky-Zeichner prediction rule (32.8% vs 52.3%; *p* < 0.001).

The 7-day mortality was 25.1% (45 patients), 30 day mortality was 46.9% (84 patients), and overall in-hospital mortality was 48.6% (87 patients). Regarding mortality, the survival analysis performed showed that survival for the first 7 days following the development of candidemia (*t* = 0 when sampling for blood culture due to suspected candidemia was performed) was significantly higher in patients treated with antifungal agents, regardless of treatment received, than in patients with no specific treatment (log-rank = 0.029). However, this same analysis also showed no significant differences in 30-day survival between patients who received echinocandins, patients who received fluconazole and patients who received no treatment (figure 2). Table 3 shows the multivariate analysis performed to identify risk factors associated with in-hospital mortality after 7 days and after 30 days, and with overall mortality during the development of candidemia. The factors linked to a significant increase in overall in-hospital mortality were age (OR 1.040; 95% CI 1.018–1.062; *p* < 0.001), septic shock (OR 2.694; 95% CI 1.271–5.709; *p* = 0.010) and need for mechanical ventilation > 48 h (OR 2.812; 95% CI 1.129–7.005, *p* = 0.026). Table 4 reflects microbiological isolates before and after candidemia found during hospital admission.

DISCUSSION

The most significant findings of our retrospective study were as follows: i) the incidence of candidemia in non-neutropenic critically ill patients was 0.083%; ii) of the species in blood culture, *C. albicans* was the most commonly isolated (64.2%), consistent with the scientific evidence; iii) approximately 41% of patients with candidemia received no treatment with antifungal agents; iv) 50% of patients received empirical treatment, within a suitable period of time; v) only 49.5% of patients had a Candida score ≥ 3, and just 32.05% of patients fulfilled the Ostrosky-Zeichner prediction rule; and vi) patients who received antifungal treatment, regardless of whether they received fluconazole or echinocandins, had a significantly lower mortality rate after 7 days than untreated patients, although no significant differences in 30-day mortality were seen.

The incidence reported in this study was consistent with the results published in the scientific literature. Our study obtained an incidence of 0.083 cases per 1,000 hospitalisations. The above-mentioned study published in 2010 with data from

Table 1**Demographic and clinical characteristics of patients with candidemia regarding survival.**

	Total (N=179)	Survivors (N=92)	Nonsurvivors (N=87)	P
Age, mean years ± SD	67.81 ± 13.91	65.0 ± 16.0	70.8 ± 11.7	0.006
Sex male, n (%)	117 (65.3)	62 (67.4)	55 (63.2)	0.55
Main comorbidities, n (%)				
Solid organ cancer	37 (20.6)	17 (18.5)	20 (23)	0.74
Cardiac disease	31 (17.3)	17 (18.5)	14 (16.1)	0.67
Immunosuppression	22 (12.2)	11 (12.0)	11 (12.6)	0.88
<i>Diabetes mellitus</i>	52 (29)	25 (27.2)	27 (31.0)	0.57
Chronic renal failure	29 (16.2)	14 (15.2)	15 (17.2)	0.71
COPD	11 (6.1)	5 (5.4)	6 (6.9)	0.68
Liver disease	2 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0.16
Dementia	10 (5.5)	6 (6.5)	4 (4.6)	0.57
Charlson comorbidity index, mean score ± SD	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.11
Pre-treatment surgery, n (%)	24 (13.4)	8 (8.6)	16 (18.3)	
Septic shock, n (%)	110 (61.4)	33 (35.9)	77 (88.5)	<0.001
No scheduled surgery, n (%)	92 (51.3)	45 (48.9)	47 (54.0)	
Main scheduled surgery, n (%)	87 (48.6)	47 (51.1)	40 (46.0)	0.49
Abdominal Surgery	27 (15)	13 (14.1)	14 (16.1)	0.78
Vascular Surgery	24 (13.4)	14 (15.2)	10 (11.5)	
Cardiac Surgery	15 (8.3)	6 (6.5)	9 (10.3)	
Urology Surgery	9 (5)	6 (6.5)	3 (3.4)	
More than 1 surgery	52 (29)	29 (31.5)	23 (26.4)	0.73
Antifungal treatment, n (%)				
No receiving fluconazole or echinocandins	73 (40.8)	39 (43.8)	34 (37.8)	0.15
Receiving treatment	106 (59.2)	53 (57.6)	53 (60.9)	
Echinocandins	45 (25.1)	18 (19.6)	27 (31.0)	0.08
Caspofungin	31 (17.3)	15 (16.3)	16 (18.4)	0.71
Micafungin	6 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	0.48
Anidulafungin	10 (5.5)	1 (1.1)	8 (9.2)	0.02
Fluconazole	85 (47.4)	44 (47.8)	41 (47.1)	0.92
Only fluconazole	63 (35.1)	37 (40.2)	26 (29.9)	0.14
Empiric treatment n (%)	90 (50.2)	44 (47.8)	46 (50)	0.82
Blood culture directed-therapy, n (%)	16 (8.9)	9 (9.8)	7 (10.3)	0.68
Mechanic ventilation > 48 h, n (%)	69 (38.5)	23 (25)	46 (52.8)	0.001
Patients admitted in the ICU, n (%)	105 (58.6)	42 (45.6)	63 (72.4)	0.002
Total stay in the ICU, days ± SD	52.2 ± 33	45 ± 37	60 ± 30	0.33
ICU stay >4 days, n (%)	88 (49.1)	35 (38)	53 (57.6)	0.009
Total stay at the hospital, mean days ± SD	80.6 ± 96	103 ± 137	54 ± 42	0.29

Table 2**Clinical characteristics and species isolated associated with candidemia regarding survival of patients.**

	Total (N=179)	Survivors (N=92)	Nonsurvivors (N=87)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
More than 7 days from admission to blood culture positive, n (%)	131 (73.2)	63 (68.5)	68 (78.2)	0.14
Candida colonization, n (%)				
0	102 (57)	58 (63.0)	44 (50.6)	0.22
1	47 (26.2)	20 (21.7)	27 (31.0)	
2 or more	30 (16.7)	14 (15.2)	16 (18.4)	
Pre-culture surgery, n (%)	76 (42.4)	39 (42.3)	37 (40)	0.18
Requiring parenteral nutrition, n (%)	46 (25.7)	15 (16)	31 (33.6)	0.01
Central venous catheter, n (%)	149 (83.2)	64 (69.5)	85 (92.3)	0.03
Renal replacement therapy, n (%)	32 (17.9)	12 (13)	20 (21.7)	0.19
Pancreatitis, n (%)	4 (2.2)	1 (11)	3 (3.2)	0.36
Candida Score ≥3, n (%)	88 (49.2)	32 (34.7)	56 (64.3)	0.001
Meeting Ostrosky-Zeichner prediction rule, n (%)	59 (33)	21 (22.8)	38 (41.3)	<0.001
Candida species, n (%)				0.11
<i>C. albicans</i>	115 (64.2)	60 (65.2)	55 (63.2)	
<i>C. parapsilosis</i>	23 (12.8)	13 (14.1)	10 (11.5)	
<i>C. glabrata</i>	25 (14)	14 (15.2)	11 (12.6)	
<i>C. krusei</i>	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>C. tropicalis</i>	9 (5)	2 (2.2)	7 (8.0)	
<i>C. lusitaniae</i>	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (3.4)	
<i>C. famata</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>C. guilliermondii</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Antibiotic therapy at the time of candidemia, n (%)	147 (82.1)	69 (75.0)	78 (89.7)	0.011
Betalactams	109 (60.9)	49 (53.3)	60 (69.0)	0.03
Quinolones	25 (14)	12 (13.0)	13 (14.9)	0.71
Glycopeptides	16 (8.9)	9 (9.8)	7 (8.0)	0.68
Aminoglycosides	15 (8.4)	6 (6.5)	9 (10.3)	0.35

40 Spanish tertiary hospitals indicated an incidence of 0.76–1.49 cases per 1,000 hospital admissions. However, its prospective nature, as well as its shorter duration, may have influenced the peak incidence rates it obtained [23]. Previously, a population-based study with the objective of determining the incidence of *Candida* infections in Spain reported 8.1 cases of candidiasis per 100,000 individuals [1, 8].

Regarding species of *Candida* isolated in Spain, studies have shown that, despite an increase in the prevalence of non-*albicans* species, *C. albicans* has been identified as the aetiological agent in the highest percentage of candidiasis cases

(45.40%–51%) [1, 8, 23]. Our study proved consistent with these results, since *C. albicans* was isolated in 64.2% of cases. This showed that the outcomes of daily clinical practice at our hospital are consistent with the up-to-date scientific evidence.

Regarding the clinical effect of treatment on the development of candidemia, an early start for empirical antifungal treatment is generally thought to be associated with a reduced risk of death. The scientific literature features some studies having obtained results indicating inappropriate use of antifungal therapy in this type of patient. In 2007, Parkins et al. published a study that enrolled 207 patients with invasive

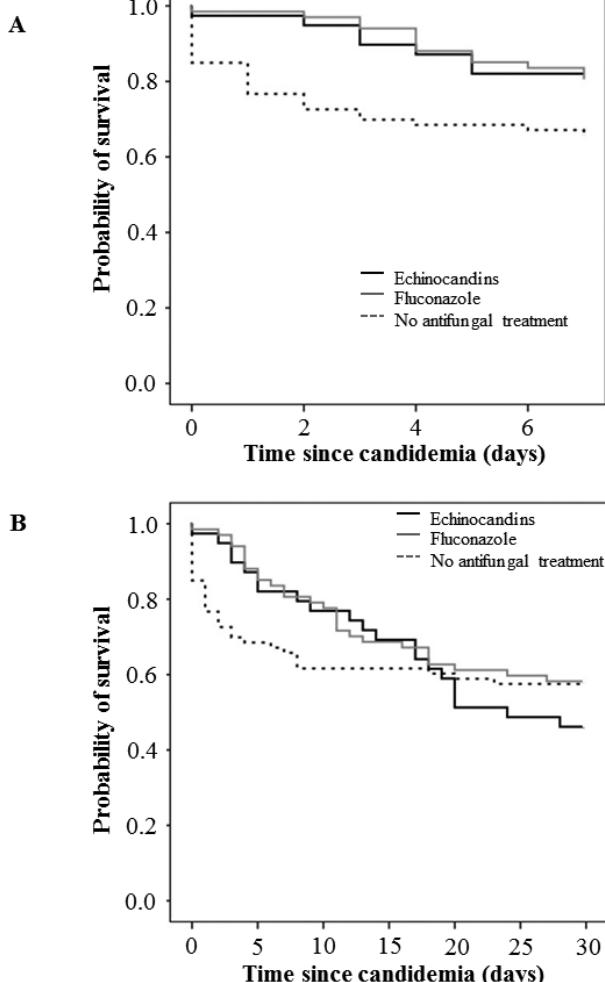


Figure 2 | Probability of survival since candidemia

candidiasis and concluded that empirical antifungal treatment was effective in just 26% of patients. In the same vein, a study by Zilberberg et al. in a cohort of 90 patients with candidemia reported that antifungal therapy was inappropriate in 88.9% of patients, since there was a delay of more than 24 hours from the onset of candidemia. Consistent with these studies, the results of our study indicated that 40.8% of patients with confirmed candidemia did not receive antifungal treatment. In addition, of all patients evaluated, 48.9% received empirical antifungal treatment, within a suitable period of time. These data confirmed the difficulty of diagnosing invasive candidiasis in critically ill patients with a limited number of specific diagnostic tools. Antimicrobial stewardship increasingly receives worldwide attention for improving patient care by optimizing antifungal therapy. Antifungal stewardship programmes have the potential to optimize antifungal agent use and improve patient diagnosis and quality of care. In many centres, like in ours, antimicrobial stewardship tools are not readily available

Table 3 Multivariate analysis for the identification of risk factors associated with 7-day, 30-days, and overall in-hospital mortality since the development of candidemia.

	Odds ratio	95% CI	P value
7-DAY MORTALITY			
Age	1.026	1.001 – 1.052	0.038
Sex male (versus female)	1.111	0.598 – 2.063	0.739
Charlson comorbidity index	1.105	0.941 – 1.298	0.223
Echinocandin treatment (versus no treatment)	0.177 – 0.974	0.043	
Fluconazole (versus no treatment)	0.447	0.226 – 0.885	0.021
Septic shock (versus no septic shock)	4.435	1.962 – 10.024	<0.001
30-DAY MORTALITY			
Sex male (versus female)	1.068	0.673 – 1.694	0.780
Charlson comorbidity index	1.059	0.932 – 1.203	0.381
Echinocandin treatment (versus no treatment)	0.957	0.545 – 1.680	0.878
Fluconazole (versus no treatment)	0.839	0.498 – 1.414	0.510
Septic shock (versus no septic shock)	7.388	3.657 – 14.926	<0.001
OVERALL IN-HOSPITAL MORTALITY			
Age	1.040	1.018 – 1.062	<0.001
Sex male (versus female)	0.905	0.545 – 1.502	0.698
Charlson comorbidity index	1.068	0.923 – 1.235	0.378
Septic shock (versus no septic shock)	2.694	1.271 – 5.709	0.010
Meeting Ostrosky-Zeichner prediction rule	0.835	0.340 – 2.047	0.693
Requiring mechanical ventilation > 48 h	2.812	1.129 – 7.005	0.026

because of poor access to diagnostic tests with long turn-around times [24–26]. Although both the Candida score and the Ostrosky-Zeichner prediction rule have proven useful for identifying patients with candidemia [14–17,22], the results for our patient cohort with candidemia indicated that, of all patients, only 49.5% achieved a Candida score ≥ 3 , while only 32.05% fulfilled the Ostrosky-Zeichner prediction rule. In addition, it should be noted that 19 patients received treatment with echinocandins (12 surviving patients and 7 non-surviving patients), regardless of not fulfilling the Ostrosky-Zeichner rule or having a Candida score < 3 . There were 51 patients (28.4%) with Candida score ≥ 3 and meeting Ostroky-Zeichner rule, of these 28 (54.9%) received empiric treatment. All these results suggest that physicians, despite being familiar with the diagnostic tests described, started empirical antifungal therapy based on their clinical experience and did not follow the provisions of the current therapeutic guidelines.

Regarding impact on patient survival, which was the main objective of this study, the results demonstrated a significant decrease in 7-day mortality (since sampling for blood culture was performed) in the group of patients with antifungal treatment. However, no differences in 30-day mortality were seen between the group of patients having received antifungal treatment and the group of patients not having received anti-

Table 4		Microbiological findings before and after candidemia			
		Total (N=179)	Survivors (N=92)	Nonsurvivors (N=87)	p value
		n (%)	n (%)	n (%)	
PRECANDIDEMIA ISOLATIONS					
Any location					
Gram + cocci	98 (54.7)	47 (51.1)	51 (58.6)	0.31	
Gram - bacilli	104 (58.1)	52 (56.5)	52 (59.8)	0.66	
Gram + bacilli	4 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.4)	0.27	
Fungus	32 (17.9)	16 (17.4)	16 (18.4)	0.86	
Urine					
Gram + cocci	11 (6.1)	6 (6.5)	5 (5.7)	0.82	
Gram - bacilli	29 (16.2)	16 (17.4)	13 (14.9)	0.65	
Fungus	41 (22.9)	20 (21.7)	21 (24.1)	0.7	
Lung					
Gram + cocci	19 (10.6)	11 (12)	8 (9.2)	0.54	
Gram - bacilli	41 (22.9)	14 (15.2)	27 (31)	0.012	
Fungus	30 (16.8)	13 (14.1)	17 (19.5)	0.33	
Mycobacteria	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.1)	0.22	
Blood					
Gram + cocci	55 (30.7)	25 (27.2)	30 (34.5)	0.28	
Gram - bacilli	41 (22.9)	20 (21.7)	21 (24.1)	0.7	
POSTCANDIDEMIA ISOLATIONS					
Any location					
Gram + cocci	56 (31.3)	30 (32.6)	26 (29.9)	0.69	
Gram - bacilli	55 (30.7)	29 (31.5)	26 (29.9)	0.81	
Fungus	28 (15.6)	15 (16.3)	13 (14.9)	0.8	
Urine					
Gram + cocci	4 (2.2)	4 (4.3)	0 (0)	0.02	
Gram - bacilli	42 (23.4)	25 (27.2)	17 (19.5)	0.22	
Fungus	12 (6.7)	6 (6.5)	6 (6.9)	0.92	
Lung					
Gram + cocci	6 (3.4)	3 (3.3)	3 (3.4)	0.94	
Gram - bacilli	14 (7.8)	7 (7.6)	7 (8)	0.91	
Fungus	12 (6.7)	5 (5.4)	7 (8)	0.48	
Mycobacteria	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.1)	0.22	
Blood					
Gram + cocci	20 (11.1)	13 (14.1)	7 (8)	0.19	
Gram - bacilli	15 (8.4)	9 (9.8)	6 (69)	0.48	

fungal treatment. These data were consistent with some previously published studies. Baily et al. published a retrospective study that enrolled 1491 non-neutropenic critically ill patients suspected of suffering from invasive candidiasis. Its results suggested that empirical antifungal systemic treatment had no effect on 30-day survival [27]. Similarly, Timsit et al. conducted a study in 260 non-neutropenic critically ill patients, with sepsis acquired in ICU, colonisation in multiple sites by species of *Candida* and multiple organ failure. They concluded that empirical treatment with micafungin did not increase infection-free survival on day 28 [28]. These results suggest that antifungal therapy may prevent early mortality, which is directly related to fungal infection. In addition, they underscore the need to start treatment empirically if candidemia is suspected in order to achieve the above-mentioned clinical benefit. In our study 39 patients survive without antifungal and we look for the explanation to this fact. Blot SI et al [29] reported in 2001 that in patients in ICU appearance of candidemia did not affect the prognosis. They attributed mortality to age, comorbidities and acute illness. These findings are concordant with those of our study, in which mortality risk factors are age, septic shock and need for mechanical ventilation. Empirical antifungal therapy would not prevent late mortality, as other factors deriving from the patient's clinical condition influence this outcome.

Regarding the suitability of using one drug or another, all updates to international guidelines recommend echinocandins as an empirical treatment in patients with a high risk of serious sepsis or septic shock [18,19]. In fact, the latest version of the IDSA guidelines increased their degree of recommendation to "strong recommendation; due to their demonstrated efficacy and broad spectrum of action [18]. However, to date, studies reporting the use of echinocandins in routine clinical practice are limited. The results of our study indicated that there are no significant differences in terms of survival between the use of echinocandins and the use of fluconazole. Therefore, in our opinion, based on the data obtained, an early fatal outcome promoted by candidemia may be prevented with empirical antifungal therapy, regardless of whether echinocandins or fluconazole are used.

One of the main limitations of the study was its retrospective nature, which meant that only variables with accessible information could be evaluated. In addition, the precise reasoning used by different physicians in making treatment decisions could not be determined. The fact that the prescription of antifungal agents was primarily based on the physician's discretion, which was not necessarily consistent with the current guidelines, represents another significant limitation of the study. This led to differences in the management of patients during their ICU stay, which means that differences in outcomes might have been attributable to factors other than the medicine used. This limitation is more substantial when the sample size of patients is small, as in this study. In any case, although we would agree that a higher number of centres would increase the precision and significance of the results, our data may be used with caution to get a current picture of the inci-

dence and treatment of candidemia in clinical practice. Future studies must be conducted with cohorts of older patients to corroborate these results.

In conclusion, patients who received antifungal treatment, regardless of whether they received fluconazole or echinocandins, had a significantly lower mortality rate after 7 days than untreated patients, although no significant differences in 30-day mortality were seen.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors would like to express thankfulness to the nurses from our ICU.

FUNDING

We would also like to thank the Healthcare Research Fund (FIS, by its Spanish acronym) at Instituto de Salud Carlos III, and Health Management at the Healthcare Regional Ministry of Junta de Castilla y León for providing study funds.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

REFERENCES

- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829-35. PMID:15815004.
- Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic Issues, Clinical Characteristics, and Outcomes for Patients with Fungemia: *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3300-8. doi:10.1128/JCM.00179-11.
- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39(4):665-70. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206c1ca.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(10):978-80. doi: 10.1086/591033.
- Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:5-10. doi: 10.1111/1469-0691.12539.
- Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Visconti C. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy: *PLoS One.* 2011;6(9):e24198. doi:10.1371/journal.pone.0024198.
- Bougnoux ME, Kac G, Aegegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):292-9. doi: 10.1086/591033.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):0245-54. PMID:25703212.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *SENTRY Participant Group (Europe).* *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(1):19-25. PMID:10529877.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172-7. PMID:14557960.
- Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain: *J Clin Microbiol.* 2013 Dec;51(12):4167-72. doi:10.1128/JCM.01998-13.
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):55-62. doi: 10.1007/s00134-008-1338-7.
- Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):707-14. doi: 10.1093/jac/dkr511.
- Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study: *Ann Intensive Care.* 2011;1:50. doi:10.1186/2110-5820-1-50.
- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1624-33. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819daa14.
- Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):271-6.
- Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011;54(1):46-51. PMID:17333081.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases

- Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):16. doi: 10.1093/cid/civ933.
19. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012;7:19-37. doi: 10.1111/j.1469-0691.12039.
 20. Lagunes L, Rey-Perez A, Martin-Gomez MT, Vena A, de Egea V, Munoz P, et al. Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(1):95-104. doi: 10.1007/s10096-016-2775-9.
 21. Aguilar G, Delgado C, Corrales I, Izquierdo A, Gracia E, Moreno T, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. BMC Res Notes. 2015;8(491):015-1458. doi: 10.1186/s13104-015-1458-4.
 22. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006;34(3):730-7. PMID:16505659.
 23. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. J Clin Microbiol. 2010;48(11):4200-6. doi: 10.1128/JCM.00920-10.
 24. Stover KR, Kenney RM, King ST, Gross AE. Evaluation of the Use of Novel Biomarkers to Augment Antimicrobial Stewardship Program Activities. Pharmacotherapy. 2018;38(2):271-83. doi: 10.1002/phar.2069.
 25. Muñoz P, Bouza E, group CCGoMs. The current treatment landscape: the need for antifungal stewardship programmes. J Antimicrob Chemother. 2016;71(suppl 2):ii5-ii12. doi: 10.1093/jac/dkw391.
 26. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):e383-e92. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.
 27. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, Orgeas MG, Adrie C, Souweine B, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(10):1139-46. PMID:25780856.
 28. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;316(15):1555-64. doi: 10.1001/jama.2016.14655.
 29. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. Am J Med. 2002;113(6):480-5. PMID: 12427497.



Original

Maria Inés Lespada¹
Ezequiel Córdova¹
Virginia Roca¹
Nora Gómez²
Marcela Badía²
Claudia Rodríguez¹

Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años

¹Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

²Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

Article history

Received: 16 April 2018; Revision Requested: 5 June 2018; Revision Received: 20 October 2018; Accepted: 24 October 2018

RESUMEN

Introducción. La bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC) se asocia a elevada mortalidad. La hipótesis de nuestro trabajo es que hubo aumento en los niveles de resistencia a diferentes antimicrobianos en Kp-KPC en bacteriemias. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, microbiológicas, esquemas terapéuticos y evolución de las bacteriemias por Kp-KPC en nuestro hospital.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo y descriptivo en dos períodos: Período 1 (P1) 2010-2014 y período 2 (P2) 2015-2016. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con bacteriemia por Kp-KPC en un Hospital General de Agudos. Se definió como antimicrobiano activo aquel que presentaba sensibilidad en el antibiograma y en el caso particular de meropenem cuando presentaba CMI ≤ 8 mg/L y era utilizado en tratamiento combinado.

Resultados. Se analizaron 50 episodios (P1: 21 y P2: 29) de bacteriemia por Kp-KPC en 45 pacientes. Las siguientes variables fueron semejantes en ambos períodos: edad mediana (53 vs. 52 años); sexo masculino (45 vs. 62%); sitio de infección: bacteriemia primaria (52 vs. 45%), bacteriemia asociada a catéter (24 vs. 17%), otros (24 vs. 38%). En el P2 se registró un aumento significativo de resistencia a colistina (28 vs. 69%) ($p < 0,01$), un aumento de aislamientos con CMI a meropenem ≥ 16 mg/L (74 vs. 97%) ($p = 0,02$) y una disminución de resistencia a tigeciclina (29 vs. 4%) ($p = 0,02$). La mortalidad global fue del 40% en el P1 y 32% en el P2 ($p = 0,7$). En ningún período se observó diferencia en la mortalidad cuando el tratamiento dirigido fue con un antimicrobiano activo vs. dos antimicrobianos activos, así como tampoco entre los diferentes antimicrobianos utilizados.

Conclusiones. Se observó un aumento significativo de las bacteriemias por Kp-KPC y del nivel de resistencia a colistina y de las CMIs a meropenem. Para ambos períodos la mortalidad fué elevada.

Palabras claves: *Klebsiellapneumoniae*, carbapenemasa, KPC, bacteriemia, colistina

Bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae*. A retrospective study of 7 years

ABSTRACT

Introduction. Bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains (Kp-KPC) is associated with high mortality. The hypothesis of our work is that there was an increase in the levels of resistance to different antimicrobials in Kp-KPC isolated from bacteremia

Materials and methods. Retrospective and descriptive study in two periods: Period 1 (P1) 2010-2014 and period 2 (P2) 2015-2016. We included patients ≥ 18 years old with bacteremia caused by Kp-KPC in a General Hospital. We defined active drug (AD) if it was in vitro susceptible and in the case of meropenem if it had a MIC ≤ 8 mg/L in combination treatment.

Results. Fifty episodes of bacteremia caused by Kp-KPC were analyzed in 45 patients. (P1: 21 and P2: 29). The following variables were similar in both periods: median age (53 vs. 52 years); male sex (45 vs. 62%); site of infection: primary bacteremia (52 vs. 45%), bacteremia associated with catheter (24 vs. 17%), and other (24 vs. 38%). During P2 there was a significant increase in colistin resistance (28 vs. 69%) ($p < 0.01$), an increase in MIC to meropenem ≥ 16 mg/L (74 and 97%) ($p = 0.02$), and decrease in tigecycline resistance (29 vs. 4%) ($p = 0.02$). The overall mortality was 40% in P1 and 32% in P2 ($p = 0.7$). There was not difference in mortality when the definitive treatment was

Correspondencia:
Maria Inés Lespada
Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Pi y Margall 750,
C1155AHD Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Email: milespada@gmail.com

with an active antimicrobial vs. two active antimicrobials, as well as between the different antimicrobials used.

Conclusions. There was a significant increase in bacteriemia caused by Kp-KPC and the level of colistin resistance and MIC to meropenem. Overall mortality was high in both periods

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, KPC, bacteremia, colistin

INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC (Kp-KPC) se caracteriza por generar un amplio espectro de infecciones. Su prevalencia viene en constante aumento en el mundo [1]. En Argentina, los primeros hallazgos de Kp-KPC se produjeron a finales del año 2006 para luego diseminarse rápidamente alcanzando proporciones epidémicas en toda la extensión del territorio [2]. La expansión de un tipo clonal dominante de Kp-KPC (pertenece al secuenciotipo 258 MLST) ha sido el causante de la diseminación y de la endemia de KPC en nuestro país [3]. La mortalidad atribuible a este tipo de infecciones es variable. En pacientes con bacteriemia la mortalidad es elevada siendo aproximadamente del 50% [4-8]. Una de las principales causas de mayor mortalidad asociada a carbapenemases, es el tratamiento empírico inicial inapropiado durante las primeras 24-72 h [4,8]. El régimen antimicrobiano ideal para el tratamiento de infecciones producidas por Enterobacterias productoras de carbapenemases aún no está claro. Sin embargo, se han publicado varios estudios evaluando el tratamiento en bacteriemias por gérmenes productores de carbapenemases que demostraron el beneficio de utilizar combinaciones específicas de antibióticos. Más aún, la evidencia clínica actual sugiere que de todas las posibles combinaciones de antimicrobianos, la inclusión de un carbapenem con al menos otro compuesto activo no β -lactámico proporciona el mayor beneficio terapéutico. Este efecto protector del carbapenem se limita a los microorganismos que poseen moderados niveles de resistencia ($CMI \leq 8 \text{ mg/L}$) [4,5,7,8].

Por otro lado el perfil de sensibilidad de los aislamientos a antibióticos no β -lactámicos es variable. En los últimos años se ha observado un aumento en la resistencia a colistina, uno de los antimicrobianos más utilizados para tratar infecciones producidas por bacterias con resistencia a múltiples antibióticos. Además, también se ha observado un desplazamiento de las CMIs a meropenem, hacia valores de alta resistencia lo que limita aún más las opciones terapéuticas [9,10].

En nuestro Hospital, luego del caso índice que originó un brote en el año 2009, Kp-KPC se convirtió en un patógeno endémico. La hipótesis de nuestro trabajo es que hubo aumento en los niveles de resistencia a diferentes antimicrobianos en Kp-KPC en bacteriemias.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, microbiológicas, esquemas terapéuticos y evolución de las bacteriemias por Kp-KPC en nuestro hospital desde la aparición del primer caso (mayo-2010) hasta diciembre de 2016, y estudiar los cambios acontecidos en los últimos años comparando dos períodos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, descriptivo, en el que se incluyó a pacientes hospitalizados con bacteriemias por Kp-KPC diagnosticadas en el hospital General de Agudos Cosme Argerich de la ciudad de Buenos Aires (Argentina) durante el período comprendido entre mayo de 2010 y diciembre de 2016. Se efectuó un análisis comparativo de las bacteriemias divididas en dos períodos: Período 1 (P1) definido como brote inicial y casos esporádicos comprendidos entre mayo de 2010 y diciembre de 2014; y Período 2 (P2) definido como endémicidad comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2016.

Los pacientes fueron identificados a través de la base de datos del Departamento de Microbiología. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con hemocultivos positivos para Kp-KPC y signos y/o síntomas compatibles con infección.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se registraron las siguientes variables: demográficas (edad y sexo), sala de internación en el momento de la infección, sitio primario de infección, días de estancia hospitalaria al momento del aislamiento, presencia de comorbilidades expresadas en base al índice de Charlson, gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación evaluada mediante el Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) score, uso previo de antimicrobianos durante la internación y tratamiento empírico y dirigido.

La mortalidad fue evaluada a los 30 días del hemocultivo positivo.

El tratamiento empírico fue definido como aquel instaurado previo a obtener los resultados de los cultivos y se consideró adecuado cuando incluía al menos un antimicrobiano con actividad in vitro contra Kp-KPC. El tratamiento dirigido iniciado luego de obtener los resultados de la susceptibilidad, se clasificó en monoterapia (tratamiento con un antimicrobiano activo) y combinado (tratamiento con ≥ 2 antimicrobianos activos). En el caso de meropenem, se consideró activo cuando presentaba una CMI $\leq 8 \text{ mg/L}$ en tratamiento combinado. Tanto el tratamiento empírico como el TD fueron elegidos por el médico tratante según su criterio y los resultados de sensibilidad.

La identificación de los aislamientos bacterianos y las pruebas de sensibilidad fueron realizadas de acuerdo con los protocolos estandarizados a nivel internacional, utilizando el sistema Vitek 2C® (bioMérieux). Para la interpretación de los resultados de sensibilidad se usaron las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards (CLSI) y los protocolos nacionales vigentes al momento de los aislamientos [11].

La detección de carbapenemasa tipo KPC fue realizada siguiendo las recomendaciones propuestas por el INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, consensuado para la red Latinoamericana de vigilancia de la resistencia antimicrobiana (RELAVRA) [12]. Se consideraron sospechosos de producción de carbapenemasa cuando, por el sistema automatizado, se documentó CMI de imipenem $\geq 2 \text{ mg/L}$ y a la vez una CMI de meropenem $\geq 1 \text{ mg/L}$. La confirmación de la producción de carba-

penemasa tipo KPC fue realizada mediante la demostración del efecto inhibitorio del disco de 3-aminofenil-borónico (APB).

Con respecto al análisis estadístico las variables cuantitativas son presentadas como medianas y rangos intercuartílicos acordes con la distribución de los datos y las categóricas con porcentajes. La significación estadística para las variables categóricas se calculó mediante el test de Fisher (EpilInfo 7.2). Se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante todo el período del estudio se incluyeron 50 episodios de bacteriemias por Kp-KPC en 45 pacientes. Del total, 21 episodios se registraron en el P1 y 29 en el P2. En la figura 1 se describe la distribución de los episodios por año. Se observó que, a partir del año 2010, año de detección de los primeros casos, hubo un incremento de los casos, alcanzando 16 episodios en el año 2016.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas comparativas de los pacientes incluidos en ambos períodos de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables analizadas, excepto en el lugar de internación en el que se encontraban los pacientes al momento de presentar la bacteriemia, donde en el P2 la Unidad de Terapia Intensiva fue más frecuente (83%) con respecto al P1 (53%) ($p=0,02$). En ambos períodos el foco de la bacteriemia más frecuente fue desconocido (bacteriemia primaria), la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia fue prolongada, la mayoría de los pacientes estaban gravemente enfermos, como se puede observar por los altos valores en la escala de APACHE-II y presentaban comorbilidades con alto índice de Charlson. Se registró además que el 94% de los pacientes en el P1 y el 100% en el P2 recibieron al menos un antibiótico previo al aislamiento de Kp-KPC; y más de la mitad de los casos recibieron carbapenemes y/o colistina en ambos períodos.

Con respecto a la sensibilidad de los aislamientos a los antimicrobianos se observó entre ambos períodos un aumento significativo de la resistencia a colistina de 28% a 69% ($p < 0,01$), mayor proporción de aislamientos con CMI a meropenem ≥ 16 mg/L de 74% a 97% ($p=0,02$) y una disminución de la resistencia a tigeciclina de 29% a 4% ($p=0,02$). El resto de la sensibilidad a los otros antimicrobianos se muestran en la figura 2 donde se puede observar, aunque sin significancia estadística, una disminución de la resistencia a

amikacina y la aparición de resistencia a fosfomicina, la cual no había sido descripta en el P1. Cabe destacar que, excepto un aislamiento correspondiente al P2 que no mostró sensibilidad a ningún antimicrobiano, todos los restantes presentaron sensibilidad a ≥ 2 antimicrobianos activos para Kp-KPC.

El tratamiento empírico fue inadecuado más frecuentemente en el P2 (70%) que en el P1 (33%) ($p=0,02$), y en todos los casos cuando el tratamiento empírico fue adecuado se realizó con un solo antimicrobiano activo. Los antibióticos más utilizados fueron colistina 67% vs 74%, meropenem 27% vs 63% y tigeciclina 33 % vs 11% para el P1 y P2, respectivamente. Con respecto al tratamiento dirigido, tres pacientes se excluyeron del análisis (1 paciente del P1 y dos del P2) debido a que fallecieron dentro de las 48 horas de iniciado el cuadro y antes de tener el resultado de las pruebas de sensibilidad. El resto de los pacientes recibieron con una mediana de 3 días (RIQ; 3-4) desde el inicio del cuadro en ambos períodos, mayoritariamente dos antimicrobianos activos; 77% en el P1 y 60% en P2. Los antibióticos utilizados en ambos períodos pueden verse en la figura 3. Se registró mayor uso de meropenem en el P2; 92% vs 54% ($p=0,01$).

La mortalidad global a los 30 días fue del 40% para el P1 y 32% para el P2 ($p=0,7$). En ambos períodos la mortalidad fue más elevada en pacientes con alto índice de comorbilidad de Charlson, score de Apache II y tratamiento empírico inadecuado aunque sin significancia estadística, siendo la mortalidad del 41% con tratamiento empírico inadecuado vs. 29% con tratamiento empírico adecuado ($p=0,5$). En cuanto al tratamiento dirigido, en ninguno de los dos períodos se observó diferencia en la mortalidad cuando este era realizado con 1 antimicrobiano activo vs. 2 antimicrobianos activos. En ambos períodos, la inclusión de meropenem al esquema en el tratamiento dirigido evidenció una tendencia a menor mortalidad. En el P1 la mortalidad con esquemas que incluían meropenem fue del 14% vs 67% cuando no lo incluían ($p=0,1$) y en el P2; 26% vs 50% ($p=0,4$).

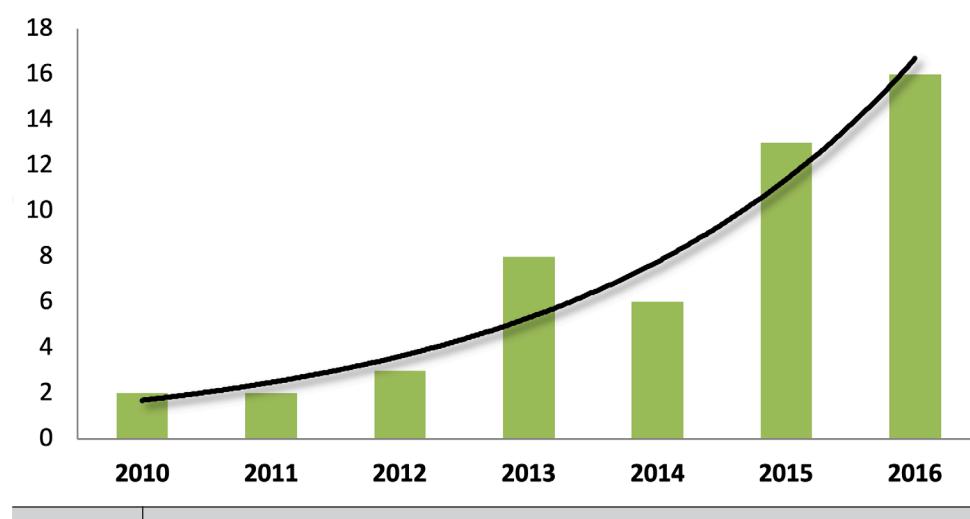


Tabla 1	Características clínicas comparativas entre ambos períodos		
	Periodo 1 2010-2014 (n=21)	Periodo 2 2015-2016 (n=29)	p
Edad, mediana (RIC)	53 (38-65)	52 (31-68)	ns
Sexo Masculino, n (%)	9 (45%)	18 (62%)	ns
Comorbilidades, n (%)	20 (95%)	23 (78%)	
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	3 (2-5)	3 (2-5)	ns
Apache II, mediana (RIQ)	19 (15-20)	21 (19-23)	ns
Días desde la internación, mediana (RIQ)	26 (18-39)	22 (7-30)	ns
Lugar de internación, n (%)			
Unidad de terapia intensiva	11 (52%)	24 (83%)	0,02
Clínica médica	4 (19%)	3 (10%)	ns
Salas quirúrgicas	3 (14%)	1 (3%)	ns
Unidad de trasplante	3 (14%)	1 (3%)	ns
Fuente de la bacteriemia, n (%)			
Bacteriemia primaria	11 (52%)	13 (45%)	ns
Bacteriemia asociada a catéter	5 (24%)	5 (17%)	ns
Tracto urinario	2 (10%)	5 (17%)	ns
Intraabdominal	2 (10%)	3 (10%)	ns
Tracto respiratorio	1 (4%)	3 (10%)	ns
Uso previo de ATB, n (%)	20 (94%)	29 (100%)	
Carbapenemes	62%	64%	ns
Colistina	62%	50%	ns
β-lactámicos	25%	46%	ns

ATB: antimicrobiano; ns: no significativo; RIC: rango intercuartílico

DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características clínicas y microbiológicas de pacientes con bacteriemia por Kp-KPC en una institución de alta complejidad y los cambios ocurridos en los últimos años. Desde la aparición del primer caso, el número de casos fue aumentando anualmente de manera alarmante. Similar a otros estudios publicados [4,8,13-15], los pacientes incluidos en ambos períodos presentaron alto índice de comorbilidad de Charlson, estaban gravemente enfermos y habían recibido antibióticos previos. Esto resalta que una enfermedad subyacente grave asociada a la presión de selección antibiótica podrían ser factores de riesgo para infección con Kp-KPC. Con respecto a la estancia hospitalaria se observó una mayor estancia en unidad de terapia intensiva en el P2. Esto demuestra que Kp-KPC se transformó en un patógeno endémico en áreas críticas probablemente debido a las características de los pacientes y del ambiente, donde

existe un amplio uso de antimicrobianos de amplio espectro creando la presión de selección necesaria para que ocurran estas infecciones.

A lo largo del período analizado se observaron cambios en los perfiles de resistencia a los antibióticos. Se observó un aumento significativo de resistencia a colistina que alcanzó el 69% en el P2. Este hecho ha sido descripto previamente asociado al mayor consumo de polimixinas [15-18]. En nuestro Hospital, en los últimos años se registró un aumento en el consumo de colistina sin que se verifique un incremento en el número de pacientes internados (dato no mostrado). En el P2 el consumo de este antimicrobiano aumentó un 59%, hecho que podría explicar este fenómeno. Asimismo, se observó una disminución significativa de resistencia a tigeciclina coincidente con su menor uso en el tratamiento empírico, aunque el consumo en el hospital registrado en los últimos años se mantuvo estable. Registramos además y coincidente con otras publicaciones [15,19], un aumento significativo de aislamientos con CMI a meropenem ≥ 16 mg/L en el P2. Esto podría ser explicado también por el mayor consumo de meropenem en el hospital, registrándose un aumento del 119% en el P2. En base a los resultados publicados por varios estudios retrospectivos [4,7,8] que encontraron un beneficio en incluir meropenem en el tratamiento cuando la CMI es ≤ 8 mg/L, las recomendaciones actuales sugieren utilizar meropenem con al menos otro compuesto activo no β-lactámico cuando los aislamientos presentan estos valores de CMI [20-22]. Sin embargo, a pesar de que el 97% de los aislamientos en nuestro estudio presentaban valores de CMI ≥ 16 mg/L en el P2, se registró un mayor uso de meropenem en el tratamiento dirigido. En un estudio recientemente publicado, Giannella et al concluyeron que los pacientes que recibieron tratamiento combinado con dosis altas de meropenem tenían una mejor evolución, aún en presencia de altos niveles de resistencia [23]. Esto puede haber motivado a los médicos tratantes a utilizar este antibiótico en terapia combinada independientemente de la CMI, lo que explicaría el aumento en el uso de meropenem en el tratamiento dirigido. Para ambos períodos la mortalidad global a los 30 días fue elevada, similar a lo informado en otros estudios [4,5,14,16,24]. Esto puede deberse, por un lado, a las características de las pacientes anteriormente expuestas, y por otro lado al tratamiento empírico inadecuado. Varios estudios previos encontraron que el tratamiento empírico inadecuado se asocia a mayor mortalidad [4,8,25]. En nuestra serie el tratamiento empírico inadecuado se observó en una alta proporción de pacientes y fue más frecuente en el P2, probablemente debido al aumento de aislamientos resistentes al colistina, el antimicrobiano más utilizado como tratamiento empírico ante la sospecha de infección por Kp-KPC. Sin embargo, si bien en nuestro estudio se registró una tendencia a mayor mortalidad cuando el tratamiento empírico fue inadecuado, esta no fue estadísticamente significativa, similar a lo reportado por otros autores [5,6].

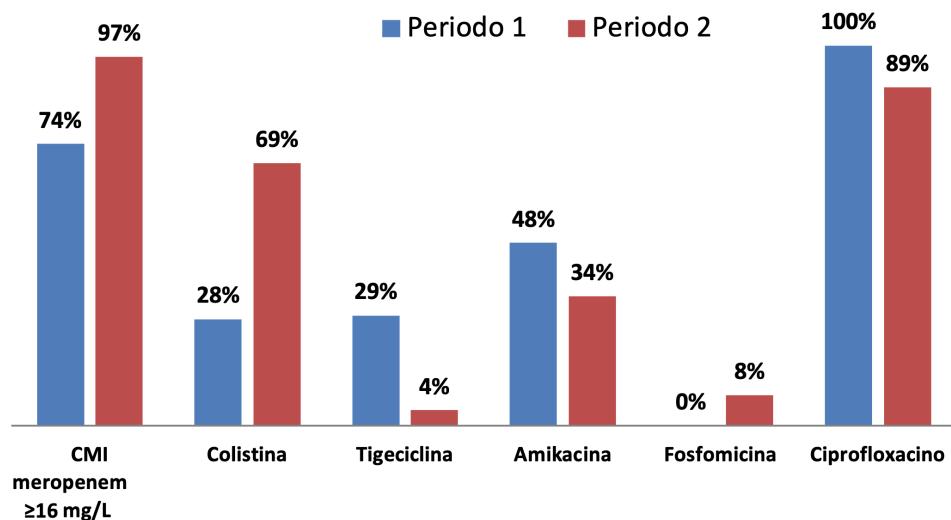


Figura 2 | Patrón de resistencia a los antimicrobianos. Periodo 1 (2010-2014) y periodo 2 (2015-2016)

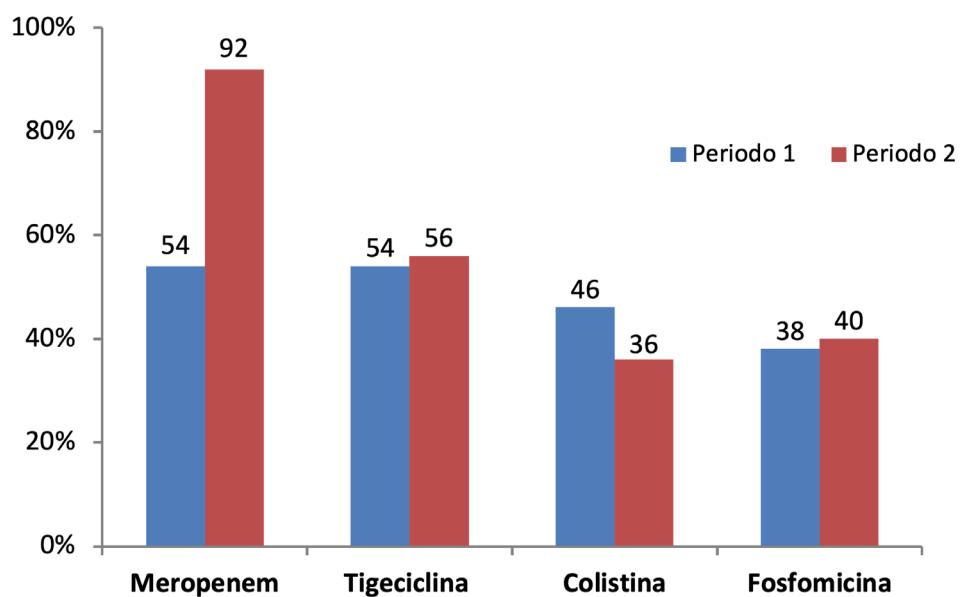


Figura 3 | Antibióticos utilizados en el tratamiento dirigido en Periodo 1 (2010-2014) y Periodo 2 (2015-2016)

El tratamiento dirigido en el P2 fue con monoterapia en un 40% de los casos, a pesar de que la evidencia disponible en ese momento y las recomendaciones de expertos aconsejaban el uso de dos antimicrobianos activos [20-22]. A primera vista, esto podría correlacionarse con el aumento significativo de resistencia a colistina lo que deja un menor número de antimicrobianos con actividad; sin embargo, todos los aislamientos

excepto uno mostraban sensibilidad a ≥ 2 antimicrobianos, incluyendo las cepas resistentes a colistina, lo que hubiese posibilitado un tratamiento combinado en casi todos los casos. No obstante, y en contraste con estudios previos [4-6,15,25], nosotros no hallamos diferencias en la mortalidad en ningún período cuando el tratamiento dirigido era realizado con un único antimicrobiano activo vs. dos o más. Otros autores tampoco

encontraron esta asociación [16,19]. En cuanto a la utilidad de incluir meropenem en el tratamiento de infecciones producidas por cepas con cualquier nivel de resistencia a meropenem, actualmente se encuentra en curso un estudio aleatorizado y controlado que compara colistina vs. colistina-meropenem en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos. Los resultados de este estudio podrían dilucidar este interrogante [26].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, incluyendo la naturaleza retrospectiva que lo hace susceptible a potenciales sesgos de estudios con tal diseño, el bajo número total de casos evaluados que pudo haber condicionado el poder estadístico de muchas variables y que fue realizado en un único centro.

En conclusión, se observó una creciente y alarmante incidencia de bacteriemias por Kp-KPC y un aumento de resistencia a colistina y de las CMIs a meropenem a lo largo del período de estudio. Este aumento de la resistencia a colistina dificulta la elección de un tratamiento empírico para Kp-KPC. Por otro lado, es necesario profundizar los esfuerzos realizados para evitar la diseminación de estos microorganismos resistentes y el uso inadecuado de antimicrobianos.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62:165-170. PMID: 23466435
- Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2008; 14:1178-1180. PMID: 18598660
- Gomez SA, Pasteran FG, Faccone D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, et al. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1520-1524. PMID: 21851480
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi M, Tumietto F, Marchese A et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy. Clin Infect Dis. 2012; 55:943-950. PMID: 22752516
- Qureshi Z, Paterson D, Brian A, Potoski B, Kilayko M, Sandovsky G, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56 (4):2108-2113. PMID: 22252816
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ra- nello K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1798 -1803. PMID: 21595793
- Daikos G, Tsatsou S, Tzouvelekis L, Anyfantis L, Psichogiou M, Argyropoulou A et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58 (4):2322-2328. PMID: 24514083
- Tumbarello M, Trecarichi M, Giuseppe De Rosa F, Giannella M, Giacobbe D, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2133-2143. PMID: 25900159
- Nastro M, Carranza N, Aprigliano F, Saposnik E, Barberisa C, García S, et al. Emergencia de la resistencia a colistina en *Klebsiella pneumoniae*. Caracterización microbiológica y epidemiológica de aislamientos productores y no productores de carbapenemasa de tipo KPC. Rev Argent Microbiol. 2013;45(3):185-190. PMID: 24165143
- Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control-control study. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(12):1106. PMID: 26278669
- <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/>
- <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Algoritmos-2016-Enterobacterias1.pdf>
- Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem resistant enterobacteriaceae in the setting of endemicity. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(8): 809-17. PMID: 23838221
- Montúfar-Andradea F, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldaña-Acevedo C, Quiroga-Echeverri A, Builes-Montaño C, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. Infectio. 2016;20(1):17-24. DOI: 10.1016/j.infect.2015.07.003
- Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zouzou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1125-1131. PMID: 28102514
- Katsiari M, Panagiota G, Likousi S, Roussou Z, Polemis M, Alkiviadis Vatopoulos C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: Molecular characterisation and treatment challenges. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3(2):123-127. PMID: 27873660
- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10:917-34. PMID: 23030331
- Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-

- resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Euro Surveill. 2014;23(19): pii: 20939. PMID: 25358041
- 19. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. Combination Regimens for Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(6):3601-3607. PMID: 27044555
 - 20. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. RevEspQuimioter 2015; 28 (Suppl. 1): 12-15. http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_sup1_salgado.pdf
 - 21. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infect Microbiol Clin. 2015;33(5):337.e1–337.e21. PMID: 25600218
 - 22. Tangdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. J Intern Med 2015; 277: 501-512. PMID: 25556628
 - 23. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(2):244-248. PMID: 28842283
 - 24. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Emerg Infect Dis. 2014; 20(7): 1170-1175. PMID: 24959688
 - 25. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing. Clin Microbiol Infect. 2016;22(5):444-50. PMID: 26850826
 - 26. Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D, et al. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. BMJ Open 2016; 6: e009956. PMID: 27098822



Original

José Barberán¹
José Mensa²
Arturo Artero³
Francisco Epelde⁴
Juan-Carlos Rodríguez⁵
Josefa Ruiz-Morales⁶
José-Luis Calleja⁷
José-Manuel Guerra⁸
Iñigo Martínez-Gil¹¹
María-José Giménez⁹
Juan-José Granizo¹⁰
Lorenzo Aguilar⁹

Factors associated with development of nephrotoxicity in patients treated with vancomycin versus daptomycin for severe Gram-positive infections: A practice-based study

¹Hospital Universitario HM Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, Spain.

²Hospital Universitari Clínic, Barcelona, Spain.

³Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia, Spain.

⁴Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain.

⁵Complejo Hospitalario de Pontevedra, Casas Novas, Pontevedra, Spain.

⁶Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain.

⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

⁸Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain.

⁹PRISM-AG, Madrid, Spain.

¹⁰Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, Spain.

Article history

Received: 18 November 2018; Accepted: 22 November 2018

ABSTRACT

Objectives. To evaluate nephrotoxicity development in patients treated with vancomycin (VAN) and daptomycin (DAP) for proven severe Gram-positive infections in daily practice.

Patients and methods. A practice-based, observational, retrospective study (eight Spanish hospitals) was performed including patients ≥ 18 years with a baseline glomerular filtration rate (GFR) >30 mL/min and/or serum creatinine level <2 mg/dL treated with DAP or VAN for >48 h. Nephrotoxicity was considered as a decrease in baseline GFR to <50 mL/min or decrease of >10 mL/min from a baseline GFR <50 mL/min. Multivariate analyses were performed to determine factors associated with 1) treatment selection, 2) nephrotoxicity development, and 3) nephrotoxicity development within each antibiotic group.

Results. A total of 133 patients (62 treated with DAP, 71 with VAN) were included. Twenty-one (15.8%) developed nephrotoxicity: 4/62 (6.3%) patients with DAP and 17/71 (23.3%) with VAN ($p=0.006$). No differences in concomitant administration of aminoglycosides or other potential nephrotoxic drugs were found between groups. Factors associated with DAP treatment were diabetes mellitus with organ lesion ($OR=7.81$, 95%CI:1.39-4.35) and basal creatinine ≥ 0.9 mg/dL ($OR=2.53$, 95%CI:1.15-4.35). Factors associated with VAN treatment were stroke ($OR=7.22$, 95%CI:1.50-34.67), acute myocardial infarction ($OR=6.59$, 95%CI:1.51-28.69) and primary bacteremia ($OR=5.18$, 95%CI:1.03-25.99). Factors associated with nephrotoxicity ($R^2=0.142$; $p=0.001$) were creatinine clearance <80 mL/min ($OR=9.22$, 95%CI:1.98-30.93) and VAN treatment ($OR=6.07$, 95%CI:1.86-19.93). Factors associated with nephrotoxicity within patients treated with VAN ($R^2=0.232$; $p=0.018$)

were congestive heart failure ($OR=4.35$, 95%CI:1.23-15.37), endocarditis ($OR=7.63$, 95%CI:1.02-57.31) and basal creatinine clearance <80 mL/min ($OR=7.73$, 95%CI:1.20-49.71).

Conclusions. Nephrotoxicity with VAN was significantly higher than with DAP despite poorer basal renal status in the DAP group.

Key words: Nephrotoxicity, daptomycin, vancomycin

Factores asociados con el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes tratados con vancomicina frente a daptomicina en infecciones graves por grampositivos: Un estudio basado en la práctica clínica

RESUMEN

Objetivos. Evaluar el desarrollo de nefrotoxicidad en la práctica clínica diaria en pacientes con infecciones graves probadas por grampositivos, tratados con vancomicina (VAN) y daptomicina (DAP).

Pacientes y métodos. Se diseñó un estudio observacional retrospectivo, basado en la práctica clínica diaria (ocho hospitales españoles), en el que se incluyeron pacientes ≥ 18 años con una tasa basal de filtrado glomerular (GFR) > 30 mL/min y/o una creatinina sérica < 2 mg/dl para los pacientes tratados con DAP o vancomicina durante > 48 horas. La nefrotoxicidad fue considerada como una disminución del GFR basal a < 50 mL/min o una disminución de > 10 mL/min desde un GFR basal de < 50 mL/min. Se diseñaron análisis multivariantes para determinar los factores asociados con: 1) la selección del tratamiento, 2) el desarrollo de nefrotoxicidad y 3) el desarrollo de nefrotoxicidad con cada antibiótico.

Resultados. Se incluyeron 133 pacientes (62 tratados con DAP, 71 con vancomicina). Veintiuno (15,8%) desarrollaron nefrotoxicidad: 4/62 (6,3%) pacientes con DAP y 17/71 (23,3%) con VAN ($p=0,006$). No se encontraron diferencias entre los

Correspondence:
Dr José Barberán, Internal Medicine Department, Hospital Universitario HM Montepríncipe & Universidad San Pablo CEU.
Av. de Montepríncipe 25, 28660 Boadilla del Monte, Madrid, Spain.
E-mail: josebarberan@telefonica.net

grupos en la administración concomitante de aminoglucósidos u otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Los factores asociados con el tratamiento con DAP fueron diabetes mellitus con lesión orgánica ($OR=7,81$; $IC95\%:1,39-4,35$) y una creatinina basal $\geq 0,9$ mg/dL ($OR=2,53$; $IC95\%:1,15-4,35$). Los factores asociados con tratamiento con VAN fueron ictus ($OR=7,22$; $IC95\%:1,50-34,67$), infarto agudo de miocardio ($OR=6,59$; $IC95\%:1,51-28,69$) y bacteriemia primaria ($OR=5,18$, $IC95\%:1,03-25,99$). Los factores asociados con nefrotoxicidad ($R^2=0,142$; $p=0,001$) fueron aclaramiento de creatinina <80 mL/min ($OR=9,22$; $IC95\%:1,98-30,93$) y tratamiento con VAN ($OR=6,07$; $IC95\%:1,86-19,93$). Los factores asociados con nefrotoxicidad en los pacientes tratados con VAN ($R^2=0,232$; $p=0,018$) fueron insuficiencia cardíaca congestiva ($OR=4,35$; $IC95\%:1,23-15,37$), endocarditis ($OR=7,63$; $IC95\%:1,02-57,31$) y una creatinina basal <80 mL/min ($OR=7,73$; $IC95\%:1,20-49,71$).

Conclusiones. La nefrotoxicidad con VAN fue significativamente más alta que la de DAP a pesar del pobre status basal renal del grupo de DAP.

Palabras clave: nefrotoxicidad, daptomicina, vancomicina

INTRODUCTION

Until recent years, vancomycin (VAN) has been the cornerstone antibiotic for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. infections. However, the progressive loss of susceptibility of *Staphylococcus aureus* to VAN has led to the use in daily practice of doses higher than those approved by the Food and Drug Administration (1g/12h) to maintain its effectiveness [1-7]. Particularly, high-dose treatments targeting a serum trough concentration of 15-20 mg/L has been recommended in several guidelines [8-14]. This increasing dosage of VAN has been significantly associated with the development of renal failure in several studies [7,15-19]. The incidence of nephrotoxicity related with VAN treatment varies greatly due to the different baseline characteristics of the populations evaluated and the different dosing regimens. Available data suggests its association with concomitant administration of nephrotoxic agents, high serum trough levels, and prolonged duration of therapy [15,20,21]. This is important since small increases in serum creatinine of hospitalized patients are associated with increased mortality, hospital stay and health costs [22-24].

Alternative compounds such as daptomycin (DAP) and linezolid, specific agents against Gram-positive infections, have demonstrated to be less nephrotoxic than VAN (as comparator drug at 1g/12h) [25,26]. However, no comparative study has specifically evaluated nephrotoxicity as primary end-point between DAP and VAN.

The aim of the present study was to evaluate nephrotoxicity development in patients treated with VAN and DAP for severe Gram-positive infections, and factors associated with it, in daily practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population. A practice-based, observational, retrospective study was conducted to evaluate nephrotoxicity in patients admitted to eight Spanish hospitals with proven Gram-positive cocci infections that had been treated with DAP or VAN according to clinical practice. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain.

Clinical records of antibiotic-treated patients discharged from Internal Medicine Departments of participating hospitals, at least six months prior to study approval, were reviewed and studied if they were patients ≥ 18 years of age that had received parenteral DAP or VAN treatment for >48 h, and had a baseline glomerular filtration rate (GFR) >30 mL/min and/or a serum creatinine level <2 mg/dL. Transplant recipients, patients presenting neutropenia (<1000 neutrophils/mm 3), AIDS (≤ 200 CD4/mm 3), and concomitant disease or infection that in opinion the investigator might confound the results of the study were not considered. Medical records were reviewed for demographic, clinical (concomitant antibiotic treatment, length of treatment, outcome...), microbiological and analytical data.

Study definitions. Nephrotoxicity was defined as a decrease in baseline GFR to <50 mL/min or a decrease of >10 mL/min from a baseline GFR <50 mL/min. Clinical response was considered as resolution or improvement of baseline signs/symptoms. Clinical failure was defined as death, persistence or worsening of baseline signs/symptoms, emergence of new signs/symptoms, or requirement of additional antibiotics different from those empirically prescribed. Microbiological response was considered as eradication (negative cultures after treatment) or absence of post-treatment cultures due to favourable clinical response. Patients were assessed at the end of parenteral treatment and until hospital discharge or death. Standard definitions for sepsis, severe sepsis or septic shock were employed [27].

Statistical analysis. Differences between treatments were assessed by t test or U-Mann-Whitney non-parametric tests (continuous variables) or by Chi square/Fish exact tests (discrete variables). Significance level was established at $p \leq 0.05$. Several stepwise logistic regression multivariate analyses were conducted in order to determine: 1) factors associated with treatment selection, 2) factors associated with development of nephrotoxicity, 3) factors associated with development of nephrotoxicity among patients treated with VAN, and 4) factors associated with development of nephrotoxicity among patients treated with DAP. All variables showing differences in bivariate analyses ($p < 0.1$) were considered for inclusion in the models. In addition, based on the well-known nephrotoxicity of aminoglycosides, concomitant administration of these drugs was introduced in the model as independent variable. All statistical calculations were computed using SAS system version 9.2® for Windows®.

RESULTS

A total of 133 patients were included, 62 patients treated with DAP and 71 patients with VAN. The median (range) total daily dose for DAP was 390 mg (500 mg-700 mg), and for VAN, doses were 1-2g/12h, with 76.1% patients having received 2g/12h. Treatment duration [median (interquartile range)] was significantly higher for DAP [15 (8-28.5) days] than for VAN [10 (6-15) days] ($p=0.002$). Overall, nephrotoxicity occurred in 21 out of 133 (15.8%) patients: 4 out of 62 (6.3%) patients treated with DAP and 17 out of 71 (23.3%) with VAN ($p=0.006$). Median (interquartile range) time to nephrotoxicity was 9.5 (2.8-29.8) days with DAP and 7.0 (4.0-18.5) days with VAN ($p=0.893$).

Table 1 shows microorganisms isolated and concomitant antibiotics. Drugs other than antibiotics with potential nephrotoxicity (furosemide, salicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs...) were administered to 15 out of 133 (11.3%) patients, without differences between antibiotic groups and between patients developing or not nephrotoxicity. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) accounted for 29.3% of all isolates. The percentage of the different species isolated did not show differences between groups. With respect to con-

comitant antibiotics during DAP or VAN treatment, β -lactams administration was more frequent among patients not developing nephrotoxicity, with cephalosporins more frequently used among patients receiving VAN (vs. DAP).

Tables 2 and 3 show characteristics of patients, comorbidities, and type and severity of infections distributing patients by antibiotic treatment and development of nephrotoxicity or not, respectively. More than 65% patients were ≥ 65 years old, without differences between antibiotic groups but being significantly higher the percentage of patients from this age group among those developing nephrotoxicity. Up to 31.6% patients had a Charlson index ≥ 3 ; median (interquartile range) index value for the study population was 2 (0-3), without differences between antibiotic groups or patients developing nephrotoxicity or not. Patients with sepsis/severe sepsis/septic shock represented 88.7% of the study population (118 out of 133 patients), without differences between groups.

In bivariate analysis (table 2), acute myocardial infarction and stroke (as comorbidities) and primary bacteremia (type of infection) were significantly more frequent among patients treated with VAN than among those with DAP, whereas hypertension, basal creatinine and endocarditis were more frequent

Table 1**Isolated microorganisms, concomitant antibiotics and outcome**

	Total (n=133)	Treatment with		p	Nephrotoxicity		p
		Daptomycin (n=62)	Vancomycin (n=71)		YES (n=21)	NO (n=112)	
CNS ^a	43 (32.3)	18 (29.0)	25 (35.2)	0.447	9 (42.9)	34 (30.4)	0.261
MRSA ^b	39 (29.3)	22 (35.5)	17 (23.9)	0.145	3 (14.3)	36 (32.1)	0.099
MSSA ^c	21 (15.8)	11 (17.7)	10 (14.1)	0.564	4 (19.0)	17 (15.2)	0.744
<i>Enterococcus</i> spp.	24 (18.0)	11 (17.7)	14 (19.7)	0.591	5 (23.8)	19 (17.0)	0.536
Other Gram-positive bacteria	9 (6.8)	2 (3.2)	7 (9.9)	0.178	1 (4.8)	8 (7.1)	1.000
Gram-negative bacteria	5 (3.8)	2 (3.2)	3 (4.2)	1.000	1 (4.8)	4 (3.6)	0.583
Concomitant antibiotics	70 (53.0)	31 (58.8)	39 (54.9)	0.367	8 (38.1)	62 (55.4)	0.146
Penicillins	9 (6.8)	3 (4.8)	6 (8.5)	0.502	0 (0.0)	9 (8.0)	0.353
Cephalosporins	15 (11.3)	3 (4.8)	12 (16.9)	0.028	2 (9.5)	13 (11.6)	1.000
Aztreonam	2 (1.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	0.215	0 (0.0)	2 (1.8)	1.000
Carbapenem	22 (16.5)	11 (17.7)	11 (15.5)	0.727	1 (4.8)	21 (18.8)	0.198
Total β -lactams	48 (36.1)	19 (30.6)	29 (40.8)	0.221	3 (14.3)	45 (40.2)	0.043
Aminoglycosides	13 (9.8)	5 (8.1)	8 (11.3)	0.383	4 (19.0)	9 (8.0)	0.125
Quinolones	13 (9.8)	5 (8.1)	8 (11.3)	0.383	1 (4.8)	12 (10.7)	0.691
Rifampicin	9 (6.8)	6 (9.7)	3 (4.2)	0.301	2 (9.5)	7 (6.3)	0.633
Others	8 (6.0)	4 (6.5)	3 (4.2)	0.705	1 (4.8)	6 (5.4)	1.000
Clinical cure	117 (88.0)	55 (88.7)	62 (87.3)	0.806	15 (71.4)	102 (91.1)	0.011
Eradication + presumed eradication	109 (82.2)	52 (83.9)	57 (80.3)	0.591	15 (71.4)	94 (83.9)	0.171

^aCNS: Coagulase-negative staphylococci; ^bMRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ^cMSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

		Total (n=133)	Daptomycin (n=62)	Vancomycin (n=71)	p
Males		85 (63.9)	44 (71.0)	41 (57.7)	0.113
Age		68.5 ± 15.2	67.9 ± 14.9	69.1 ± 15.4	0.656
≥65 years		87 (65.4)	40 (64.5)	47 (66.2)	0.839
Congestive heart failure		36 (27.1)	16 (25.8)	20 (28.2)	0.760
Diabetes mellitus (DM)		27 (20.3)	12 (19.4)	15 (21.1)	0.800
COPD ^a		23 (17.3)	8 (12.9)	15 (21.1)	0.211
Acute myocardial infarction		20 (15.0)	5 (8.1)	15 (21.1)	0.036
Malignancies		23 (17.3)	9 (14.5)	14 (19.7)	0.429
Dementia		17 (12.8)	5 (8.1)	12 (16.9)	0.128
Stroke		16 (12.0)	3 (4.8)	13 (18.3)	0.017
DM with organ lesion		13 (9.8)	9 (14.5)	4 (5.6)	0.085
Hypertension		12 (9.0)	9 (14.5)	3 (4.2)	0.039
Basal GFR ^b (mL/min/1.73 m ²)		63.5 ± 31.5	59.5 ± 31.2	67.2 ± 31.5	0.183
Basal GFR ^b ≤50 mL/min/1.73 m ²		49 (36.8)	26 (41.9)	23 (32.4)	0.255
Basal creatinine (mg/dL)		1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.036
Basal creatinine ≥0.9 mg/dL		71 (53.4)	40 (64.5)	31 (43.7)	0.017
Basal creatinine >1.2 mg/dL		40 (30.1)	23 (37.1)	17 (23.9)	0.099
Basal creatinine clearance (mL/min)		78.9 ± 37.4	73.8 ± 33.1	83.1 ± 40.4	0.242
Basal creatinine clearance <80 mL/min		84 (63.2)	43 (69.4)	41 (57.7)	0.166
Basal CPK ^c (U/L)		155.0 ± 363.6	134.6 ± 196.2	171.9 ± 460.2	0.666
Osteoarticular infection		31 (23.3)	19 (30.6)	12 (16.9)	0.061
Skin & Soft tissue infection		29 (21.8)	16 (25.8)	13 (18.3)	0.296
Catheter-related bacteremia		26 (19.5)	11 (17.7)	15 (21.1)	0.623
Endocarditis		17 (12.8)	12 (19.4)	5 (7.0)	0.034
Primary bacteremia		15 (11.3)	2 (3.2)	13 (18.3)	0.006
Intraabdominal infection		6 (4.5)	1 (1.6)	5 (7.0)	0.215
Respiratory infection		4 (3.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0.124
Urinary tract infection		7 (5.3)	2 (3.2)	5 (7.0)	0.448
Others		11 (8.3)	5 (8.1)	6 (8.5)	0.936
Sepsis		97 (72.9)	43 (69.4)	54 (76.1)	0.778
Severe sepsis		16 (12.0)	9 (14.5)	7 (9.9)	0.410
Shock		5 (3.8)	3 (4.8)	2 (2.8)	0.663

^aCOPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ^bGFR: Glomerular filtration rate; ^cCPK: Creatine phosphokinase

among patients treated with DAP. In the multivariate analysis for treatment selection ($R^2=0.209$; $p<0.001$), factors associated with DAP treatment were diabetes mellitus (DM) with organ lesion ($OR=7.81$, 95%CI: 1.39-4.35) and basal creatinine ≥ 0.9 mg/dL ($OR=2.53$, 95%CI: 1.15-4.35) while factors associated with VAN treatment were stroke ($OR=7.22$, 95%CI: 1.50-34.67), acute myocardial infarction ($OR=6.59$, 95%CI: 1.51-28.69) and

primary bacteremia ($OR=5.18$, 95%CI: 1.03-25.99).

Basal creatinine values were significantly higher and creatinine clearance lower among patients developing nephrotoxicity during treatment (table 3), with higher percentage of patients with congestive heart failure. On the contrary, the percentage of patients with malignancies was higher among patients not developing nephrotoxicity. In the multivariate analysis ($R^2=0.142$; $p=0.001$), factors associated with nephrotoxicity were basal creatinine clearance <80 mL/min ($OR=9.22$, 95%CI: 1.98-30.93) and treatment with VAN ($OR=6.07$, 95%CI: 1.86-19.93).

Table 4 shows basal data potentially influencing development of nephrotoxicity for patients treated with VAN. In the bivariate analysis, patients developing nephrotoxicity were significantly older and presented more frequently congestive heart failure, higher values of basal creatinine and lower values of basal creatinine clearance. In the multivariate analysis ($R^2=0.232$; $p=0.018$), factors associated with nephrotoxicity were congestive heart failure ($OR=4.35$, 95%CI: 1.23-15.37), endocarditis ($OR=7.63$, 95%CI: 1.02-57.31) and basal creatinine clearance <80 mL/min ($OR=7.73$, 95%CI: 1.20-49.71).

Table 5 shows basal data potentially influencing development of nephrotoxicity for patients treated with DAP. All patients developing nephrotoxicity presented a basal GFR ≤ 50 mL/min/1.73 m². In the multivariate analysis ($R^2=0.080$; $p=0.029$) only DM with organ lesion ($OR=16.00$, 95%CI: 1.25-204.11) was associated with nephrotoxicity.

No differences in outcome were found between antibiotics (88.7% for DAP vs. 87.3% for VAN), but the percentage of clinical cure among patients developing nephrotoxicity was significant lower (71.4% vs. 91.1% for patients without nephrotoxicity, $p=0.011$). Eradication or presumed eradication was obtained in 82.2% patients without differences between groups.

Table 3

Basal data potentially influencing development of nephrotoxicity: patient's characteristics, comorbidities (present in >9% patients), type of infection and severity. Data expressed as n (%) or mean ± SD

	Nephrotoxicity			
	Total (n=133)	YES (n=21)	NO (n=112)	p
Males	85 (63.9)	10 (47.6)	75 (67.0)	0.090
Age	68.5 ± 15.2	75.9 ± 8.3	67.2 ± 15.8	0.001
≥65 years	87 (65.4)	19 (90.5)	68 (60.7)	0.009
Congestive heart failure	36 (27.1)	10 (47.6)	26 (23.2)	0.021
Diabetes mellitus (DM)	27 (20.3)	5 (23.8)	22 (19.6)	0.768
COPD ^a	23 (17.3)	5 (23.8)	18 (16.1)	0.363
Acute myocardial infarction	20 (15.0)	4 (19.0)	16 (14.3)	0.522
Malignancies	23 (17.3)	1 (4.8)	22 (19.6)	0.039
Dementia	17 (12.8)	3 (14.3)	14 (12.5)	0.733
Stroke	16 (12.0)	5 (23.8)	11 (9.8)	0.134
DM with organ lesion	13 (9.8)	4 (19.0)	9 (8.0)	0.126
Hypertension	12 (9.0)	1 (4.8)	11 (9.8)	0.690
Basal GFR ^b (mL/min/1.73 m ²)	63.5 ± 31.5	63.9 ± 32.4	61.2 ± 25.8	0.738
Basal GFR ^b ≤50 mL/min/1.73 m ²	49 (36.8)	8 (38.1)	41 (36.6)	0.896
Basal creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.085
Basal creatinine ≥0.9 mg/dL	71 (53.4)	16 (76.2)	55 (49.1)	0.022
Basal creatinine >1.2 mg/dL	40 (30.1)	13 (61.9)	27 (24.1)	<0.001
Basal creatinine clearance (mL/min)	78.9 ± 37.4	83.0 ± 38.9	52.7 ± 19.9	<0.001
Basal creatinine clearance <80 mL/min	84 (63.2)	19 (90.5)	65 (58.0)	0.005
Basal CPK ^c (U/L)	155.0 ± 363.6	165.0 ± 395.9	104.1 ± 82.5	0.599
Osteoarticular infection	31 (23.3)	5 (23.8)	26 (23.2)	1.000
Skin & Soft tissue infection	29 (21.8)	4 (19.0)	25 (22.3)	1.000
Catheter-related bacteremia	26 (19.5)	2 (9.5)	24 (21.4)	0.367
Endocarditis	17 (12.8)	5 (23.8)	12 (10.7)	0.146
Primary bacteremia	15 (11.3)	1 (4.8)	14 (12.5)	0.464
Intraabdominal infection	6 (4.5)	1 (4.8)	5 (4.5)	1.000
Respiratory infection	4 (3.0)	1 (4.8)	3 (2.7)	0.501
Urinary tract infection	7 (5.3)	2 (9.5)	5 (4.5)	0.305
Others	11 (8.3)	1 (4.8)	10 (8.9)	1.000
Sepsis	97 (72.9)	15 (71.4)	82 (73.2)	0.865
Severe sepsis	16 (12.0)	4 (19.0)	12 (10.7)	0.281
Shock	5 (3.8)	1 (4.8)	10 (8.9)	1.000

^aCOPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ^bGFR: Glomerular filtration rate; ^cCPK: Creatine phosphokinase

DISCUSSION

The present study, to our knowledge the first comparative study assessing VAN- and DAP- induced nephrotoxicity in the treatment of Gram-positive infections in the uncon-

trolled setting of daily medical practice, showed significantly higher nephrotoxicity among patients treated with VAN than with DAP, not attributable to previous conditions or concomitant treatment with other potential nephrotoxic drugs.

In the literature, high daily doses of VAN providing serum trough levels of 15–20 mg/L, which are recommended when the MIC for MRSA is >1 mg/L, have been independently associated with an increased risk of nephrotoxicity [7,15–19]. A recent retrospective multicenter study with VAN trough levels of 17 mg/L concluded that rates of acute kidney injury were significantly lower in the DAP group in the treatment of bloodstream infections [28]. Two clinical trials, compared DAP with VAN at the dose of 1 g every 12 h [25,29]. Arbeit et al. in a study analysing patients with complicated skin and skin soft tissue infections did not document significant statistical differences between both antibiotics (DAP 2.2% vs VAN 2.7%; p > 0.05) [29]. On the contrary, Fowler et al. in a randomized controlled trial that evaluated DAP versus standard therapy (VAN or antistaphylococcal penicillin ± gentamicin) in patients with *S. aureus* bacteremia and endocarditis reported higher rates of nephrotoxicity with VAN (18.1% vs 6.7% with DAP; p = 0.009) [25]. However, the incidence of renal impairment was similar among patients who received gentamicin and VAN (20.4%) and patients who received gentamicin and an anti-staphylococcal penicillin (18.6%) [25]. Thus, as reported, the presence of other nephrotoxic factors such as aminoglycosides and a great variety of comorbidities confound the VAN-induced nephrotoxicity [20]. For these reasons, the present study was carried out to assess factors associated with treatment selection and development of nephrotoxicity in a non-selected population with different comorbidities. Although the retrospective nature of the study represents a limitation, the lack of differences between groups in the administration of potential nephrotoxic drugs as aminogly-

Table 4

Basal data potentially influencing development of nephrotoxicity for patients treated with vancomycin: patient's characteristics, comorbidities (present in >9% patients), type of infection and severity. Data expressed as n (%) or mean ± SD

	Nephrotoxicity		
	YES (n=17)	NO (n=54)	p
Males	8 (47.1)	33 (61.1)	0.306
Age	75.8 ± 8.0	67.0 ± 16.6	0.004
≥65 years	15 (88.2)	32 (59.3)	0.039
Congestive heart failure	10 (58.8)	10 (18.5)	0.004
Diabetes mellitus (DM)	3 (17.6)	12 (22.2)	1.000
COPD ^a	4 (23.5)	11 (20.4)	0.745
Acute myocardial infarction	4 (23.5)	11 (20.4)	0.745
Malignancies	1 (5.9)	13 (24.1)	0.162
Dementia	3 (17.6)	9 (16.7)	1.000
Stroke	5 (29.4)	8 (14.8)	0.278
DM with organ lesion	2 (11.8)	2 (3.7)	0.241
Hypertension	0 (0.0)	3 (5.6)	1.000
Basal GFR ^b (mL/min/1.73 m ²)	66.3 ± 25.5	67.4 ± 33.2	0.910
Basal GFR ^b ≤50 mL/min/1.73 m ²	5 (29.4)	18 (33.3)	0.763
Basal creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.100
Basal creatinine ≥0.9 mg/dL	12 (70.6)	19 (35.2)	0.010
Basal creatinine >1.2 mg/dL	7 (41.2)	7 (13.0)	0.030
Basal creatinine clearance (mL/min)	54.1 ± 22.4	89.7 ± 40.8	0.003
Basal creatinine clearance <80 mL/min	15 (88.2)	26 (48.1)	0.035
Basal CPK ^c (U/L)	104.1 ± 82.5	200.9 ± 547.9	0.549
Osteoarticular infection	4 (23.5)	8 (14.8)	0.463
Skin & Soft tissue infection	3 (17.6)	10 (18.5)	1.000
Catheter-related bacteremia	2 (11.8)	13 (24.1)	0.496
Endocarditis	3 (17.6)	2 (3.7)	0.085
Primary bacteremia	1 (5.9)	12 (22.2)	0.167
Intraabdominal infection	1 (5.9)	4 (7.4)	1.000
Respiratory infection	1 (5.9)	3 (5.6)	1.000
Urinary tract infection	2 (11.8)	3 (5.6)	0.587
Others	1 (5.9)	5 (9.3)	1.000
Sepsis	12 (70.6)	42 (77.8)	0.532
Severe sepsis	3 (17.6)	4 (7.4)	0.346
Shock	1 (5.9)	1 (1.9)	0.424

^aCOPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ^bGFR: Glomerular filtration rate; ^cCPK: Creatine phosphokinase

cosides and in responsible microorganisms, as well as the presence of different comorbidities, strength the value of the present practice-based analysis.

The study population can be clearly considered elderly (65.4% were ≥65 years old) with comorbidities (31.6% patients had a Charlson index ≥3) and with moderate-severe infections (88.7% patients presenting sepsis/severe sepsis/septic shock). One important study finding was that osteoarticular infections accounted for 23.3% infections, with higher percentage among patients treated with DAP (30.6% vs. 16.9% for VAN; p=0.061), with no approved indication. However, two previous studies specifically assessed DAP treatment in this type of infections, one retrospective cohort study showing similar efficacy and safety than VAN [30], and one prospective study in combination with rifampicin [31].

Of importance, basal creatinine ≥0.9 mg/dL and DM with organ lesion were factors associated with DAP treatment, suggesting that this antibiotic was majority chosen for patients with suspicion of possible future nephrotoxicity. Regardless this fact, development of nephrotoxicity was associated with basal creatinine clearance <80 mL/min and treatment with VAN. Therefore, the present study showed that nephrotoxicity with VAN was significantly higher than with DAP despite the poorer basal renal status in the DAP group and absence of differences in aminoglycosides use as concomitant antibiotic. The role of comorbidities could be assessed within the VAN group, nephrotoxicity being associated with congestive heart failure and endocarditis while within the DAP group it was associated with DM with organ lesion, although the small number of patients developing nephrotoxicity in this group weakens the data.

In conclusion, the present practice-based study showed that among hospitalized elderly population with Gram-positive severe infections, treatment selection was associated with comorbidities and basal values of creatinine, and nephrotoxicity was associated with VAN treatment and not to other concomitant antibiotics.

Table 5

Basal data potentially influencing development of nephrotoxicity for patients treated with daptomycin: patient's characteristics, comorbidities (present in >9% patients), type of infection and severity. Data expressed as n (%) or mean ± SD

	Nephrotoxicity		
	YES (n=4)	NO (n=58)	p
Males	2 (50.0)	42 (72.4)	0.573
Age	76.0 ± 10.8	67.3 ± 15.1	0.209
≥65 years	4 (100)	36 (62.1)	0.287
Congestive heart failure	0 (0.0)	16 (27.6)	0.565
Diabetes mellitus (DM)	2 (50.0)	10 (17.2)	0.166
COPD ^a	1 (25.0)	7 (12.0)	0.433
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	5 (8.6)	1.000
Malignancies	0 (0.0)	9 (15.5)	1.000
Dementia	0 (0.0)	5 (8.6)	1.000
Stroke	0 (0.0)	3 (5.2)	1.000
DM with organ lesion	2 (50.0)	7 (12.1)	0.097
Hypertension	1 (25.0)	8 (13.8)	0.475
Basal GFR ^b (mL/min/1.73 m ²)	37.0 ± 7.0	60.7 ± 31.6	0.085
Basal GFR ^b ≤50 mL/min/1.73 m ²	4 (100)	23 (39.7)	0.031
Basal creatinine (mg/dL)	1.5 ± 0.4	1.1 ± 0.4	0.061
Basal creatinine ≥0.9 mg/dL	4 (100)	36 (62.1)	0.287
Basal creatinine >1.2 mg/dL	3 (75.0)	20 (34.5)	0.139
Basal creatinine clearance (mL/min)	48.4 ± 11.7	75.8 ± 33.4	0.170
Basal creatinine clearance <80 mL/min	4 (100)	39 (67.2)	0.302
Basal CPK ^c (U/L)	186.2 ± 240.2	134.6 ± 199.2	1.000
Osteoarticular infection	1 (25.0)	18 (31.0)	1.000
Skin & Soft tissue infection	1 (25.0)	15 (25.9)	1.000
Catheter-related bacteremia	0 (0.0)	11 (19.0)	1.000
Endocarditis	2 (50.0)	10 (17.2)	0.166
Primary bacteremia	0 (0.0)	2 (3.4)	1.000
Intraabdominal infection	0 (0.0)	1 (1.7)	1.000
Respiratory infection	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Urinary tract infection	0 (0.0)	2 (3.4)	1.000
Others	0 (0.0)	5 (8.6)	1.000
Sepsis	3 (75.0)	40 (69.0)	1.000
Severe sepsis	1 (25.0)	8 (13.8)	0.475
Shock	0 (0.0)	3 (5.2)	1.000

^aCOPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ^bGFR: Glomerular filtration rate; ^cCPK: Creatine phosphokinase

FUNDING

This study was supported in part by an unrestricted grant from Novartis Farmacéutica S.A., Barcelona, Spain.

CONFLICT OF INTERESTS

J. B. and J. M. have received grants for the present study design and coordination, and A. A., F. E., J.-C. R., J. R.-M., J.-L. C., J.-M.- G., I. M.-G. have received funds for this research from Novartis Farmacéutica S.A.

J. B. has received funds for speaking at symposia and support for travel to meetings from Novartis Farmacéutica S.A., and funds for research from Pfizer S.L.U., Madrid, Spain.

M.-J. has received support for travel to meetings from Pfizer S.L.U., Madrid, Spain.

L.A. and J.-J. G.: None to declare.

REFERENCES

- Choi EY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Kim SH, Choi SH et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 639-47. DOI: 10.1007/s00134-011-2130-7
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200. DOI: 10.1086/524667
- Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3315-20. DOI: 10.1128/AAC.00113-08
- Lin SH, Liao WH, Lai CC, Liao CH, Tan CK, Wang CY et al. Risk factors for mortality in patients with persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary care hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1792-8. DOI: 10.1093/jac/dkq188
- Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamérato L, Moore CL et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest* 2010; 138: 1356-62. DOI: 10.1378/chest.09-2453
- Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 975-81. DOI: 10.1093/cid/cir124
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High

- dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006; 166: 2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Ryback MJ et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111: e394-434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564
 9. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST
 10. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl 1): 1-84. PMID: 23824510
 11. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 105-15. DOI: 10.1016/eimc.2008.09.003
 12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434
 13. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009; 30: 2369-413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285
 14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55. DOI: 10.1093/cid/ciq146
 15. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. Am J Med 2010; 123: 1143-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.07.025
 16. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu IMC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 9-14. DOI: 10.1517/14740330903413514
 17. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Clin Ther 2007; 29: 1107-15. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.06.014
 18. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1330-6. DOI: 10.1128/AAC.01602-07
 19. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano G. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2009; 49: 507-14. DOI: 10.1086/600884
 20. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 95-101. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013
 21. Tongsai S, Koomanachai P. The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. BMC Res Notes 2016; 9: 455. DOI: 10.1186/s13104-016-2252-7
 22. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3365-70. DOI: 10.1681/ASN.2004090740
 23. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007; 50: 712-20. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.07.018
 24. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bequer D et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006; 10: R73. DOI: 10.1186/cc4915
 25. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355: 653-65. DOI: 10.1056/NEJMoa053783
 26. Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 107-15. DOI: 10.1007/s00228-014-1775-x
 27. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644-55. PMID: 1303622
 28. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ et al. Comparative effectiveness of vancomycin versus

- daptomycin for MRSA bacteraemia with vancomycin MIC >1 mg/L: A multicenter evaluation. Clin Ther 2016; 38: 16-30. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.09.017
- 29. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38: 1673-81. DOI: 10.1086/420818
 - 30. Liang SY, Khair HN, McDonald JR, Babcock HM, Marschall J. Daptomycin versus vancomycin for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a nested case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 659-64. DOI: 10.1007/s10096-013-2001-y
 - 31. Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, Pagani L, Hoffmeyer P, Lew D, Uckay I. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. Int Orthop 2013; 37: 1375-80.



Original

Carlos Vallejo¹
Jesús Fortún²
and the Study Group for IFI
management

Strategies for the management of invasive fungal infections due to filamentous fungi in high-risk hemato-oncological patients

¹Hospital Donostia, Gipuzkoa, Spain

²Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Article history

Received: 20 November 2018; Accepted: 26 November 2018

ABSTRACT

Introduction. In recent years, the introduction of new antifungals for the prevention of invasive fungal infections (IFIs) in hemato-oncological patients, particularly extended-spectrum azoles, has led to a change in the diagnostic and therapeutic strategies for established or suspected breakthrough IFI. The aim of the study was to identify the diagnostic and therapeutic strategies used in the management of IFIs in hemato-oncological patients in Spain, and to assess compliance with the recommendations of the consensus documents and clinical practice guidelines.

Patients and Methods. An online, anonymous, cross-sectional survey was conducted between January and September 2016 involving 137 specialists from third-level hospitals in Spain with Departments of Hematology that regularly deal with IFIs.

Results. Galactomannan test was available to 95.6% of specialists, and was used in 61.7% of the cases for diagnostic confirmation and early treatment. The (1 → 3) β-D-glucan test was only available to 10.2%. A total of 75.3% of the participants estimated the incidence of breakthrough IFI due to filamentous fungus as being 1–10%. In turn, 83.3% of the participants decided a change in antifungal class after failure of prophylaxis, in concordance with the recommendations of the national and international consensus documents.

Conclusions. The present study, the first of its kind conducted in Spain, shows that a high percentage of the medical professionals implicated in the management of hemato-oncological patients at high risk of suffering IFIs follow the recommendations of the national and international consensus documents and guidelines.

KEY WORDS: Invasive fungal infection, Filamentous fungi, *Aspergillus*, Epidemiology, Diagnosis, Treatment.

Correspondence:
Carlos Vallejo
Hospital Donostia
Begiristain Doktorea Pasealekua, 109,
20014 Donostia,
Gipuzkoa, Spain
Email: carlosvallej@gmail.com

Estrategias para manejo de la infección fúngica invasora por hongo filamentoso en el paciente hematooncológico de alto riesgo

RESUMEN

Introducción. La incorporación, en los últimos años, de nuevos antifúngicos como profilaxis de la infección fúngica invasora (IFI) en el paciente hematooncológico, especialmente el uso de azoles de espectro extendido, ha supuesto un cambio en la estrategia de diagnóstico y de tratamiento de la IFI de brecha o de su sospecha. Los objetivos del estudio fueron identificar las estrategias diagnósticas y terapéuticas que se están empleando en el abordaje de la IFI en el paciente hematooncológico en España y evaluar el seguimiento de las recomendaciones recogidas en los consensos y guías de práctica clínica.

Métodos. Encuesta online, anónima y transversal realizada entre los meses de enero y septiembre de 2016 con la participación de 137 especialistas de centros hospitalarios de todo el territorio español que dispongan de Servicios de Hematología con experiencia en el abordaje de las IFIs.

Resultados. El 95,6% de los especialistas tienen a su disposición el test del galactomanano, siendo empleado en el 61,7% de los casos para la confirmación diagnóstica y el inicio de terapia precoz. La disponibilidad de la prueba del (1 → 3) β-D-glucano es de solo un 10,2%. El 75,3% de los participantes estima que la incidencia de la IFI de brecha por hongo filamentoso en sus Servicios se sitúa entre un 1–10%. El 83,3% de los participantes opta por cambiar de familia de antifúngicos tras el fracaso de la profilaxis en consonancia con las recomendaciones de los consensos nacionales e internacionales.

Conclusiones. El presente estudio, primero de estas características realizado en España, muestra que la comunidad médica implicada en la atención del paciente hematooncológico de alto riesgo de IFI sigue las recomendaciones recogidas en consensos nacionales y guías internacionales.

Palabra clave: infección fúngica invasora, hongos filamentosos, *Aspergillus*, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

INTRODUCTION

Invasive fungal infections (IFIs) due to filamentous fungi are a very serious and potentially fatal complication in patients with hemato-oncological diseases [1]. In fact, the mean mortality rate associated with invasive aspergillosis (IA) may exceed 50% in patients with malignant blood diseases and in hematopoietic transplant recipients [2].

The introduction of promising diagnostic techniques and the relative expansion in the number of antifungals has diversified the therapeutic strategies (prophylaxis and early treatment) [3]. However, the poor sensitivity and positive predictive value of some of these techniques in certain circumstances, and the potential delay in starting treatment due to logistical reasons, cause the management of IFIs to remain a challenge [1,4,5]. Because of this, different national scientific societies have developed recommendations to help clinicians improve outcomes [3,6].

The aim of this study was to know the diagnostic and therapeutic strategies currently used for the management of IFIs in hemato-oncological patients in Spain, and to determine whether clinicians adequately follow the recommendations of the consensus documents and clinical practice guidelines in Spain.

METHODOLOGY

An online, anonymous, cross-sectional, multicenter survey was conducted between January and September 2016 involving 137 healthcare professionals that regularly deal with IFIs due to filamentous fungi in high-risk hemato-oncological patients (staff: 79.8%; residents: 20.2%). The participants were from all regions of the country. Specifically, 84.8% of the specialists worked at large university hospitals in Barcelona (24.8%), Madrid (20.8%), Valencia (18.4%), Malaga (4.8%), Las Palmas de Gran Canaria (4.0%), Palma de Mallorca (4.0%), San Sebastián (4.0%) and Zaragoza (4.0%).

Most of the consulted professionals were specialists in Hematology (71.2%), though professionals from other medical specialities (particularly Infectious Diseases, Microbiology and Pediatrics) also participated. The median professional experience of the participants was 10 years (range: 1-45 years).

The questions of the survey (9 in total), developed by the study coordinators, were divided into three distinct sections: Epidemiology and Risk Factors (3 questions), Diagnosis (2 questions) and Treatment (4 questions).

RESULTS

Epidemiology and risk factors

1.- With regard to *Aspergillus* spp. resistance, choose the answer(s) that you feel most appropriate (multiple answers are allowed).

Answers provided by the coordinators: a) Resistance is more common to azoles than to amphotericin B; b) Resistance to azoles is more common in the Netherlands than in Spain; c) Resistance to azoles is more common in cryptic species (*not fumigatus*); d) The most frequent mechanism of azole resistance is the TR34/L98H mutation (*Cyp51A*).

Comment: Triazoles constitute the basis for the prevention and treatment of infections caused by *Aspergillus* spp. In recent years, the relative increase in *A. fumigatus* resistance to azoles has represented a significant challenge for the effective management of aspergillosis [7]. In contrast, the risk of development of resistance to amphotericin B in the treatment of aspergillosis in particular and severe invasive mycoses in general is low [8,9]. In addition, in hematologic patients, infection due to *A. fumigatus* is associated with higher secondary azole resistance rates than in critically ill patients [10]. The incidence of non-*fumigatus* *Aspergillus* species as human pathogens has increased significantly in recent years [11]. In the study published by Lamoth et al., most of the breakthrough IFIs due to *Aspergillus* spp. in patients receiving broad-spectrum azole prophylaxis were cryptic species (*A. ustus* and others) and intrinsically resistant to azoles [12]. The FILPOP study, involving the participation of 29 Spanish hospitals, showed that 34% of the isolated *Aspergillus* species were not *fumigatus*, and that up to 10% were cryptic species [13]. The incidence of non-*fumigatus* *Aspergillus* species in the United States is about 36%, and of these 10% are cryptic species [14]. The main azole resistance mechanism described for *A. fumigatus* is the presence of the TR34/L98H mutation of the *Cyp51A* gene, responsible for expression of the target enzyme lanosterol-14α-demethylase, upon which the different drugs in this class of antifungal agents act [15-18]. Based on the international multicenter study by van der Linden et al., the secondary triazole resistance rate of *Aspergillus* spp. ranges from 0.6-4.2% - the most common cause being the presence of the TR34/L98H mutation [19]. The secondary azole resistance rate of *A. fumigatus* in Spain is low, though further susceptibility studies are needed to determine the best treatment option [20].

Result of the survey: The vast majority (93.4%) of the participants agreed that the azole resistance rate of *Aspergillus* spp. is greater than the amphotericin B resistance rate. In addition, up to 87.6% of the participants agreed that azole resistance is more common in cryptic *Aspergillus* (*non-fumigatus*) species. On the other hand, 76.6% of the specialists considered the main azole resistance mechanism of *Aspergillus* spp. to be the TR34/L98H mutation (*Cyp51A*). Lastly, most of the members of the panel (71.5%) considered the prevalence of secondary resistance of *Aspergillus* spp. to be higher in the Netherlands than in Spain.

2.- What is the incidence of breakthrough IFIs (proven, probable and possible) due to filamentous fungi in your Department?

Answers provided by the coordinators: a) 0%; b) 1-5%; c) 6-10%; d) 11-15%; e) Not sure.

Comment: Breakthrough IFI is defined as IFI occurring in a patient who has been treated with antifungal drugs during at least 3-5 days for prophylactic or therapeutic purposes [21]. While the use of antifungal prophylaxis has been able to reduce the incidence of IFIs in high risk patients, breakthrough fungal infections and their associated morbidity and mortality still persist [12]. Hemato-oncological patients represent a population at risk of IFI due to filamentous fungi, with an incidence ranging from 0.5% (multiple myeloma) to 12% (acute myeloid leukemia [AML]) [22]. The incidence of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in hemato-oncological patients ranges from 4.7-13.1% [23]. Auberger et al. reported a breakthrough IFI incidence of 13% in hemato-oncological patients receiving posaconazole prophylaxis. All the IFIs were caused by organisms not belonging to the genus *Aspergillus*, and most were caused by filamentous fungi of the order *Mucorales* [24]. The study by Pang et al. recorded a breakthrough IFI incidence of 7.3% in hemato-oncological patients who in the absence of prior prophylaxis received antifungal treatment or targeted therapy with caspofungin. The proven breakthrough IFI rate due to *Aspergillus* spp. was established as 4.2% [25]. However, other studies have reported a lower and even zero incidence of breakthrough IFIs in high-risk hemato-oncological patients receiving azole prophylaxis [26].

Result of the survey: Nearly one-half of the specialists (47.8%) reported an incidence of breakthrough IFIs due to filamentous fungi (proven, probable and possible) in their Departments of 1-5%. The incidence was 6-10% according to 25.7% of the specialists. Thus, 73.5% of the participants estimated the incidence of breakthrough IFIs due to filamentous fungi in their centers to be 1-10%.

3. Which of the following risk factors for filamentous fungal infections do you consider to be most relevant in your patients?

Answers provided by the coordinators: a) Advanced age; b) Chronic obstructive pulmonary disease; c) The use of alemtuzumab; d) Chronic graft versus host disease under treatment; e) Iron overload.

Comment: Advanced age, iron overload, extensive chronic graft versus host disease (GVHD), and the use of monoclonal antibodies (alemtuzumab), as well as a poor general condition, are some of the main risk factors associated with the development of filamentous fungal infections in hematological patients [2]. A prospective epidemiological study of the SEIFEM has identified chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as one of the main risk factors for IFI after the first chemotherapy cycle in patients with AML [27]. Iron overload and advanced age are described as key risk factors in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and AML patients, respectively [28]. Another Spanish study based on a Delphi method and conducted by the Study Group of Risk Factors for IFI identified: a) a total of 18 key risk factors for IFI due to filamentous fungi in allotransplant patients, including acute grade III-IV and chronic extensive GVHD, as well as the use of anti-CD52 bio-

logical therapies (alemtuzumab); b) a total of 7 key risk factors in patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome, including azole prophylaxis; and c) a total of 5 key risk factors in patients with multiple myeloma or lymphoma, including the administration of anti-CD52 biological therapies. No consensus was reached in any of the three groups of hemato-oncological patients on considering advanced age, COPD or iron overload as key risk factors for IFI due to filamentous fungi [29]. The consensus document on the treatment of IFI due to filamentous fungi in hematological patients prepared by the Spanish Society of Chemotherapy (*Sociedad Española de Quimioterapia* [SEQ]) identifies the presence of intense neutropenia, cytomegalovirus infection, GVHD, and treatment with corticosteroids, anti-TNF- α agents or alemtuzumab as factors identifying high risk patients. In turn, older age (> 65 years), COPD and iron overload constitute risk factors for secondary IFIs in this population [3].

Result of the survey: In the opinion of 69.0% of the specialists, chronic GVHD under treatment is the main risk factor for filamentous fungal infections in hemato-oncological patients. On the other hand, advanced age would be the most important risk factor according to 16.3% of the participants; alemtuzumab use according to 8.5%; COPD according to 3.9%; and iron overload according to the remaining 2.3%.

Diagnosis

1. In the high-risk patient, indicate the situations in which you use the galactomannan test.

Answers provided by the coordinators: a) In starting early treatment; b) In confirming the suspected diagnosis and deciding the duration of treatment; c) I do not have this test in routine clinical practice; d) I use other biological markers of IFI; e) In the first two situations.

Comment: Early antifungal therapy leads to an improved prognosis in patients with invasive aspergillosis, and galactomannan antigen (GA) testing is a useful tool for the early diagnosis of IFI caused by *Aspergillus* spp. in neutropenic patients [1,30]. Although the specificity and sensitivity of the GA test varies considerably in the literature [31], the study by Maertens et al. shows a sensitivity of 92.5%, a specificity of 95.4% and positive and negative predictive values of 93% and 95%, respectively. The authors therefore recommend its routine use in screening neutropenic patients at risk for invasive aspergillosis [32]. The IDSA and ESCMID guides recommend the determination of GA in bronchoalveolar lavage as a precise marker for the diagnosis of invasive aspergillosis in both pediatric and adult hemato-oncological patients [33,34]. In contrast, the guides state that GA should not be used for routine blood screening in patients who have received antifungal prophylaxis or therapy. In this setting, serial plasma GA screening may be used in patients with elevated baseline GA titers in order to monitor disease progression and therapeutic response, and to establish the prognosis [33,34].

Result of the survey: A total of 61.7% of the participants claimed to use the galactomannan antigen test to start early treatment in the event of a positive result or to confirm suspected IFI and decide the duration of treatment. Likewise, 22.8% claimed to use the test only to start early treatment, while 11.0% only considered its use for confirming the diagnosis of IFI due to filamentous fungus and deciding the duration of treatment. On the other hand despite the availability of the galactomannan test, 2.3% of the specialists preferred to use other IFI biomarkers. Lastly, 2.2% of the specialists reported that the galactomannan test was not available in their Departments.

2. Which of the following techniques are available at your center in routine practice for the diagnosis of invasive aspergillosis? (Multiple answers are allowed).

Answers provided by the coordinators: a) β -D-Glucan; b) Galactomannan; c) Polymerase chain reaction (PCR); d) Lateral flow device (LFD); e) All of them.

Comment: The new diagnostic tools, mainly GA, (1 → 3) β -D-glucan and PCR-based techniques, have shown their usefulness in the early detection of IFIs in high-risk hematological patients, but their precision may be conditioned by the administration of antifungal prophylaxis [28]. In fact, prophylaxis with extended-spectrum azoles may reduce the sensitivity of the GA test by up to 30% [5]. The measurement of serum or plasma (1 → 3) β -D-glucan levels offers high precision in discriminating between patients with and without IFI, particularly those infections caused by *Candida* spp. or *Aspergillus* spp. [35,36]. Accordingly, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommends the serum (1 → 3) β -D-glucan test for the diagnosis of invasive aspergillosis in hematooncological patients, though it emphasizes that the test is not specific for *Aspergillus* [33]. In this context, the study carried out by Lamoth et al. concluded that the GA and (1 → 3) β -D-glucan detection tests are complementary tools for the early diagnosis of invasive aspergillosis, and may play a role in monitoring treatment response in hemato-oncological patients. However, the authors underscore that none of these tests are appropriate for the detection of mucormycosis - the second most common cause of IFI in this population, with clinical manifestations that may be similar to those of aspergillosis [37]. The recording of two positive PCR-based test results affords 95% specificity and 64% sensitivity for the detection of IFI due to *Aspergillus* spp. [38]. Thus, standardized use of PCR in combination with GA may constitute an effective strategy for the early diagnosis and treatment of aspergillosis in the high risk population [39]. The detection of genetic markers associated with antifungal resistance further increments the benefits obtained [40,41]. In this regard, the IDSA and ESCMID guides recommend that the PCR test results should be evaluated together with those of other diagnostic tests, and within the clinical context of the patient [33,34]. Lateral flow technology (LFD) for *Aspergillus* is useful for the diagnosis of invasive aspergillosis in high-risk immunocompromised patients [42]. Combined with quantita-

tive PCR (qPCR), LFD shows 100% sensitivity and 87.5% specificity in diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in hemato-oncological patients [43].

Result of the survey: The responses provided by the professionals show the high availability (up to 95.6%) of the galactomannan test for the detection of IFI due to filamentous fungi in Spanish hospitals involved in the management of highrisk hemato-oncological patients. The availability rate is 41.6% in the case of the PCR test, versus 10.2% for the (1 → 3) β -D-glucan test, and only 0.7% for LFD testing. It should be mentioned that only four of the 137 consulted professionals (2.9%) had access in their centers to all four tests, i.e., galactomannan, PCR, (1 → 3) β -D-glucan and LFD.

Treatment

1. With regard to systemic antifungal therapy after extended-spectrum azole prophylaxis, which of the following options do you think is most reasonable?

Answers provided by the coordinators: a) Use such therapy according to a pre-emptive strategy; b) Use it according to an empirical strategy; c) Use it only in targeted therapy; d) The first two situations; e) Do not use such approach.

Comment: The consensus document generated under the auspices of SEQ recommends the administration of empirical antifungal treatment in the event of persistent fever, absence of clinical improvement and negative microbiological test results despite the administration of antibiotic therapy for more than three days (high-risk patients) or more than 5-7 days (intermediate-risk patients), and in all situations of significant clinical deterioration, regardless of the duration of fever. In turn, pre-emptive treatment should be provided in the case of positive GA test results or thoracic or paranasal sinus computed axial tomography (CAT) findings. Lastly, targeted therapy should be administered in the presence of an infectious focus and proven or probable IFI [3]. Pre-emptive therapy seeks to reduce the number of patients receiving empirical treatment and consequently avoid unnecessary exposure to antifungals, with a lowering of the healthcare costs [2]. However, the relatively low sensitivity of GA testing under certain circumstances, as in extended-spectrum azole prophylaxis [44], and sometimes the low specificity of the radiological techniques [3,45], make it necessary to start empirical treatment [46]. Therefore, and despite the risk of overtreatment, empirical therapy remains an appropriate antifungal strategy for high-risk patients receiving broad-spectrum antifungal prophylaxis [3,5,12,33,47]. As concluded by Ko et al., empirical therapy remains a reasonable and pragmatic approach to the threat posed by IFIs, especially in high-risk patients with moderate to severe disease or severely impaired immune function [48].

Result of the survey: Most of the consulted specialists (52.2%) considered that in the case of high-risk hematooncological patients who have received extended-spectrum azole prophylaxis, systemic antifungal treatment should be used

based on a pre-emptive and empirical strategy. In turn, 16.9% considered that antifungal treatment after prophylaxis should only be administered in the context of an empirical strategy, while 13.2% considered it indicated only as part of a pre-emptive management strategy. In contrast, while 14.0% of the participants stated that treatment should only be used based on a guided strategy, 5 of them (3.7%) did not consider systemic antifungal therapy to be indicated if the patient has received prophylaxis with an extended-spectrum azole.

2. In a patient with prolonged neutropenia after induction chemotherapy for AML, receiving posaconazole prophylaxis and presenting with fever, lung infiltration and positive serum galactomannan, which option do you think is most reasonable?

Answers provided by the coordinators: a) Do not make therapeutic changes, since it is probably a false positive result; b) Start treatment with an echinocandin; c) Given the possibility of poor absorption of posaconazole, switch to intravenous voriconazole; d) Start treatment with liposomal amphotericin; e) Given the possibility of poor absorption of oral posaconazole, switch to intravenous posaconazole.

Comment: The standardized use of prophylaxis in hemato-oncological patients has favored the emergence of resistant fungal pathogens such as *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. and filamentous fungi including resistant species of *Aspergillus* [12,49]. Some authors suggest that continuing azole prophylaxis may be an option in the management of breakthrough filamentous fungal infection [50]. However, several studies have shown that the identified fungal pathogens exhibited resistance to the azoles previously administered on a prophylactic basis [12,23,51]. On the other hand, the possible presence of false positive results with the GA test reported in different situations should be considered in the case of treatment with specific antibiotics (usually piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanic acid), neonatal colonization with *Bifidobacterium*, and invasive fungal infections other than aspergillosis – including but not limited to penicilliosis, fusariosis, histoplasmosis and blastomycosis [52]. The efficacy of posaconazole prophylaxis in hemato-oncological patients at high risk of suffering IFIs may be limited by the variable absorption of posaconazole. It must be taken into account that many of these patients are being treated with proton pump inhibitors, which have been shown to cause inadequate absorption of this antifungal agent [24]. In this regard, various clinical practice guides and expert consensus documents and opinions [3,33,34], as well as the evidence found in the literature [12,45,53] support the switch in antifungal class. The consensus in this situation is to recommend liposomal amphotericin B, due to the high probability of breakthrough IFI secondary to prior antifungal failure [3].

Result of the survey: The vast majority of the healthcare professionals (83.3%) considered that therapy with liposomal amphotericin B should be started in AML patients receiving prophylaxis with oral posaconazole and who present with fe-

ver, pulmonary infiltration, and positive serum galactomannan. On the other hand, based on the possibility of poor absorption of the oral posaconazole formulation, 14.4% and 0.8% of the specialists respectively contemplated a switch to intravenous voriconazole or posaconazole in this situation. Lastly, while 1.5% of the participants claimed not to make any treatment modification and maintain prophylaxis with oral posaconazole, given the possibility of a false-positive result, none of the specialists would choose to start treatment with an echinocandin in this situation.

3. In patients with highrisk febrile neutropenia under prophylaxis with oral extended-spectrum azoles and failing to respond to 5 days of broad-spectrum antibiotics, what would you recommend?

Answers provided by the coordinators: a) Empirical antifungal treatment; b) Repeat culture and modify the broad-spectrum antibiotic treatment; c) Assess galactomannan and high-resolution pulmonary CAT; d) Wait a few days more, since antibiotics may take time to produce an effect; e) Switch azole.

Comment: As soon as breakthrough IFI is suspected, it should be evaluated whether the origin is related to failed prior antifungal therapy, the patient immune status, and/or the presence of a resistant fungus [21]. The sensitivity of filamentous fungus culture is usually poor, and is even lower in hemato-oncological patients due to the prior antifungal therapy provided [54]. Galactomannan antigen testing is a useful tool for the early diagnosis of IFI due to *Aspergillus* spp. in neutropenic patients, but its use for screening purposes in patients receiving prophylaxis is not advised [1,30]. On the other hand, systematic thoracic and paranasal sinus CAT evaluation in the presence of febrile neutropenia has improved the early diagnosis of pulmonary fungal infection and therefore the start of early treatment [55]. Accordingly, the SEQ recommends GA and/or thoracic and paranasal sinus CAT evaluation, with the administration of pre-emptive therapy if the findings prove positive [3]. In case of a negative GA test and extended-spectrum azole prophylaxis, there is a lesser risk of IFI due to *Aspergillus* spp. but not to other filamentous fungi, especially Mucorales [3]. In this context, the SEQ recommends the administration of empirical treatment in the event of persistent fever, absence of clinical improvement and negative microbiological test results despite the administration of antibiotic therapy for more than three days (high-risk patients) or more than 5-7 days (intermediate-risk patients), as well as in all situations where significant clinical deterioration of the patient is observed regardless of the duration of fever [3]. The IDSA and ESCMID clinical practice guides, as well as the SEQ consensus, recommend replacing prophylaxis in the form of broad-spectrum azoles with another class of antifungals in the case of suspected breakthrough IFI [3,33,34].

Result of the survey: In the case of high-risk hemato-oncological patients with febrile neutropenia receiving oral extended-spectrum azole prophylaxis and in whom no response is observed after 5 days of treatment with broad-spectrum

antibiotics, most of the consulted professionals (57.9%) considered it necessary to wait for the results of the GA test and/or the high-resolution thoracic CT report before making any therapeutic decision. On the other hand, 35.8% of the specialists would start empirical antifungal treatment; 3.2% would postpone any decision for a few days pending response to antibiotic treatment; 2.4% would repeat cultures and modify broadspectrum antibiotic therapy; and the remaining 0.7% would switch azole.

4. In patients with high-risk febrile neutropenia under prophylaxis with oral extended-spectrum azoles and failing to respond to 5 days of broad-spectrum antibiotics, if an empirical antifungal is decided, which drug would you choose?

Answers provided by the coordinators: a) Intravenous voriconazole; b) intravenous posaconazole; c) Caspofungin; d) Anidulafungin; e) Liposomal amphotericin B.

Comment: Empirical therapy in hemato-oncological patients should be started as soon as possible and should offer broad-spectrum antifungal activity [3,5,12,45]. The SEQ consensus document states that while posaconazole is effective against some Mucorales, effective plasma concentrations are often not reached, and that voriconazole exerts no activity against Mucorales. For this reason, liposomal amphotericin B is recommended because of its broad spectrum of antifungal activity, covering *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp., and *Mucor* spp. [3]. Caspofungin has been used for the empirical treatment of invasive fungal infections, with a good safety profile [56,57]. The efficacy of posaconazole prophylaxis in hemato-oncological patients at high risk of suffering IFIs may be limited by the variable absorption of posaconazole. It must be taken into account that many of these patients are being treated with proton pump inhibitors, which have been shown to cause inadequate absorption of this antifungal agent [24].

Result of the survey: The vast majority of the specialists (77.6%) considered that if empirical antifungal treatment is decided in high-risk hemato-oncological patients with febrile neutropenia receiving oral extended-spectrum azole prophylaxis and in whom no response is seen after 5 days of broad-spectrum antibiotic therapy, the drug of choice should be liposomal amphotericin B. The antifungal agent chosen in this situation would be caspofungin according to 10.5% of the consulted specialists; intravenous voriconazole according to 7.5%; anidulafungin according to 2.2%; and intravenous posaconazole according to the remaining 2.2%.

CONCLUSIONS

To the best of our knowledge, this study constitutes the first national survey on the management of IFIs due to filamentous fungi in Spain. The survey offers a good view of the problem posed by IFIs among physicians involved in the care of high-risk hemato-oncological patients. Based on the results

obtained, we can conclude the following: 1) A total of 75.3% of the participants estimate the incidence of breakthrough IFI due to filamentous fungus in their Departments as being 1–10%. 2) A total of 83.3% of the participants decide a change in antifungal class after failure of prophylaxis, in concordance with the recommendations of the national consensus documents.

ACKNOWLEDGEMENTS

Gilead Sciences provided financial support for data acquisition, statistical analyses and medical writing, with no influence in the content.

CONFLICTS OF INTEREST

CV has been a consultant to and received lecture fees from Astellas Pharma, Gilead Sciences SL, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer

JF has been a consultant to and received lecture fees from Astellas Pharma, Gilead Sciences SL, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer.

REFERENCES

1. Cordonnier C, Botterel F, Ben Amor R, Pautas C, Maury S, Kuentz M, et al. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15(1): 81-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02122.x.
2. Vallejo JC, Ruiz I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. Enferm Infect Microbiol Clin 2012; 30: 572-9. doi: 10.1016/j.eimc.2012.08.003.
3. Barberán J, Mensa J, Llamas JC, Ramos IJ, Ruiz JC, Marín JR, et al; Spanish Society of Chemotherapy. Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. Rev Esp Quimioter 2011; 24(4): 263-70.
4. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al; HEMA e-Chart Group. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. Haematologica 2011; 96(9): 1366-70. doi: 10.3324/haematol.2011.042598.
5. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years? Rev Esp Quimioter 2013; 26(4): 378-86.
6. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro, C, Fernández-Ruiz M, Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-EIMC/REIPI. Enferm Infect Microbiol Clin. 2018 Jun 27. doi: 10.1016/j.eimc.2018.03.018
7. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-Resistant Aspergillosis:

- Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis* 2017; 216(suppl_3): S436-S444. doi: 10.1093/infdis/jix210.
8. Moosa MY, Alangaden GJ, Manavathu E, Chandrasekar PH. Resistance to amphotericin B does not emerge during treatment for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(1): 209-13.
 9. Fernández-García R, de Pablo E, Ballesteros MP, Serrano DR. Unmet clinical needs in the treatment of systemic fungal infections: The role of amphotericin B and drug targeting. *Int J Pharm* 2017; 525(1): 139-148. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.013.
 10. Fuhren J, Voskuil WS, Boel CH, Haas PJ, Hagen F, Meis JF. High prevalence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(10): 2894-8. doi: 10.1093/jac/dkv177.
 11. Howard SJ. Multi-resistant aspergillosis due to cryptic species. *Mycopathologia* 2014; 178(5-6): 435-9. doi: 10.1007/s11046-014-9774-0.
 12. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; 64(11): 1619-1621. doi: 10.1093/cid/cix130.
 13. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al; FILPOP Study Group. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7): 3380-7. doi: 10.1128/AAC.00383-13.
 14. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3138-41. doi: 10.1128/JCM.01070-09.
 15. Mellado E, Garcia-Effron G, Alcázar-Fuoli L, Melchers WJ, Verweij PE, Cuenca-Estrella M, et al. A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of cyp51A alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 1897-904.
 16. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarraq A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with Treatment Failure. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(7): 1068-1076. doi: 10.3201/eid1507.090043.
 17. Mellado E, De La Camara R, Buendía B, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Breakthrough pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection with multiple triazole resistance in a Spanish patient with chronic myeloid leukemia. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30(1): 64-8. doi: 10.1016/j.riam.2012.09.002.
 18. Resendiz Sharpe A, Lagrou K, Meis JF, Chowdhary A, Lockhart SR, Verweij PE; ISHAM/ECMM Aspergillus Resistance Surveillance working group. Triazole resistance surveillance in *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol* 2018; 56(suppl_1): 83-92. doi: 10.1093/mmy/myx144.
 19. van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(6): 1041-4. doi: 10.3201/eid2106.140717.
 20. Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Rivero-Menéndez O, Ayats J, Castro C, García-Rodríguez J, et al; on behalf of members of the FILPOP2 Project from GEMICOMED (SEIMC) and REIPI. Molecular identification and susceptibility testing of molds isolated in a Prospective Surveillance of Triazole Resistance in Spain (FILPOP2 study). *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(9). pii: e00358-18. doi: 10.1128/AAC.00358-18.
 21. Alarcón-Manoja E, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, García-Vidal C. Comments on practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis made by the IDSA in 2016. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30 Suppl 1: 26-29.
 22. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91(8): 1068-75.
 23. Tsitsikas DA, Morin A, Araf S, Murtagh B, Johnson G, Vinnicombe S, et al. Impact of the revised (2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2012; 50(5): 538-42. doi: 10.3109/13693786.2011.630040.
 24. Aubreger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(9): 2268-73. doi: 10.1093/jac/dks189.
 25. Pang KA, Godet C, Fekkar A, Scholler J, Nivoix Y, Letscher-Bru V, et al. Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin. *J Infect* 2012; 64(4): 424-9. doi: 10.1016/j.jinf.2011.12.015.
 26. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis* 2018; 67(10): 1621-1630. doi: 10.1093/cid/ciy473.
 27. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al; SEIFEM Group (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne). Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015; 100(2): 284-92. doi: 10.3324/haematol.2014.113399.
 28. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al; SEIFEM Group (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne). Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 2017; 31(2): 17-29. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.002.
 29. Vázquez L, Salavert M, Gayoso J, Lizasoain M, Ruiz Camps I, Di Benedetto N; Study Group of Risk Factors for IFI using the Delphi Method. Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(2): 103-117.
 30. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic pa-

- tients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 15; 97(6): 1604-10.
31. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(6): 349-57.
 32. Maertens J, Verhaegen J, Demuync H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3223-8.
 33. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
 34. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikhan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
 35. Fontana C, Gaziano R, Favaro M, Casalino IA, Pistoia ES, Di Francesco P. (1-3)- β -D-Glucan vs Galactomannan Antigen in Diagnosing Invasive Fungal Infections (IFIs). *Open Microbiol J* 2012; 6: 70-73. doi: 10.2174/1874285801206010070.
 36. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52(7): 2328-33. doi: 10.1128/JCM.03567-13.
 37. Lamoth F. Galactomannan and 1,3- β -d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *J Fungi (Basel)* 2016; 2(3): 22. doi: 10.3390/jof2030022.
 38. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *J Clin Microbiol* 2014; 52(10): 3731-42. doi: 10.1128/JCM.01365-14.
 39. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based Aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60(3): 405-14. doi: 10.1093/cid/ciu833.
 40. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61(8): 1293-303. doi: 10.1093/cid/civ507.
 41. Barnes RA, White PL. PCR Technology for Detection of Invasive Aspergillosis. *J Fungi (Basel)* 2016; 2(3): 23. doi: 10.3390/jof2030023.
 42. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol* 2015; 64(7): 702-7. doi: 10.1099/jmm.0.000092.
 43. Johnson GL, Sarker SJ, Nannini F, Ferrini A, Taylor E, Lass-Flörl C, et al. Aspergillus-Specific Lateral-Flow Device and Real-Time PCR Testing of Bronchoalveolar Lavage Fluid: a Combination Biomarker Approach for Clinical Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2015; 53(7): 2103-8. doi: 10.1128/JCM.00110-15.
 44. Pagano L, Caira M, Cuenca-Estrella M. The management of febrile neutropenia in the posaconazole era: a new challenge? *Haematologica* 2012; 97(7): 963-5. doi: 10.3324/haematol.2012.062166.
 45. Liss B, Vehreschild JJ, Bangard C, Maintz D, Frank K, Grönke S, et al. Our 2015 approach to invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2015; 58(6): 375-82. doi: 10.1111/myc.12319.
 46. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Dellow E, Herbrecht R, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011; 54(5): e449-55. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01947.x.
 47. Pagano L, Verga L, Busca A, Martino B, Mitra ME, Fanci R, et al. Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010-C survey. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(11): 3142-7. doi: 10.1093/jac/dku227.
 48. Ko BS, Chen WT, Kung HC, Wu UI, Tang JL, Yao M, et al; Infectious Diseases Society of Taiwan; Hematology Society of Taiwan; Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation; Medical Foundation in Memory of Dr Deh-Lin Cheng; Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases Research and Education; CY Lee's Research Foundation for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017. pii: S1684-1182(17)30145-7. doi: 10.1016/j.jmii.2017.07.005.
 49. Geddes-McAlister J, Shapiro RS. New pathogens, new tricks: emerging, drug-resistant fungal pathogens and future prospects for antifungal therapeutics. *Ann N Y Acad Sci* 2018. doi: 10.1111/nyas.13739.
 50. Biehl LM, Vehreschild JJ, Liss B, Franke B, Markiefka B, Persigehl T, et al. A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9): 2634-41. doi: 10.1093/jac/dkw199.
 51. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5): 743-6.
 52. Vergidis P, Razonable RR, Wheat LJ, Estes L, Caliendo AM, Baden L, et al. Reduction in false-positive Aspergillus serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol* 2014; 52(6): 2199-201. doi: 10.1128/JCM.00285-14.
 53. Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fun-

- gal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(3): 217-30. doi: 10.1177/2040620713481796.
- 54. Tarrand JJ, Licherfeld M, Warraich I, Luna M, Han XY, May GS, et al. Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 2003 Jun; 119(6): 854-8.
 - 55. Burghi G, Lemiale V, Bagnulo H, Bódega E, Azoulay E. Aspergillosis pulmonar invasiva en el paciente hematológico en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura médica. *Med Intensiva* 2010; 34(7): 459-66. doi: 10.1016/j.medint.2009.11.010.
 - 56. Jarque I, Tormo M, Bello JL, Rovira M, Batlle M, Julià A, et al; Spanish Pethema Group. Caspofungin for the treatment of invasive fungal disease in hematological patients (ProCAS Study). *Med Mycol* 2013; 51(2): 150-4. doi: 10.3109/13693786.2012.693213.
 - 57. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmowsznska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-402.



Original

Ramón Morillo-Verdugo¹
Mª de las Aguas Robustillo-Cortés¹
Mercedes Manzano García¹
Carmen Victoria Almeida-González²

Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients

¹Pharmacy Department, Valme Hospital, Seville, Spain.

²Research Unit, Valme Hospital, Seville, Spain.

Article history

Received: 23 September 2018; Revision Requested: 15 October 2018; Revision Received: 21 October 2018; Accepted: 24 October 2018

ABSTRACT

Objectives. The aim of study was to evaluate the influence of pharmacist intervention based on "CMO model", to improve activation in HIV-patients.

Material and methods. Longitudinal, prospective, single-center study. Eligible patients were HIV-infected, taking antiretroviral treatment. The collected data included demographic characteristics, clinical and HIV-related and pharmacotherapeutic variables. The primary outcome was the variation of patient activation measured by Spanish adapted patient activation measure questionnaire. This questionnaire assesses people's knowledge, skills and confidence in managing their own health care. The assessment was performed at the beginning and 6 months after the program start, which consisted of individualized interventions planned in the stratification model, a motivational interview and a specific pharmacotherapeutic follow-up.

Results. A total of 140 patients were included. The most common regimens prescribed were based on non-nucleoside plus nucleoside reverse transcriptase inhibitor (44.0%) and more than half of the patients had chronic concomitant medication. The patients who achieved the highest activation level increased from 28.1% to 68.3% ($p<0.0005$). The relationship between this increase in patient activation and the stratification level that occurs in largest increases in patients with a low need level, where it was observed an improvement in the percentage of patients with high activation from 28.3% to 74.3% ($p<0.001$) after intervention. The percentage of patients with adequate adherence to concomitant treatment increased by 18.4% ($p = 0.035$). Baseline PAM values showed high activa-

tion for 28.6% (40 patients), intermediate for 43.6% (61) and low for 27.9% (39).

Conclusion. CMO model has an important role for patient activation, improving adherence and health outcomes for HIV+ patients.

Key-words: patient activation; HIV; pharmaceutical care; adherence

Influencia de un programa de intervención farmacéutica, basado en el modelo CMO, para la mejora de la activación de pacientes VIH+

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la influencia de un programa de intervenciones basadas en el nuevo modelo CMO para pacientes VIH+ en la mejora de su activación con su tratamiento.

Material y métodos. Estudio longitudinal, prospectivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes VIH adultos en tratamiento antirretroviral activo. Se recogieron variables demográficas, clínicas y relacionadas con el VIH y variables farmacoterapéuticas. La variable principal fue la variación del nivel de Activación de los pacientes medidos por el cuestionario "patient activation measure" (PAM). Este cuestionario valora el conocimiento, las habilidades y la confianza de los pacientes para ser responsable de su propio cuidado. El cuestionario se facilitó a los pacientes en la visita de inicio y a los 6 meses del inicio del programa que consistió en aplicar las intervenciones diseñadas en el modelo de estratificación junto con una entrevista motivacional y un seguimiento farmacoterapéutico específico fuera de las consultas habituales.

Resultados. Se incluyeron 140 pacientes. El 44% de los pacientes estaba en tratamiento con un régimen compuesto por 2ITIAN+ITINN y más del 50% presentaban medicación concomitante crónica. En relación a la variable principal, la evolución del número de pacientes que alcanzaron el nivel más alto de activación pasó de un 28,1% a un 68,3% ($p<0,0005$). El

Correspondence:
Maria de las Aguas Robustillo Cortés.
Pharmacy Department, Valme Hospital.
Av Bellavista s/n 41014, Seville, Spain.
Phone: +34955015467 - Fax: +34955015461
E-mail: aguasrobustillo@gmail.com

análisis de esta relación determinó que los mayores incrementos se producen en los pacientes con un nivel de necesidad de Atención Farmacéutica bajo, donde se observó un incremento del porcentaje de pacientes con activación alta de un 28,3% a un 74,3% ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes con buena adherencia al tratamiento antirretroviral se incrementó un 18,4% al tratamiento concomitante ($p=0,035$). Los valores de PAM basales recogidos incluyeron una alta activación para el 28,6% (40 pacientes), medio para el 43,6% (61) y bajo para el 27,9% (39).

Conclusión. El programa de intervenciones basado en el modelo CMO influye en la activación de los pacientes y puede mejorar la adherencia y otros resultados en salud en los pacientes VIH+.

Palabras clave: activación paciente; VIH; Atención farmacéutica; adherencia

INTRODUCTION

The field of viral pathologies has undergone a real revolution in recent years, especially in HIV. Since the appearance of highly active antiretroviral treatment (HAART) in 1996, the morbidity and mortality associated with the disease has been drastically reduced, and patients' life expectancy has approached to general population's one [1–3].

From Pharmaceutical Care perspective, we find ourselves dealing with a new reality in the outpatient pharmacy clinics with a sharp rise in the number of patients, a greater complexity in most of them and the incorporation of new expensive treatments in a crisis time. All this involves changes and restructuring in the working model of Hospital Pharmacy. A stratification system was necessary to optimise the use of resources and time. In this way, targeted interventions for each kind of patients were designed to have a beneficial impact on achieve the individual aims proposed by each patient [4].

Priority interventions include enhance patients' empowerment. In chronic diseases, such as HIV, self-management education has been shown to improve the treatment adherence, increase CD4 count, decrease viral load and reduce risk-taking behaviors [5–11].

The patient's central role in decision making and management of care is becoming increasingly recognized [12]. In this section, it is particularly important patient's activation.

A health active patient is those who are activated believe patients have important role to play in self-managing collaborating with providers, and maintaining their health. In addition, they know how to manage their condition and maintain functioning and prevent health declines. This involves having the skills and behavioral repertoire to manage these competently and achieve a high-quality care [13].

The term "patient activation" should not be confused with the term "patient engagement", which refers to interventions designed to increase activation and the resulting patient behaviors [14].

Currently, the Patient Activation Measure (PAM) in the only

validated instrument that comprehensively measures the degree to which patients are activated to manage their own health care [15]. The PAM, which was developed by Hibbard et al [13], contains Likert-response questions each soliciting some information on the patient's knowledge, skills, and beliefs to self-manage their own care, collaborate with their health care providers, and maintain health behaviors while preventing decline [16].

Patient activation has been studied in patients with other chronic illnesses, such as inflammatory bowel disease [14], diabetes [17], multiple sclerosis [18] or heart failure [19].

In general, evidence exists which shows a close relationship between the patient's activation and improvements in health results, improvements in patients experience with the health care system and cost reduction [12,15,20].

Research literature available in HIV-infected patients suggests that higher activation was associated with viral suppression, mediated by greater antiretroviral adherence [10].

In order to address a new approach to viral diseases care within an innovative care framework, a new model of Pharmaceutical Care called "CMO model" has been developed [21].

This system includes a risk-stratified model for pharmaceutical care in HIV-patients of Spanish Society of Hospital Pharmacy, motivational interviews and the use of new technologies. This new model facilitates the optimization of resources and the development of the most appropriate intervention strategies for each of the established levels, identifying those patients who can benefit more from certain interventions of Pharmaceutical Care [22,23]. In this way, pharmacotherapeutic follow-up can be carried out based on the patients' needs and their established pharmacotherapeutic objectives.

One of the main objectives to be achieved with this new approach is to increase the co-responsibility of patients with their own treatment through information and education about self-care. To do this, patients compromised and activated in relation to their health and their treatment are essential. Until now, there are not published studies that show how structured interventions can help increase the level of activation in the specific population of HIV + patients.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the influence of pharmacist intervention, based on "CMO model", to improve activation in HIV patients.

MATERIAL AND METHODS

The present work is a longitudinal, prospective, single-center study. Patients were eligible for inclusion if they were HIV-infected, were over 18 years of age, had been taking antiretroviral treatment (ART) for more than six months and had signed the informed consent. Patients who participated in clinical trials, not signed consent form or missed pharmaceutical follow-up program for any reason were excluded.

Patient recruitment was conducted in November 2015, in a monographic consultation of Pharmaceutical Care to viral diseases patients.

The collected data included demographic characteristics (age, gender, HIV risk factor and economic status), clinical and HIV related variables such as plasmatic viral load and CD4 absolute count (Baseline and at 6 months), type and number of comorbidities, HCV and/or HBV coinfection, and pharmacotherapeutic variables as prescribed ART, kind and number of concomitant drugs, polypharmacy (defined as taking more than 5 drugs a day) [24]. In addition, we determined ART and co-medication adherence and the complexity index of the treatment baseline and 6 months after the intervention.

Co-medication was considered if it was prescribed with a minimum duration of 60 days. Calculation of complexity index was performed through "Medication regimen complexity index" (MRCI) tool of Colorado University [25] available in <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

Patients were stratified by level of risk according to the model of selection and Pharmaceutical Care for HIV patients with or without HCV [22].

The primary outcome of interest is the variation of patient activation measured by PAM questionnaire, developed and validated for this purpose. This assessment was performed at the beginning of the study and later at 6 months.

The PAM is a 10-item survey tool adapted to Spanish and designed to assess a person's knowledge, skills and confidence in managing their own health care. This questionnaire contains 10 items and use a Likert scale with four response options: The options are strongly disagree (1), disagree (2), agree (3), strongly agree (4) and N/A (5).

A chart provided by the creators of the questionnaire convert this punctuation to the activation score with a score range from 0 to 100. Based on activation score cut points provides by the survey developers, patients are stratified into 1 of 3 stages of progressive activation. Level I (PAM score of <52.9) where patients are not prepared to play an active role in their own health or believe they play an important role but lack confidence and/or knowledge to take action; Level II (PAM score of 53.0 to 75.4) with patients who are beginning to take action, but may still lack confidence or support to achieve the desired changes; Level III (PAM score of ≥ 75.5) with individuals who have adopted many self-management behaviors, but may not be able to maintain actions over time or during times of stress. The full is included as supplementary material. Patient activation was measured at the start visit of the study to determine the degree of basal activation and 6 months after the start of the intervention. In patients with HCV coinfection in active treatment for both conditions, an intermediate measure was performed at week 4 of treatment for hepatitis.

Other study endpoints are the analysis of activation in HIV+ patients in a real clinical practice cohort and the implications of the intervention program on patients' viro-immunological status, their influence on the variation of pharmacotherapeutic complexity, and ART/ concomitant medication adherence.

Medication adherence was assessed using two different methods, electronic pharmacy refill records calculated based on the formula: [(pills dispensed/pills prescribed per day)/days between refills] $\times 100$ and specifics adherence scales SMAQ (antiretroviral treatment) and morisky-green (concomitant medication).

The ART medication was obtained from a pharmacy-dispensing program to outpatients (Dominion-Farmatools). The rest of treatment was collected from electronic health prescriptions program of Andalusian Public Health System. The remaining variables were obtained by consulting analytics, microbiology reports, and from review of the medical history of each patient.

To analyze the relationship between the stratification group and the activation of the patients, the classification of the patients was performed using the model designed and validated for HIV + patients [22].

The individualized interventions planned in the stratification model, detailed in supplemental material 2, were applied to all patients. Additionally, a motivational interview and a specific pharmacotherapeutic follow-up were carried out outside the usual consultations, with a web tool [26] and an own app.

The face-to-face interventions were conducted at the initial screening visit and at the intermediate follow-up visit, approximately 3 months after the study began. Non-presence interventions were carried out continuously throughout the study period.

The sample size was estimated based on previous studies in which the detected differences are estimated at 2 points on the PAM scale, with a 95% confidence level and a statistical power of 90%. Considering these facts, at least 65 patients were necessary. These calculations were made using the Bonett equations [27,28].

With regard to the statistical analysis, quantitative variables are expressed as mean and standard deviation or as median and percentile P25 and P75 in the case of a skewed distribution. Qualitative variables are expressed as percentages (%).

To assess the differences in the variables collected before and after the intervention, we ran the following statistical analysis: when data were consistent with a normal distribution, a t-test for related samples was used to compare two means of quantitative variables. Otherwise, a nonparametric Wilcoxon test was performed. The confidence interval established to determine the differences between mean or median was 95%. The McNemar's test was applied to analyze the changes in dichotomous variables. In order to establish the relationship between the different quantitative variables, we calculated the Pearson's correlation coefficient and the non-parametric Mann-Whitney U test for unrelated samples. Data analysis was carried out using the statistical package SPSS 22.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

The study received approval from Research Ethics Committee Sevilla-Sur

Table 1**Demographic and clinical characteristics of the initial study population and their variation at 6 months.**

Variable (n=140 patients)	Frequency	
	Basal	After 6 Months
Gender (male), n (%)	120 (85.4)	-
Age (years) (median + IQR)	47.8 (43.0-49.0)	-
HIV risk factor, n (%)		
IDU	60 (42.9)	-
Sexual	71 (50.7)	-
Unknown	9 (6.4)	-
Economic Status, n (%)		
No-contribution	34 (24.5)	-
Pensioner	36 (25.9)	-
Active population and unemployed with benefits	59 (42.4)	-
Population with wages greater than 18,000	8 (5.7)	-
Population with wages greater than 100.000	2 (1.4)	-
Undetectable Plasmatic Viral Load (<50 cop/mL), n(%)	108 (94.7)	117 (92.1)
CD4 (cel/ µL) (median + IQR)	636.0 (434.0-842.0)	681.0 (476.5-841.0)
CD4 Levels, n (%)		
<250 cel/µL	9 (6.8)	10 (8.8)
250-500 cel/µL	34 (25.6)	22 (19.5)
>500 cel/µL	90 (67.7)	81 (71.7)
Coinfection HCV, n (%)	53 (37.8)	-
Comorbidities, n (%)		
Liver Diseases	79 (56.4)	-
Lipid disorders	33 (23.6)	-
STD/HPV	30 (21.4)	-
Metabolic disorders	18 (12.8)	-
Anxiety / Depressive Syndrome	14 (10.0)	-
Gastrointestinal disorders	12 (8.6)	-
High blood pressure	12 (8.6)	-
Others	43 (30.7)	-

IQR: Interquartile range; IDU: intravenous drug user; HCV: Hepatitis C virus; STD: Sexual transmission diseases; HPV: human papillomavirus.

RESULTS

One hundred forty patients were included in the study. The 85.3% were men with a median age of 47.8 years (IQR: 43.0-49.0). Of all patients included in the study, 92.1% had at least one comorbidity, being the chronic liver disease the main condition with 56.4%. The remaining demographic and clinical characteristics of the patients and their respective variation at 6 months are shown in table 1.

At baseline, the most common regimens were those including a combination of a non-nucleoside and a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (44.0%) and more than half of the patients had chronic concomitant medication, with an average of 1.64 ± 2.17 drugs per person. The most prescribed pharmacotherapeutic group was anxiolytics with 14.1%, followed by lipid-lowering agents (12.8%). The remaining pharmacological groups are detailed in figure 1.

Regarding adherence, most patients were adherent to an-

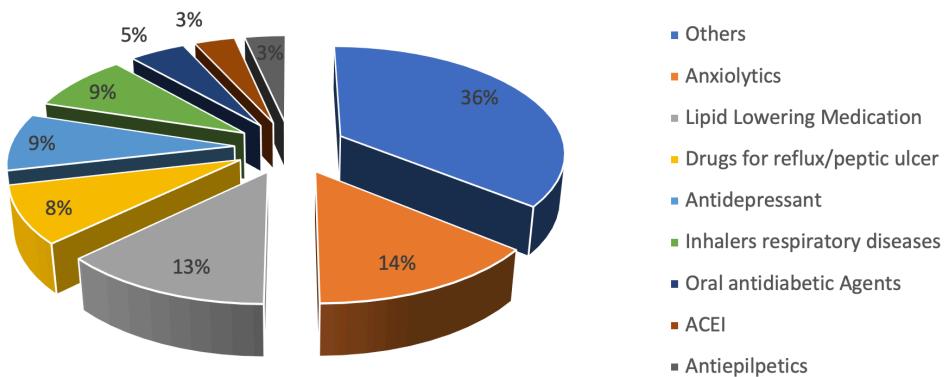


Figure 1 Description of the drugs prescribed as part of the concomitant treatment of study patients at baseline.

ACEI: Inhibitors of the angiotensin-converting enzyme.

Table 2 Pharmacotherapy variables of study patients.

Variables (n=140 patients)	Frequency		p
	Basal	6 Months	
Combination of antiretroviral drugs, n (%)			
2 NRTI+NNRTI	62 (44.3)	57 (40.7)	p>0.05
2 NRTI + PI/r	15 (10.7)	10 (7.1)	p>0.05
2 NRTI + INSTI	33 (23.6)	38 (27.1)	p>0.05
Other combinations	30 (21.4)	35 (25.0)	p>0.05
STR, n (%)	64 (45.7)	81 (57.9)	p<0.000
Concomitant treatment for Hepatitis C	6 (4.3)	11 (7.8)	p=0.630
Polypharmacy	43 (30.7)	49 (35.0)	p=0.109
Patients with concomitant medication	72 (51.4)	83 (59.3)	p=0.008
Number of concomitant drugs prescribed (Mean ± sd)	1.64 ± 2.17	2.02 ± 2.34	p<0.05
Complexity index global treatment (Median + IQR)	7 (3-12)	7 (4-12)	0.02
Complexity index global treatment categorized			
High (≥14 points)	26 (18.6)	27 (19.3)	P=0.5
Low (<14 points)	114 (81.4)	113 (80.7)	

2 NRTI+NNRTI: 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitors + 1 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; 2 NRTI + PI/r: 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitors + 1 boosted protease inhibitors; 2 NRTI + INSTI: 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitors + 1 integrase inhibitors; STR: Single-tablet regimen; sd: standard deviation. IQR: Interquartile range.

tiretroviral treatment (77.9%). However, of the patients with prescribed concomitant medication, only 35.29% had adequate adherence to these drugs.

Applying the selection and stratification model, seven patients (5.0%) were at priority level 1 (upper), 14 patients (10.0%) in the intermediate and the rest 119 (85.0%) in level 3 (basal).

The percentage of patients with concomitant medication grew by 11% (p= 0.008), increasing the average number of drugs prescribed per patient. Full pharmacotherapeutic characteristics and their evolution at 6 months are shown in table 2.

With regard to the primary endpoint, the number of patients who achieved the highest activation level increased from 28.1% to 68.3% yield statistical significance (p <0.001).

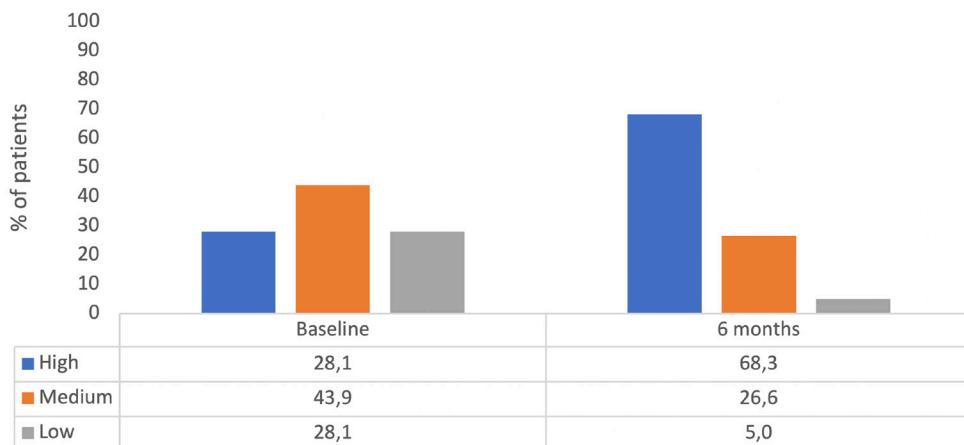


Figure 2 | Patient activation evolution during the study.

The analysis of the relationship between this increase in patient activation and the stratification level of need for pharmaceutical care of Spanish Society of Hospital Pharmacy determined that the largest increases occur in patients with a low need level (level 3), where it was observed an improve in the percentage of patients with high activation from 28.3% to 74.3% ($p < 0.001$) after the intervention. Figure 2 shows the complete outcomes.

Finally, analyzing the secondary objectives, baseline PAM values showed high activation for 28.6% (40 patients), intermediate for 43.6% (61) and low for 27.9% (39). Table 3 describes the scores of the different items of the adapted PAM scale.

All patients recognized the importance of their active involvement in their health and most trusted health workers fully in solving their health problems. In contrast, more than 17.2% of patients had serious doubts in identifying the effect of their prescribed drugs and 16.4% on the ability to maintain lifestyle changes in both normal and stressful situations.

The implementation of the interventions improved the number of CD4 lymphocytes, without reaching the statistical significance.

The percentage of patients with an adequate adherence to antiretroviral therapy increased by 5.9% (78.4 vs. 84.2) and 18.4% (34.9 vs. 52.4) to concomitant treatment, the latter difference being statistically significant ($p = 0.035$).

DISCUSSION

This study found that a personalized and tailored pharmaceutical care model interventions based on patient stratification, motivational interview and used of new technologies can improve patient activation. In addition, this pharmaceutical care model was independently associated with better results

in antiretroviral and non-antiretroviral medication adherence for HIV+ patients.

There are evidences from other cross-sectional studies that pharmaceutical care can support the improvement of patient health outcomes in HIV+, including adherence, but this is the first time that one specific model of pharmaceutical care enhance patient activation [29–31].

In our study, individualized and tailored interventions for every-single stratified population, including motivational interviews and the use of new technologies, improve patient activation, as measured through the PAM questionnaire.

This score can provide insight into possible strategies to improve patient activation at different stages on the pharmaceutical care process.

The use of the PAM tool as the basis for designing action plans and evaluating the progress of patients at the individual and collective level seems to be a viable and easy to incorporate approach. It is necessary to ensure that patients with follow-up plans based on the activation level obtain better health outcomes and require less resource than those that do not take this parameter into account.

However, we consider it essential to accompany this measure with the implementation of patient care stratification, since in this way it will be possible to identify the main care needs that the patient demands and design a pharmacotherapeutic follow-up and an individualized care plan.

The lack of experience in supporting patient motivation and engagement has been mentioned as a potential barrier for health organizations in their mission to improve care quality and decrease health care costs [32]. Carrying out motivational interviews during the patient's follow-up will allow patients to achieve their pharmacotherapeutic objectives. In this way, patients will be able to identify in a simpler way what are health behaviours that best suit them or, in case of

Table 3**Scores of the different items of the adapted PAM scale.**

	Score					
	Strongly disagree	Disagree	Agree	Strongly agree	NA	n
When all is said and done, I am the person who is responsible for managing my health condition(s).	0 (0%)	1 (0.7%)	76 (54.3%)	63 (45.0%)	0 (0%)	140 (100%)
Taking an active role in my own health care is the most important factor in determining my health and ability to function.	0 (0%)	0 (0%)	83 (59.3%)	57 (40.7%)	0 (0%)	140 (100%)
I know what each of my prescribed medications does.	3 (2.1%)	22 (15.7%)	75 (53.6%)	38 (27.1%)	2 (1.4%)	140 (100%)
I am confident that I can tell when I need to go to get medical care and when I can handle a health problem myself.	0 (0%)	8 (5.7%)	78 (55.7%)	54 (38.6%)	0 (0%)	140 (100%)
I am confident I can tell doctor concerns I have even when he or she does not ask.	0 (0%)	1 (0.7%)	84 (60.0%)	55 (39.3%)	0 (0%)	140 (100%)
I am confident that I can follow through on medical treatments I need to do at home.	0 (0%)	6 (4.3%)	76 (54.3%)	57 (40.7%)	1 (0.7%)	140 (100%)
I have been able to maintain the lifestyle changes for my health condition(s) that I have made.	0 (0%)	23 (16.4%)	71 (50.7%)	46 (32.9%)	0 (0%)	140 (100%)
I know how prevent further problems with my health condition(s)	0 (0%)	7 (5.0%)	94 (67.1%)	36 (25.7%)	5 (2.1%)	140 (100%)
I am confident that I can figure out solutions when new situations or problems arise with my health condition(s).	1 (0.7%)	14 (10.0%)	84 (60.0%)	38 (27.1%)	3 (2.1%)	140 (100%)
I am confident that I can maintain lifestyle changes, like diet and exercise, even during time of stress.	0 (0%)	23 (16.4%)	74 (52.9%)	42 (30.0%)	1 (0.7%)	140 (100%)

PAM = Patient Activation Measure; NA = Not applicable

difficulties or stress, to agree on an appropriate strategy over time to achieve it.

In general, it is believed that the use of new technologies in the health system offers patients better access to knowledge and a greater opportunity to become involved in their own care than in traditional face-to-face consultations.

To our knowledge, this is the first study assessing activation and empowerment of a pharmaceutical care model integrated for HIV patients. Although different approaches are being carried out in this area [11, 33], it is yet to define which is the ideal tool to be incorporated in a generalized way.

Hibbard et al developed the PAM questionnaire to efficiently assess patient knowledge, skills and confidence in managing their health [13, 16]. Our results indicate that the main points of improvement are in providing information about what the prescribed drugs do and the importance of maintaining healthy living habits. Usually, traditional models of pharmaceutical care have provided oral and written information

on this aspect. Currently, we consider that, adapted to each educational level, it is necessary to incorporate visual (through new technologies) and emotional information (sharing experiences with patients in similar situations) to approach a strategy of success in this kind of patients.

The levels of activation of the patients have varied in the different studies depending on the kind of population (33, 34) and state of health (35). In this work, there were too few participants, only 5%, who maintained a low level of activation.

The success of efforts to implement CMO model in these populations may require employing additional individual characteristics study and strategies to aid them to become more activated.

Marshall R et al [10] study suggested that interventions which enhance patient activation may improve HIV clinical outcomes, and provide some insight regarding who would most benefit from their interventions. Higher levels of patient activation were associated with CD4 count>200 cells/mL, HIV-

1 RNA viral suppression, and optimal antiretroviral adherence. However, they only included antiretroviral but no concomitant prescriptions. Our model improves not only adherence to antiretroviral treatment but in general to all prescription drugs. In this way, we were able to provide a key self-management skill for patients, that is essential not only to viral suppression but also to achieve other pharmacotherapeutic objectives, since HIV population is increasingly aging and has a greater number of comorbidities [34, 35]. Patients with high levels of activation have improved self-management skills, including better knowledge, confidence, and the ability to take medications as prescribed. Patient activation, as measured through the PAM, may represents a summary indicator that can potentially be used to predict adherence to all drug prescribed.

The present study had some limitations. The study population may not be representative of the general target population because patients from a single hospital were included in a limited period of time.

In addition, antiretroviral treatments have been changing annually, according to the guidelines and the new co-formulations available. In the last few years, strategies based on STR have increased, which may influence adherence. In our study, 45.7% of patients had STR regimen, a percentage lower than the current values.

On the other hand, the distribution of the percentage of patients included in each level of stratification was in line with what was expected and published for other patient cohorts analysed [22].

In addition, interventions were only drawn for a little period of time (6 months). However, this population is very similar to other cohorts in our country and although interventions supporting patient activation is not yet well developed, different studies have shown improvements in activation over similar periods of time [36].

Additionally, due to study design no other health care outcomes, such as hospital admission or mortality have been studied. Other studies have demonstrated the relationship between patient activation with health outcome measures for adult population with chronic conditions. More studies are needed to address the limitations of the current investigation and provide further insight into how to support patients best to be more effective participants in their care.

Specifically, for HIV-infected population further investigation research is needed to examine the association of PAM with prospective long-term follow-up studies. Moreover, it is necessary to examine the impact of incremental changes in PAM scores on subsequent changes in key outcomes, in a multicentric and randomized study. And finally, it would be very interesting to know how people are capable of continuing to maintain this significant change overtime.

In conclusion, the findings highlight the important role that CMO model has for patient activation and which may involve improving adherence and health outcomes for HIV+ patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank Ana Isabel Rosales Sanchez and Maria Gracia Hinojosa Hidalgo for their participation and support in this project.

FUNDING

PAM questionnaire has been used with the permission of the University of Oregon and with the support of Abbvie®. AbbVie® funded this research without interference in its contents.

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare

REFERENCES

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853–60. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352:1725–30. PMID: 9848347.
3. Lohse N, Obel N. Update of Survival for Persons With HIV Infection in Denmark. *Ann Intern Med.* 2016;165:749. doi:10.7326/L16-0091.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la SEFH. Depósito.:25474–2013.
5. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:446–53. PMID: 16010168.
6. Berg MB, Safran SA, Mimiaga MJ, Grasso C, Boswell S, Mayer KH. Nonadherence to medical appointments is associated with increased plasma HIV RNA and decreased CD4 cell counts in a community-based HIV primary care clinic. *AIDS Care.* 2005;17:902–7. doi:10.1080/09540120500101658.
7. Park WB, Choe PG, Kim S-H, Jo JH, Bang JH, Kim HB, et al. One-year adherence to clinic visits after highly active antiretroviral therapy: a predictor of clinical progress in HIV patients. *J Intern Med.* 2007;261:268–75. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01762.x.
8. Metsch LR, Pereyra M, Messinger S, Rio C del, Strathdee SA, Anderson-Mahoney P, et al. HIV Transmission Risk Behaviors among HIV-Infected Persons Who Are Successfully Linked to Care. *Clin Infect Dis.* 2008;47:577–84. doi:10.1086/590153.

9. Mugavero MJ, Davila JA, Nevin CR, Giordano TP. From access to engagement: measuring retention in outpatient HIV clinical care. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24:607–13. doi:10.1089/apc.2010.0086.
10. Marshall R, Beach MC, Saha S, Mori T, Loveless MO, Hibbard JH, et al. Patient Activation and Improved Outcomes in HIV-Infected Patients. *J Gen Intern Med*. 2013;28:668–74. doi:10.1007/s11606-012-2307-y.
11. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortes MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+. Revista multidisciplinar del Sida, 2015 (monográfico 2015); 1 (6): 40-52.
12. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32:207–14. doi:10.1377/hlthaff.2012.1061.
13. Hibbard JH, Mahoney ER, Stockard J, Tusler M. Development and testing of a short form of the patient activation measure. *Health Serv Res*. 2005;40:1918–30. doi:10.1111/j.1475-6773.2005.00438.x.
14. Shah SL, Siegel CA. Increasing Patient Activation Could Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2975–8. doi:10.1097/MIB.0000000000000575.
15. Kinney RL, Lemon SC, Person SD, Pagoto SL, Saczynski JS. The association between patient activation and medication adherence, hospitalization, and emergency room utilization in patients with chronic illnesses: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2015;98:545–52. doi:10.1016/j.pec.2015.02.005.
16. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the Patient Activation Measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res*. 2004;39:1005–26. doi:10.1111/j.1475-6773.2004.00269.x.
17. Lorig K, Ritter PL, Villa FJ, Armas J. Community-Based Peer-Led Diabetes Self-management. *Diabetes Educ*. 2009;35:641–51. doi:10.1177/0145721709335006.
18. Stepleman L, Rutter M-C, Hibbard J, Johns L, Wright D, Hughes M. Validation of the patient activation measure in a multiple sclerosis clinic sample and implications for care. *Disabil Rehabil*. 2010;32:1558–67. doi:10.3109/09638280903567885.
19. Shively MJ, Gardetto NJ, Kodiath MF, Kelly A, Smith TL, Steponowsky C, et al. Effect of Patient Activation on Self-Management in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28:20–34. doi:10.1097/JCN.0b013e318239f9f9.
20. Hendriks M, Rademakers J. Relationships between patient activation, disease-specific knowledge and health outcomes among people with diabetes; a survey study. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:393. doi:10.1186/1472-6963-14-393.
21. Calleja-Hernández MÁ, Morillo-Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona; 2016. Menarini. ISBN: 978-84-608-6548-3
22. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp*. 2017;1;41(3):346-356.doi: 10.7399/fh.2017.41.3.10655.
23. Morillo Verdugo R, Villarreal Arevalo AL, Alvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortes MA. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp*. 2016;40:544–68. doi:10.7399/fh.2016.40.6.10567.
24. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2015; Noviembre. Available at: <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf> (Accessed 20 Feb 2017)
25. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair K V, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35:385–398.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2013.02.019.
26. Inicio - Consulta de Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Viricas del Hospital de Valme. <https://www.farmaciamedicalvalmepcv.com/>. Accessed 26 Feb 2017.
27. Bonett DG, Wright TA. Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations. *Psychometrika*. 2000;65:23–8. doi:10.1007/BF02294183.
28. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med*. 2002;21:1331–5. doi:10.1002/sim.1108.
29. Glasgow RE, Wagner EH, Schaefer J, Mahoney LD, Reid RJ, Greene SM. Glasgow RE, Wagner EH, Schaefer J, Mahoney LD, Reid RJ, Greene SM. Development and validation of the Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC). *Med Care*. 2005;43(5):436–44. PubMed PMID: 15838407.
30. Parchman ML, Zeber JE, Palmer RF. Participatory decision making, patient activation, medication adherence, and intermediate clinical outcomes in type 2 diabetes: a STARNet study. *Ann Fam Med*. 2010;8:410–7. doi:10.1370/afm.1161.
31. Greene J, Hibbard JH. Why does patient activation matter? An examination of the relationships between patient activation and health-related outcomes. *J Gen Intern Med*. 2012;27:520–6. doi:10.1007/s11606-011-1931-2.
32. Deen D, Lu WH, Weintraub MR, Maranda MJ, Elshafey S, Gold MR. The impact of different modalities for activating patients in a community health center setting. *Patient Educ Couns*. 2012;89:178–83. doi:10.1016/j.pec.2012.04.012.
33. Crouch P-CB, Rose CD, Johnson M, Janson SL. A pilot study to evaluate the magnitude of association of the use of electronic personal health records with patient activation and empowerment in HIV-infected veterans. *PeerJ*. 2015;3:e852. doi:10.7717/peerj.852.
34. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–63. doi:10.2147/CIA.S37738.
35. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15:413–23. doi:10.3851/IMP1540.

36. Harvey L, Fowles JB, Xi M, Terry P. When activation changes, what else changes? the relationship between change in patient activation measure (PAM) and employees' health status and health behaviors. *Patient Educ Couns*. 2012;88:338–43. doi:10.1016/j.pec.2012.02.005.



Original

Emilio Bouza¹
Javier Cobo²
Benito Almirante³
y el Grupo de trabajo
CLODIEXPAN

Recomendaciones de un panel de expertos sobre la utilidad de fidaxomicina para el tratamiento de las infecciones causadas por *Clostridium difficile*

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYCIS). Madrid

³Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Article history

Received: 12 November 2018; Revision Requested: 13 November 2018; Revision Received: 14 November 2018;

Accepted: 14 November 2018

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Clostridium difficile* presentan una elevada tasa de recurrencias, lo que puede complicar el pronóstico de los pacientes afectados. Por ello, es relevante establecer una detección precoz y una estrategia terapéutica adecuada. El objetivo de este documento fue conocer la opinión de un grupo de expertos sobre cuáles son los factores predictores de mala evolución, así como el uso de fidaxomicina en distintos grupos de pacientes de alto riesgo.

Métodos. Un comité científico formado por tres expertos en enfermedades infecciosas revisó la bibliografía más reciente sobre el manejo de las infecciones causadas por *C. difficile* y el uso de fidaxomicina, elaborando un cuestionario de 23 aseveraciones para ser consensuadas, en una sola ronda mediante un método Delphi modificado, por 15 especialistas en este tipo de infecciones.

Resultados. El consenso alcanzado por los panelistas fue del 91,3% en términos de acuerdo. Entre los acuerdos más importantes destacan: la recurrencia es un criterio de riesgo en sí mismo; fidaxomicina es eficaz y segura para el tratamiento de infecciones causadas por *C. difficile* en pacientes críticos, inmunodeprimidos o con insuficiencia renal crónica; en pacientes con factores de riesgo de recurrencia bien contrastados se recomienda usar fidaxomicina desde un primer episodio de infección para asegurar su máxima eficacia.

Conclusiones. Los expertos consultados mostraron un alto grado de acuerdo sobre la selección de pacientes con peor pronóstico, así como en el uso de fidaxomicina en determinados grupos de pacientes de alto riesgo, bien en primera línea o en situaciones de recurrencia.

Palabras clave: Pacientes críticos; antimicrobianos; infecciones; recurrencia

Correspondencia:
Benito Almirante
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129 - 08035 Barcelona
Teléfono: +34 93 274 60 90
E-mail: balmiran@hebron.net

Recommendations from a panel of experts on the usefulness of fidaxomicin for the treatment of infections caused by *Clostridium difficile*

ABSTRACT

Introduction. *Clostridium difficile* infections have a high recurrence rate, which can complicate the prognosis of affected patients. It is therefore important to establish an early detection and an appropriate therapeutic strategy. The objective of this manuscript was to gather the opinion of an expert group about the predictive factors of poor progression, as well as when to use fidaxomicin in different groups of high-risk patients.

Methods. A scientific committee of three experts in infectious diseases reviewed the most recent literature on the management of *C. difficile* infections, and the use of fidaxomicin. They developed a questionnaire of 23 items for consensus by 15 specialists in this type of infection using a modified Delphi method.

Results. The consensus reached by the panelists was 91.3% in terms of agreement. The most important agreements were: recurrence is a risk criterion *per se*; fidaxomicin is effective and safe for the treatment of infections caused by *C. difficile* in critical patients, immunosuppressed patients, or patients with chronic renal failure; fidaxomicin is recommended from the first episode of infection to ensure maximum efficacy in patients with well-contrasted recurrence risk factors.

Conclusions. The experts consulted showed a high degree of agreement on topics related to the selection of patients with poorer prognosis, as well as on the use of fidaxomicin in groups of high-risk patients, either in the first line or in situations of recurrence.

Keywords: Critical patients; antimicrobials; infections; recurrence

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa nosocomial y una de las principales infecciones que ocurren en las instalaciones sanitarias [1-4]. Su incidencia se ha incrementado considerablemente en los últimos años, así como la mortalidad asociada a ella [5-7]. En 2011, en Estados Unidos se notificaron 453.000 casos de ICD y aproximadamente 29.000 fallecimientos relacionados con ella [3]. En Europa, la epidemiología de esta infección es difícil de estimar debido a las diferencias en los sistemas sanitarios de cada país, aunque por extrapolación de datos del Reino Unido, se han estimado 172.000 casos anuales de ICD [8]. Recientemente se ha publicado un estudio en España en el que se constató que la tasa de hospitalizaciones debidas a esta infección aumentó desde 3,9 (en 2001) hasta 12,97 (en 2015) casos por cada 100.000 habitantes [9]. También se evidenció que la incidencia de casos graves de ICD y el coste por paciente ascendió de 6,36% y 3.750,11€ en 2001, a 11,19% y 4.340,91€ en 2015, respectivamente [9].

Sin embargo, es muy probable que la carga de esta enfermedad en los sistemas sanitarios esté infraestimada, pues la mayoría de los estudios en la literatura están basados en ICD diagnosticadas y tratadas en los hospitales, sin tener en cuenta los casos de pacientes sometidos a cuidados a largo plazo y en la comunidad [10]. Además, muchos de los diagnósticos se realizan mediante inmunoensayos enzimáticos sobre heces como único método [11].

Como ocurre en otras muchas enfermedades infecciosas, la ICD deviene en formas de presentación que abarcan desde la colonización asintomática a la sepsis y shock fulminantes [12,13]. La prevalencia de la colonización asintomática en adultos sanos oscila entre el 0-17,5% [1]. Sin embargo, cuando los pacientes tienen contacto con el sistema sanitario (p. ej. hospitalizaciones o centros de cuidados a largo plazo), esta prevalencia puede incrementarse hasta cerca del 51% [1]. La disminución de ácido en el estómago, el desequilibrio de la microbiota intestinal y la alteración en la producción de ácidos biliares e inmunoglobulina A (IgA) puede contribuir al paso de una de una colonización asintomática a una infección [1]. Por ejemplo, el uso de antibióticos puede alterar la composición de la microbiota intestinal favoreciendo la ICD, especialmente con las nuevas quinolonas utilizadas en humanos y animales [1]. Un estudio muy reciente puso de manifiesto que el uso de trehalosa como edulcorante ha podido ayudar a incrementar la virulencia de algunas de sus cepas [14]. Otros factores que incrementan el riesgo de ICD son una edad avanzada, el uso de fármacos que inhiben la secreción ácida en el estómago, el uso de quimioterapia durante el tratamiento del cáncer, la inmunosupresión y el trasplante o la diálisis, entre otros [1,15-18]. Se ha estimado que el 12% de los pacientes con ICD progresan a una situación grave [19,20].

Las principales opciones terapéuticas para la ICD incluyen el uso de antibióticos activos frente a *C. difficile*, la inmunoterapia y el trasplante de microbiota fecal [21]. Solo en casos muy leves puede esperarse la resolución espontánea suspen-

diendo el empleo de los antibióticos sistémicos. Durante décadas, esta infección ha sido tratada con metronidazol o vancomicina [21]. Aunque estos fármacos han mostrado ser eficaces para conseguir la curación del episodio infeccioso, también se ha observado una recurrencia de aproximadamente un 20-25%, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad relacionada [10,22,23]. Posteriormente se comercializó fidaxomicina con tasas de curación de los episodios infecciosos en los ensayos clínicos similares a las obtenidas con vancomicina (87,7-88,2% para fidaxomicina y de 85,8-86,8% para vancomicina). Sin embargo, las tasas de recurrencias de ICD fueron significativamente menores en los pacientes tratados con fidaxomicina (15,4% para fidaxomicina y 25,3% para vancomicina, $p=0,005$) [24,25].

De no ser por su mayor coste económico, no habría razones para no emplear fidaxomicina como tratamiento de elección para el primer episodio de ICD. Este mayor coste ha llevado a restringir de forma muy variable su utilización en los diferentes países e instituciones dentro de cada país. Las guías clínicas no resuelven la cuestión y surge, por tanto, el interés de conocer la opinión de expertos sobre su papel en el manejo de la enfermedad.

El objetivo de este consenso es conocer la opinión de un grupo de expertos en ICD sobre cuáles son los factores predictores de mala evolución, así como el uso de fidaxomicina en pacientes críticos, inmunodeprimidos, con enfermedad subyacente grave o con un alto riesgo de recurrencia.

MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio fue diseñado empleando un método Delphi modificado, una técnica utilizada en el entorno de diversos ámbitos sanitarios para alcanzar un consenso sobre determinadas cuestiones clínicas [26,27]. En esencia, este método consiste en un proceso iterativo que permite explorar y unificar las opiniones de un grupo de expertos sobre una aseveración clínica previamente definida para la que no se dispone de suficiente evidencia o su conocimiento es incompleto o incierto. También permite explorar y unificar las opiniones de un grupo de expertos sobre un tema sin las dificultades e inconvenientes inherentes a los métodos de consenso con discusión presencial, como los desplazamientos o los sesgos de influencia o interacción no confidencial.

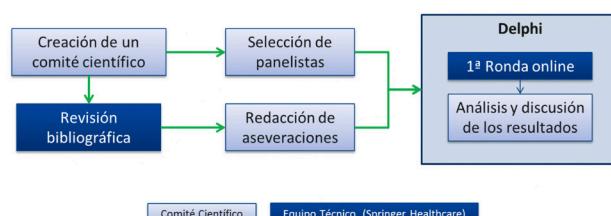


Figura 1 Diseño del estudio.

El estudio fue llevado a cabo en varias fases (figura 1): a) planteamiento del proyecto y creación de un comité científico de expertos en enfermedades infecciosas; b) revisión de la bibliografía más reciente sobre el manejo de ICD, centrándose especialmente en el uso de fidaxomicina, y en la proposición de aseveraciones a discutir mediante una reunión *online*; c) creación de un cuestionario con las aseveraciones consideradas más relevantes y consensuadas por el comité científico; d) selección de un panel de expertos en ICD cuya tarea fue la de responder el cuestionario; e) presentación *online* en la que se explicó el motivo por el que se seleccionaron y consensuaron las aseveraciones propuestas en el cuestionario; f) una sola ronda para conocer la opinión de los panelistas mediante una encuesta *online*; y g) recopilación, análisis y discusión de los resultados para elaborar unas conclusiones mediante una reunión *online*.

Participantes. En el estudio participaron tres tipos de profesionales: un comité científico, un equipo técnico y un panel de expertos. El comité científico constó de 3 expertos en ICD, cuya función fue revisar la bibliografía y elaborar un cuestionario con aseveraciones relativas al tratamiento de ICD y al papel de fidaxomicina en estas infecciones. El equipo técnico, que dirigió y supervisó todo el proceso, fue el responsable de la implementación instrumental del método (búsqueda de la bibliografía, distribución del cuestionario a los panelistas, análisis de las respuestas e interpretación estadística del consenso). Finalmente, el comité científico eligió el panel de expertos formado por un total de 15 profesionales sanitarios expertos en ICD con reconocida experiencia clínica y que cumplían los siguientes criterios: 1) experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades infecciosas; 2) trabajar en un hospital de más de 500 camas, con acceso al uso de fidaxomicina y una casuística de ICD de al menos 50 pacientes al año; y 3) haber tratado o participado en la decisión terapéutica con fidaxomicina en al menos 5 pacientes al año. Además, se procuró disponer de una adecuada distribución territorial entre todas las Comunidades Autónomas de España.

Cuestionario. Después de una búsqueda sistemática de la literatura y del análisis de la bibliografía, el comité científico elaboró un total de 23 aseveraciones agrupadas en los siguientes temas: 1) factores predictores de mala evolución de una ICD (7 aseveraciones); 2) uso de fidaxomicina en pacientes críticos, inmunodeprimidos y con enfermedad subyacente grave (9 aseveraciones); y 3) uso de fidaxomicina en pacientes con alto riesgo de recurrencia (7 aseveraciones).

Para la valoración del cuestionario se propuso una única escala ordinal tipo Likert de 9 puntos, según el modelo desarrollado por la UCLA-RAND Corporation para la valoración comparativa y priorización entre distintas opciones sanitarias (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo) [28]. Esta escala fue estructurada en tres grupos según el nivel de acuerdo-desacuerdo de la aseveración: de 1 a 3, interpretado como rechazo o desacuerdo; de 4 a 6, interpretado como sin

acuerdo o sin desacuerdo; y de 7 a 9, interpretado como expresión de acuerdo o apoyo.

Fases del proceso. Mediante una reunión no presencial del comité científico se consensuaron aquellas aseveraciones más relevantes respecto a las ICD y su tratamiento con fidaxomicina. Posteriormente, mediante una única ronda llevada a cabo en febrero de 2018, el panel de expertos respondió al cuestionario elaborado por el comité científico a través de un sistema electrónico. El equipo técnico evaluó las respuestas y las presentó en gráficos de barras para facilitar los comentarios y las aclaraciones de cada participante. El estudio finalizó en marzo de 2018 con una nueva reunión no presencial en la que el comité científico debatió e interpretó los resultados.

Análisis e interpretación de los resultados. Para analizar la opinión grupal y el tipo de consenso alcanzado sobre cada cuestión planteada, se empleó la mediana y el intervalo intercuartílico de las puntuaciones obtenidas para cada aseveración. Se consideró que hubo consenso en cualquiera de ellas si menos de un 33,33% de los panelistas votaron en contra de la respuesta mayoritaria y si la dispersión de las votaciones fue inferior a un índice intercuartílico de 4. De esta forma, se consideró que hubo acuerdo si la mediana fue ≥ 7 , desacuerdo si la mediana fue ≤ 3 y dudoso en aquellas aseveraciones con una mediana entre 3 y 7. Por el contrario, se consideró que no hubo consenso cuando un 33,33% o más de los panelistas votaron en contra de la respuesta mayoritaria y cuando la dispersión de las votaciones fue igual o superior a un intervalo intercuartílico de 4.

RESULTADOS

Todos los panelistas consultados ($n=15$) respondieron a las 23 aseveraciones propuestas. En 21 de ellas (91,3%) se alcanzó un consenso en términos de "acuerdo" y en 2 (8,7%) no se llegó a ningún consenso. Dado el elevado grado de acuerdo alcanzando en la primera ronda, se consideró que no era necesario llevar a cabo una segunda ronda. En las tablas 1-3 se muestran los resultados obtenidos en cada aseveración.

Bloque 1. Factores predictores de mala evolución de una infección por *Clostridium difficile*

De las 7 aseveraciones propuestas en este bloque, solo en 2 no hubo consenso por parte de los panelistas (33,33% en contra de la respuesta mayoritaria) (tabla 1). En una de las aseveraciones no consensuadas se indicaba que "los pacientes con una elevada cantidad de toxina de *C. difficile* por gramo de heces tienen una mayor tendencia a una mala evolución". La otra aseveración no consensuada fue "disponer de información sobre la cantidad de toxina de *C. difficile* ayudaría a mejorar la predicción de una mala evolución de los pacientes que la

Tabla 1**Bloque 1: Factores predictores de mala evolución de una infección por *Clostridium difficile*.**

Aseveraciones	Mediana (IIC)	% Acuerdo	% en contra de la respuesta mayoritaria
Una vez establecido el diagnóstico del primer episodio de infección por <i>Clostridium difficile</i> , es posible seleccionar una población de pacientes con una mayor probabilidad de empeorar o recurrir (sufrir una mala evolución) en base a datos meramente clínicos y fácilmente disponibles con un grado aceptable de precisión.	8 (2)	86,66	13,33
Después de un primer episodio, cualquier paciente tiene un mayor riesgo de evolución desfavorable; la recurrencia es un criterio de riesgo en sí mismo.	8 (2)	93,33	6,67
La edad avanzada, la necesidad de continuar con antibióticos y la gravedad de la enfermedad de base son algunos de los factores que más predisponen a la mala evolución.	9 (1)	93,33	6,67
Los pacientes con una elevada cantidad de toxina de <i>Clostridium difficile</i> por gramo de heces tienen una mayor tendencia a una mala evolución.	7 (3)	66,65	33,33
Disponer de información sobre la cantidad de toxina de <i>Clostridium difficile</i> ayudaría a mejorar la predicción de una mala evolución de los pacientes que la basada en datos exclusivamente clínicos.	7 (2)	66,65	33,33
Una amplificación rápida del gen de la toxina de <i>Clostridium difficile</i> (como marcador subrogado) es un elemento que por sí mismo permite discriminar a una población de pacientes con mayor riesgo de mal pronóstico que el resto de la población y contribuye a establecer un "score" pronóstico.	7 (3)	73,34	26,67
Los pacientes con bajos niveles de anticuerpos anti-toxina tienen una mayor tendencia a una mala evolución y cuando se incorporen al uso clínico rutinario contribuirán a seleccionar mejor una población en riesgo de recurrencia o de sufrir un primer episodio.	7 (1)	80,0%	20,00

IIC: intervalo intercuartílico.

basada en datos exclusivamente clínicos". Por otro lado, una de las aseveraciones con mayor grado de acuerdo (93,33%) fue aquella en la que se indicaba que "después de un primer episodio, cualquier paciente tiene un mayor grado de riesgo de evolución desfavorable; la recurrencia es un criterio de riesgo en sí mismo". La otra aseveración con un 93,33% de acuerdo decía que "la edad avanzada, la necesidad de continuar con antibióticos y la gravedad de la enfermedad de base son algunos de los factores que más predisponen a la mala evolución".

Bloque 2. Uso de fidaxomicina en pacientes críticos, inmunodeprimidos y con enfermedad subyacente grave

Todas las aseveraciones propuestas en ese bloque se consensuaron en términos de acuerdo (tabla 2). Las aseveraciones con un consenso total (acuerdo del 100%) fueron aquellas en las que se describía que fidaxomicina es eficaz y segura en el tratamiento de la ICD en pacientes oncológicos, sin trasplante por neoplasias hematológicas o de órgano sólido, y en aquellos con insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²). Además, todos los panelistas se mostraron de acuerdo en que los estudios de coste-efectividad son favorables al uso de fidaxomicina en pacientes con cáncer, insuficiencia renal y en los tratados con antibióticos en los que se diagnostique una ICD. La aseveración con menor acuerdo (73,33%) fue "en los pacientes trasplantados, el uso de fidaxomicina reduce el riesgo de colonización intestinal por *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina".

Bloque 3. Uso de fidaxomicina en pacientes con alto riesgo de recurrencia

En el tercer bloque también se consensuaron todas las aseveraciones en términos de acuerdo (tabla 3). De entre ellas, cabe destacar con un 100% de acuerdo aquellas que indican que "en la decisión sobre el empleo de fidaxomicina debe tenerse en cuenta no solo el riesgo de recurrencia de la ICD, sino el previsible impacto o consecuencias de una eventual recurrencia" y la aseveración "en pacientes que presenten factores de riesgo de recurrencia bien contrastados, o en los que una herramienta clínica predictiva indique un riesgo elevado de recurrencia, debe considerarse el empleo de fidaxomicina durante el primer episodio". Por el contrario, las aseveraciones con menor grado de acuerdo (80%) fueron las que indicaban que "no existe evidencia para recomendar el uso de fidaxomicina en combinación, salvo en casos en que no pueda garantizarse con seguridad el tránsito gastrointestinal" y "la reducción en la contaminación ambiental por esporas de *C. difficile* supone una ventaja adicional de la utilización de fidaxomicina".

DISCUSIÓN

En este artículo se abordan algunas cuestiones relativas al manejo clínico de las ICD en distintos grupos de pacientes, así como el papel que juega fidaxomicina en su tratamiento. Para ello se ha utilizado un método Delphi modificado, llegándose a consensuar el 91,3% de las aseveraciones planteadas. Aunque se han llevado a cabo numerosos consensos con metodología

Tabla 2**Bloque 2: Uso de fidaxomicina en pacientes críticos, inmunodeprimidos y con enfermedad subyacente grave**

Aseveraciones	Mediana (IIC)	% Acuerdo	% en contra de la respuesta mayoritaria
Las indicaciones de fidaxomicina en pacientes ingresados en unidades de críticos son las mismas que las de los pacientes hospitalizados en unidades convencionales.	8 (2)	80,00	20,00
La respuesta clínica y la seguridad de fidaxomicina para el tratamiento de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> en pacientes ingresados en unidades de críticos son similares a las observadas en enfermos hospitalizados en unidades convencionales.	8 (2)	86,66	13,33
Fidaxomicina administrada por tubo nasogástrico es efectiva y segura en pacientes críticos con un cuadro grave de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> .	8 (2)	86,67	13,33
La eficacia de fidaxomicina en los pacientes trasplantados, en ausencia de mucositis grave o de episodios previos de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> , es similar a la observada con otras pautas terapéuticas, por lo que puede ser utilizada en estos pacientes.	8 (2)	93,33	6,67
En los pacientes trasplantados, el uso de fidaxomicina reduce el riesgo de colonización intestinal por <i>Enterococcus</i> spp. resistente a vancomicina.	8 (3)	73,33	26,67
Fidaxomicina es eficaz y segura en el tratamiento de la infección por <i>Clostridium difficile</i> en pacientes oncológicos.	9 (1)	100,0	0,0
Fidaxomicina reduce el riesgo de recurrencia en pacientes sin trasplante con neoplasias hematológicas o de órgano sólido.	8 (1)	100,0	0,0
Los pacientes con infección por <i>Clostridium difficile</i> insuficiencia renal crónica moderada-grave (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²) se pueden beneficiar del tratamiento con fidaxomicina.	8 (1)	100,0	0,0
Los estudios de coste-utilidad son favorables al uso de fidaxomicina en pacientes con cáncer, insuficiencia renal y tratados con antibióticos en los que se diagnostique una infección por <i>Clostridium difficile</i> .	8 (2)	100,0	0,0

IIC: intervalo intercuartílico.

Delphi sobre el diagnóstico y manejo de la ICD, ninguno de ellos ha explorado las opiniones de los profesionales sanitarios sobre el uso de fidaxomicina.

Para poder establecer una estrategia terapéutica adecuada, es importante identificar y seleccionar aquellos pacientes con peor pronóstico o con alto riesgo de recurrencia. En este sentido, en un consenso llevado a cabo con expertos europeos de diferentes especialidades se señalaron varios aspectos relacionados con la identificación y el manejo de la ICD, haciendo especial énfasis en las consecuencias de la recurrencia y cómo actuar ante ella [29]. Una de las aseveraciones con mayor grado de acuerdo fue la que afirmaba que la recurrencia de la enfermedad contribuye de forma importante a una mala evolución clínica, una mayor estancia hospitalaria y a mayores costes económicos (97,3%). Así mismo, se expuso que hay ciertos tipos de pacientes (p. ej. aquellos que toman antibióticos, inmunosupresores, tratamientos oncológicos o han sido sometidos a una cirugía) que presentan un mayor riesgo de recurrencia (97,5%) [29]. Los resultados de este consenso europeo coinciden en su mayoría con los expuestos en el nuestro. Entre otros factores predictores de mala evolución, nuestros panelistas destacaron la edad avanzada, la necesidad de continuar con antibióticos y la gravedad de la enfermedad de base. Además, nuestros panelistas indicaron que después de un primer episodio, cualquier paciente tiene un mayor riesgo de

evolución desfavorable y que la recurrencia es un criterio de riesgo en sí mismo.

Para facilitar la identificación de pacientes de alto riesgo, un estudio desarrolló un método para predecir el riesgo de recurrencia en estos pacientes y comprobó que el mayor riesgo se producía en mayores de 65 años, con enfermedad grave o fulminante, que requerían un uso adicional de antibióticos y que presentaban unos niveles de IgG frente a la toxina TcdA inferiores a 1,29 unidades de la técnica ELISA [23]. La presencia de toxina libre de *C. difficile* en heces también se ha empleado para identificar a aquellos pacientes con un peor pronóstico y con una diarrea más grave [30,31]. Sin embargo, este punto fue de los pocos no consensuados por nuestros panelistas. Algunos panelistas expusieron que, aunque la detección de la toxina ayudaría a predecir una mala evolución de los pacientes, dependerá de la posibilidad de corregir los factores que se creen relacionados con el desarrollo de la infección, como, por ejemplo, el tratamiento concomitante con antibióticos.

Fidaxomicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los antibacterianos macrocíclicos y está indicado en adultos para el tratamiento de ICD [32]. Aunque en su ficha técnica no se especifica de forma directa, se ha demostrado que la tasa de respuestas globales y la tasa de recurrencia a los 30 días durante el uso de fidaxomicina es similar tanto en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (60% y 8%,

Tabla 3**Bloque 3: Uso de fidaxomicina en pacientes con alto riesgo de recurrencia**

Aseveraciones	Mediana (IIC)	% Acuerdo	% en contra de la respuesta mayoritaria
Fidaxomicina es más eficaz en los primeros episodios que en episodios recurrentes, por lo que su empleo no debería reservarse para pacientes con recurrencias múltiples.	9 (2)	93,33	6,67
En la decisión sobre el empleo de fidaxomicina debe tenerse en cuenta no solo el riesgo de recurrencia de la infección por <i>Clostridium difficile</i> , sino el previsible impacto o consecuencias de una eventual recurrencia.	9 (1)	100,0	0,0
En pacientes que presenten factores de riesgo de recurrencia bien contrastados (como edad avanzada, necesidad de continuar con antibióticos o insuficiencia renal), o en los que una herramienta clínica predictiva indique un riesgo elevado de recurrencia, debe considerarse el empleo de fidaxomicina durante el primer episodio.	9 (1)	100,0	0,0
El espectro más selectivo de fidaxomicina sobre la microbiota intestinal, en comparación con otros tratamientos útiles para tratar la infección por <i>Clostridium difficile</i> , permite una recuperación más rápida de la microbiota intestinal y reduce el riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes.	8 (2)	93,33	6,67
No existe evidencia para recomendar el uso de fidaxomicina en combinación, salvo en casos en que no pueda garantizarse con seguridad el tránsito gastrointestinal.	8 (2)	80,0	20,00
Dada la dispersión de la infección por <i>Clostridium difficile</i> en los centros sanitarios, el rápido incremento de la información sobre la enfermedad y la comercialización de nuevos tratamientos de coste elevado, es recomendable que el manejo de los pacientes con esta infección sea asesorado por expertos en ella.	9 (1)	93,34	6,67
La reducción en la contaminación ambiental por esporas de <i>Clostridium difficile</i> supone una ventaja adicional de la utilización de fidaxomicina.	8 (2)	80,0	20,0

IIC: intervalo intercuartílico.

respectivamente) como en los tratados en unidades convencionales (67% y 10%, respectivamente) [33]. De hecho, así lo manifestaron nuestros panelistas con un alto grado de acuerdo. En comparación con otros tratamientos útiles para tratar la ICD, fidaxomicina presenta un espectro de acción más selectivo sobre la microbiota intestinal; lo que permite una recuperación más rápida de la misma y reduce el riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes [34,35]. Se ha comprobado que, en comparación con vancomicina, la administración de fidaxomicina se asocia a un menor riesgo de colonización por enterococos resistentes a vancomicina y de *Klebsiella pneumoniae* productora de β-lactamasa de espectro extendido [36,37].

Sobre la administración de fidaxomicina, los panelistas se mostraron de acuerdo sobre que no existe evidencia para recomendar fidaxomicina en combinación. De hecho, se ha comprobado que su eficacia es mayor cuando se administra en monoterapia que en combinación. Cuando se administraba este fármaco en monoterapia, se proporcionaban unas tasa de curación clínica del 86,2%, y cuando se administraba en combinación con vancomicina oral o rectal, o metronidazol oral o intravenoso, la tasa era del 59,4% ($p=0,04$) [38]. Aunque puede haber otras explicaciones, combinar fidaxomicina, un fármaco selectivo sobre la microbiota intestinal en comparación con otros tratamientos, con otros fármacos no selectivos (como metronidazol) que sí alteran esta microbiota, podría anular el efecto beneficioso del primero.

Todos los panelistas se mostraron completamente de

acuerdo sobre la eficacia y seguridad de fidaxomicina en el tratamiento de la ICD en diferentes escenarios: en pacientes críticos mediante administración por vía nasogástrica; en pacientes trasplantados con ausencia de mucositis grave o de episodios previos de diarrea asociada a *C. difficile*; en pacientes oncológicos, en pacientes con insuficiencia renal crónica y en situaciones de recurrencia. De hecho, todos estos escenarios han sido estudiados ofreciendo resultados positivos para este fármaco y superiores a los obtenidos por otros antibióticos como vancomicina o metronidazol [39-50]. De entre ellos cabe destacar un estudio *post hoc* en el que se comparó fidaxomicina con vancomicina en pacientes con tumores hematológicos o sólidos, donde fidaxomicina demostró proporcionar unas tasas de respuesta mantenida significativamente superiores (fidaxomicina 73,6% vs. vancomicina 52,1%, $p=0,003$) [49]. Además, también se ha visto que el uso de fidaxomicina en pacientes con insuficiencia renal crónica produce unas tasas de recurrencia inferiores a vancomicina, lo que le convierte en el tratamiento de elección en estos casos [48]. Un metaanálisis demostró que la persistencia de la diarrea asociada a ICD y la tasa de recurrencias o muertes son inferiores con fidaxomicina que con vancomicina y, a su vez, inferiores si se administra en el primer episodio que en episodios recurrentes [50]. De hecho, la guía de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recomienda el empleo de fidaxomicina durante los primeros episodios, las primeras recurrencias, en pacientes con alto riesgo de recurrencia y en pacientes con múltiples recurrencias [21].

A pesar de los buenos resultados de eficacia ofrecidos por fidaxomicina, muchas instituciones sanitarias restringen el uso de este fármaco alegando su elevado precio o relegándolo a ser usado tras muchas recurrencias. Sin embargo, varios estudios han demostrado que su uso desde el primer episodio en pacientes con factores de riesgo de recurrencia bien contrastados (como edad avanzada, necesidad de continuar con antibióticos o insuficiencia renal) mejora los resultados [50,51]. De ahí la importancia de establecer herramientas que permitan predecir el riesgo de recurrencia de estos pacientes [23,52,53]. Así mismo, se ha comprobado que el uso de fidaxomicina es coste-efectivo en pacientes con cáncer (con un ahorro de 2.397€ por paciente), tratados con antibióticos (con un ahorro de 1.452€ por paciente) y con insuficiencia renal (con un ahorro de 1.432€ por paciente) [54]. Nuestros panelistas también se mostraron completamente de acuerdo con la eficiencia de fidaxomicina.

La principal limitación de este estudio es el haber realizado una única ronda de opiniones. Sin embargo, debido al elevado nivel de consenso alcanzado, se decidió que no era necesario llevar a cabo más rondas. Aunque esta no es la aproximación más habitual, existen publicaciones previas donde se tomó la misma decisión ante el alto grado de consenso observado [55,56]. Otras limitaciones son las habituales en este tipo de consensos, como por ejemplo la dificultad para matizar o aclarar las valoraciones personales de los expertos y el hecho de no ser un método exento de posibles influencias de sus promotores. Para solucionar estas limitaciones se eligió un comité científico avalado por la autoría de publicaciones sobre el tema; además, el análisis de los resultados se llevó a cabo por una agencia externa que el comité científico supervisó.

Como resumen, y gracias al nivel de consenso alcanzado entre los panelistas consultados, cabe considerar como factores predictores de mala evolución de las ICD una infección previa, la edad avanzada, enfermedad grave y la necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico de base. Por otro lado, el uso de fidaxomicina se recomienda en determinados grupos de pacientes, como los pacientes críticos, los sometidos a trasplantes, los pacientes con cáncer o aquellos con insuficiencia renal crónica, bien como tratamiento de primera línea o en situaciones de recurrencia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. Fernando Sánchez Barbero y a Springer Healthcare su ayuda en la preparación de este manuscrito, esta ayuda ha sido financiada por Astellas Pharma.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

Emilio Bouza, Javier Cobo y Antonio Ramos Martínez han recibido honorarios por asesoría científica o participación en reuniones científicas de Astellas y MSD. Benito Almirante ha recibido honorarios por asesoría científica o participación en reuniones científicas de Astellas, MSD, Pfizer, Gilead y Angelini. Csaba Fehér ha recibido honorarios por participar en reuniones científicas y congresos de Astellas, GSK, Pfizer y Gilead. Dolors Rodríguez-Pardo ha recibido honorarios por asesoría científica o participación en reuniones científicas de Astellas, MSD, Pfizer y Angelini. Cristina Sarriá ha recibido honorarios por asesoría científica o participación en reuniones científicas de Astellas, MSD y Angelini.

Grupo de trabajo CLOstridium DIfficile EXPert PANel (CLODIEXPAN)

Carlos Dueñas (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid); Rosa Escudero (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid); Carmen Fariñas (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander); Csaba Fehér (Hospital Clínico y Provincial de Barcelona; Barcelona); Juan Pablo Horcajada (Hospital del Mar, Barcelona); Esperanza Merino (Hospital General Universitario de Alicante, Alicante); Paloma Merino (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); Miguel Montejo (Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo); María Olmedo (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Antonio Ramos-Martínez (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid); Dolors Rodríguez-Pardo (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona); Juan Diego Ruiz Mesa (Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga); Miguel Salavert (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia); Cristina Sarriá (Hospital Universitario de La Princesa, Madrid); José Tiago Silva (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid)

BIBLIOGRAFÍA

1. Schäffler H, Breitrick A. *Clostridium difficile* - from colonization to infection. *Front Microbiol* 2018;9:646. DOI:10.3389/fmicb.2018.00646; PMID: 29692762
2. Moore SC. *Clostridium difficile*: More challenging than ever. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018;30(1):41-53. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.004; PMID: 29413214
3. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(9):825-34. DOI:10.1056/NEJMoa1408913; PMID: 25714160
4. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014;14(12):1208-19. DOI:10.1016/S1473-3099(14)70991-0; PMID: 25455988
5. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology

- logy, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(1):17-26. DOI:10.1038/nrgastro.2010.190; PMID: 21119612
6. Lo Vecchio A, Zucur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(1):1-9. DOI:10.1097/MOG.0b013e32834bc9a9; PMID: 22134217
 7. Tattevin P, Buffet-Bataillon S, Donnio PY, Revest M, Michelet C. *Clostridium difficile* infections: do we know the real dimensions of the problem? *Int J Antimicrob Agents* 2013;42(Suppl):S36-40. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2013.04.009; PMID: 23664578
 8. Barbut F, Cornely OA, Fitzpatrick F, Kuijper E, Nagy E, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* Infection in Europe: A CDI Europe Report. 2013 [citado April 30 2018]. Disponible en: <http://www.multivu.com/assets/60637/documents/60637-CDI-HCP-Report-original.pdf>.
 9. Esteban-Vasallo MD, de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R. *Clostridium difficile*-related hospitalizations and risk factors for in-hospital mortality in Spain between 2001 and 2015. *J Hosp Infect* 2018;. DOI:10.1016/j.jhin.2018.09.006; PMID: 30240814
 10. 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; PMID: 22752870
 11. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peñaloz MT, et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect* 2011;79(1):13-7. DOI:10.1016/j.jhin.2011.05.017; PMID: 21741114
 12. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva Jr J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16(8):459-77. PMID: 7594392
 13. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(7):526-36. DOI:10.1038/nrmicro2164; PMID: 19528959
 14. Collins J, Robinson C, Danhof H, Knetsch CW, van Leeuwen HC, Lawley TD, et al. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic *Clostridium difficile*. *Nature* 2018;553(7688):291-4. DOI:10.1038/nature25178; PMID: 29310122
 15. Huang AM, Marini BL, Frame D, Aronoff DM, Nagel JL. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(5):744-50. DOI:10.1111/tid.12267; PMID: 25040545
 16. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. *Curr Drug Metab* 2009;10(1):79-83. DOI:10.2174/138920009787048419; PMID: 19149515
 17. Tirath A, Tadros S, Coffin SL, Kintziger KW, Waller JL, Baer SL, et al. *Clostridium difficile* infection in dialysis patients. *J Investig Med* 2017;65(2):353-7. DOI:10.1136/jim-2016-000183; PMID: 27737913
 18. Rogala BG, Malat GE, Lee DH, Harhay MN, Doyle AM, Bias TE. Identification of risk factors associated with *Clostridium difficile* infec-
 - tion in liver transplantation recipients: A single-center analysis. *Transplant Proc* 2016;48(8):2763-8. DOI:10.1016/j.transproced.2016.08.006; PMID: 27788814
 19. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009;15(3):415-22. DOI:10.3201/eid1503.080312; PMID: 19239754
 20. Hensgens MP, Dekkers OM, Goorhuis A, LeCessie S, Kuijper EJ. Predicting a complicated course of *Clostridium difficile* infection at the bedside. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(5):0301-8. DOI:10.1111/1469-0691.12391; PMID: 24188103
 21. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology Infectious Diseases. 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; PMID: 24118601
 22. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(1):1-8. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004; PMID: 22398198
 23. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009;136(4):1206-14. DOI:10.1053/j.gastro.2008.12.038; PMID: 19162027
 24. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-31. DOI:10.1056/NEJMoa0910812; PMID: 21288078
 25. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12(4):281-9. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70374-7; PMID: 22321770
 26. Wood L, Bjarnason GA, Black PC, Cagiannos I, Heng DY, Kapoor A, et al. Using the Delphi technique to improve clinical outcomes through the development of quality indicators in renal cell carcinoma. *J Oncol Pract* 2013;9(5):e262-7. DOI:10.1200/JOP.2012.000870; PMID: 23943895
 27. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs* 2003;41(4):376-82. DOI:10.1046/j.1365-2648.2003.02537.x; PMID: 12581103
 28. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual [citado April 25 2018]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monographs/RAND_MH1269.html.
 29. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD, Gwynn S, Jenkins D, et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at

- the front line. J Hosp Infect 2015;90(2):117-25. DOI:10.1016/j.jhin.2015.03.001; PMID: 25842241
30. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection. Lancet Infect Dis 2013;13(11):936-45. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70200-7; PMID: 24007915
31. Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. J Clin Microbiol 2006;44(2):353-8. DOI:10.1128/JCM.44.2.353-358.2006; PMID: 16455883
32. Pichonot M, Hequette-Ruz R, Le Guern R, Grandbastien B, Charlet C, Wallet F, et al. Fidaxomicin for treatment of *Clostridium difficile* infection in clinical practice: a prospective cohort study in a French University Hospital. Infection 2017;45(4):425-31. DOI:10.1007/s15010-017-0981-8; PMID: 28120176
33. Penziner S, Dubrovskaya Y, Press R, Safdar A. Fidaxomicin therapy in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(3):1776-81. DOI:10.1128/AAC.04268-14; PMID: 25534722
34. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA, Leiner I, Toussaint NC, Miller LC, et al. Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. J Infect Dis 2015;212(10):1656-65. DOI:10.1093/infdis/jiv256; PMID: 25920320
35. Isaac S, Scher JU, Djukovic A, Jiménez N, Littman DR, Abramson SB, et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. J Antimicrob Chemother 2017;72(1):128-36. DOI:10.1093/jac/dkw383; PMID: 27707993
36. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and Candida species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S121-6. DOI:10.1093/cid/cis440; PMID: 22752860
37. Deshpande A, Hurless K, Cadnum JL, Chesnel L, Gao L, Chan L, et al. Effect of fidaxomicin versus vancomycin on susceptibility to intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and Klebsiella pneumoniae in mice. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(7):3988-93. DOI:10.1128/AAC.02590-15; PMID: 27090175
38. Vargo CA, Bauer KA, Mangino JE, Johnston JE, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's real-world experience with fidaxomicin for treatment of *Clostridium difficile* infection: a case series. Pharmacotherapy 2014;34(9):901-9. DOI:10.1002/phar.1451; PMID: 24898525
39. Arends S, Defosse J, Diaz C, Wappler F, Sakka SG. Successful treatment of severe *Clostridium difficile* infection by administration of crushed fidaxomicin via a nasogastric tube in a critically ill patient. Int J Infect Dis 2017;55:27-8. DOI:10.1016/j.ijid.2016.12.020; PMID: 28027991
40. Maseda E, Hernández-Gancedo C, López-Tofino A, Suárez-de-la Rica A, García-Bujalance S, Gilsanz F. Use of fidaxomicin through a nasogastric tube for the treatment of septic shock caused by *Clostridium difficile* infection in a patient with oral cancer admitted to the Surgical Critical Care Unit. Rev Esp Quimioter 2013;26(4):375-7. PMID: 24399354
41. Clutter DS, Dubrovskaya Y, Merl MY, Teperman L, Press R, Safdar A. Fidaxomicin versus conventional antimicrobial therapy in 59 recipients of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(9):4501-5. DOI:10.1128/AAC.01120-13; PMID: 23836168
42. Esmaily-Fard A, Tverdek FP, Crowther DM, Ghantoli SS, Adachi JA, Chemaly RF. The use of fidaxomicin for treatment of relapsed *Clostridium difficile* infections in patients with cancer. Pharmacotherapy 2014;34(11):1220-5. DOI:10.1002/phar.1479; PMID: 25164587
43. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;35(6):1083-8. DOI:10.1016/S0272-6386(00)70044-8; PMID: 10845821
44. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. CMAJ 2008;179(8):767-72. DOI:10.1503/cmaj.071812; PMID: 18838451
45. Yousuf K, Saklayen MG, Markert RJ, Barde CJ, Gopalswamy N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and chronic renal insufficiency. South Med J 2002;95(7):681-3. PMID: 12144071
46. Pant C, Madonia P, Minocha A, Manas K, Jordan P, Bass P. Laboratory markers as predictors of mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. J Investig Med 2010;58(1):43-5. DOI:10.2310/JIM.0b013e3181bca525; PMID: 19794314
47. Pepin J, Vo TT, Boutros M, Marcotte E, Dial S, Dube S, et al. Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* infection. Dis Colon Rectum 2009;52(3):400-5. DOI:10.1007/DCR.0b013e31819a69aa; PMID: 19333038
48. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA, et al. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. Am J Nephrol 2013;38(1):1-11. DOI:10.1159/000351757; PMID: 23796582
49. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. J Clin Oncol 2013;31(19):2493-9. DOI:10.1200/JCO.2012.45.5899; PMID: 23715579
50. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S93-103. DOI:10.1093/cid/cis499; PMID: 22752871
51. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011;53(5):440-7. DOI: 10.1093/cid/cir404; PMID: 21844027

52. D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. Clin Infect Dis 2014;58(10):1386-93. DOI:10.1093/cid/ciu107; PMID: 24599770
53. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cázaro-Llistó A, Shaw E, Marrodán T, et al. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* infection at the bedside: the GEIH-CDI score. Int J Antimicrob Agents 2018;51(3):393-8. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.09.010; PMID: 28939450
54. Rubio-Terrés C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, Mensa Pueyo J, Salavert Lletí M, Toledo A, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(11):2213-23. DOI:10.1007/s10096-015-2472-0; PMID: 26407619
55. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, et al. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. German medical science : GMS e-journal 2010;8:Doc12. DOI:10.3205/000101; PMID: 20577643
56. Calhoun Thielen C, Sadowsky C, Vogel LC, Taylor H, Davidson L, Bulman J, et al. Evaluation of the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI-II) in children with Spinal Cord Injury (SCI). Spinal cord 2017;55(5):478-82. DOI:10.1038/sc.2016.142; PMID: 27752056



Original

Raquel González-Rubio¹
David Parra-Blázquez²
Isabel San-Juan-Sanz²
Guillermo Ruiz-Carrascoso³
Sara Gallego²
Luis Escosa-García⁴
Ana Robustillo-Rodela²

Evolución de la incidencia de pacientes con colonización e infección por bacterias productoras de carbapenemasas VIM en un hospital pediátrico en España

¹Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁴Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Article history

Received: 7 August 2018; Revision Requested: 18 September 2018; Revision Received: 17 October 2018; Accepted: 8 November 2018

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio es describir la evolución de la incidencia de infecciones y colonizaciones por bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM (BPC-VIM) en pacientes ingresados en un hospital pediátrico de tercer nivel en Madrid entre 2012 y 2015.

Material y métodos. Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica. El sistema de vigilancia incluyó detección de casos (cribado de colonización por BPC de todos los pacientes ingresados con periodicidad variable según unidad de ingreso) y medidas de control (precauciones de contacto, identificación al ingreso de pacientes colonizados previamente, limpieza, formación, observación de adherencia a precauciones de contacto, cohortes). Se incluyeron los pacientes ingresados con primera muestra microbiológica positiva para BPC-VIM entre 2012 y 2015. Se realizó seguimiento de pacientes con colonización para detectar infección a través de historia clínica.

Resultados. Se detectaron 239 pacientes con colonización y 51 con infección por BPC-VIM (49,3% mujeres, 47,6% edad igual o menor a 5 meses, 52,1% ingresado en UCI). Las incidencias de infección y de colonización fueron, respectivamente, 2,6 y 6,7 casos por mil pacientes ingresados en 2012, 1,8 y 10,0 en 2014 y 0,3 y 5,0 en 2015. El 84,4% compartía unidad con paciente con muestra previa positiva. El 13,0% (31/239) de pacientes colonizados tuvieron infección posterior.

Conclusiones. La incidencia de pacientes pediátricos colonizados o infectados por BPC-VIM ha sido variable entre 2012 y 2015, con una clara disminución tras un periodo epidémico. La intensificación de las medidas de vigilancia y control

de la transmisión y la coordinación entre los servicios fueron claves en la reducción de casos afectados.

PALABRAS CLAVE: Bacterias resistentes a carbapenem, Carbapenemasa, Epidemiología, Control de la Infección, Pediatría.

Evolution of the incidence of colonized and infected patients by VIM carbapenemase-producing bacteria in a pediatric hospital in Spain

ABSTRACT

Introduction. The aim of this study is to describe the evolution of the incidence of infected and colonized patients with carbapenemase VIM-producing bacteria (CPB-VIM) at a national referral pediatric center in Madrid, Spain, between 2012 and 2015.

Material and methods. Descriptive epidemiological surveillance study. The surveillance system included case detection (screening for BPC colonization in all admitted patients, with periodicity according to the ward) and control measures (contact precautions, identification of previously colonized patients at admission, environmental cleaning, education, supervision of contact precautions, and patient cohort). All hospitalized patients with first positive microbiological sample for CPB-VIM in 2012–2015 were included. Colonized patients were followed through clinical history to evaluate later infection.

Results. We found 239 colonized and 51 infected patients with CPB-VIM (49.3% women, 47.6% were 5 months old or younger, 52.1% admitted at Intensive Care Unit). Infection and colonization incidence were, respectively, 2.6 and 6.7 cases per one thousand hospitalized patients in 2012, 1.8 and 10.0 in 2014 and 0.3 and 5.0 in 2015. Within these patients, 84.4% shared ward with other patient with previous positive sample. 13.0% (31/239) of colonized patients had a subsequent infection.

Correspondencia:
Raquel González Rubio
Escuela Nacional de Sanidad. C/Sinesio Delgado 10, 28029 Madrid.
raquel.grubio@gmail.com

Conclusions. We have shown data of pediatric patients affected by BPC-VIM, collected from an epidemiological surveillance system that included systematic screening at a national referral center. After an epidemic period, the incidence of cases went down. The surveillance and infection control measures intensification, as well as coordination with involved departments, were key in the handling of the situation.

KEYWORDS: Carbapenem-resistant bacteria, carbapenemase, epidemiology, infection control, pediatrics

INTRODUCCIÓN

Las resistencias bacterianas a antibióticos constituyen uno de los principales retos de la salud pública actual. Una de las que más preocupan es la ocasionada por bacilos gramnegativos, especialmente enterobacterias, resistentes a los carbapenémicos a través de la producción de carbapenemasas. En los últimos años, hemos asistido a una gran expansión de estas resistencias a nivel global y se espera que siga esta tendencia [1]. La prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en Europa es variada, desde países que no reportan ningún caso a pesar de vigilancia activa, como Islandia, hasta otros que se encuentran en situación endémica, como Grecia o Italia [2].

En España, los últimos datos publicados a nivel nacional indicaban una extensión de EPC inter-regional en 2015 [2]. En 2013, el Programa de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología registró un total 777 casos procedentes de 53 hospitales [1] y un estudio multicéntrico describió una prevalencia del 0,04% de EPC en muestras clínicas de enterobacterias [3].

Las carbapenemasas tipo VIM son de localización plasmídica, junto con las de tipo IMP y NDM, pertenecen a la clase B de Ambler y se denominan metalobetalactamasas por tener un átomo de zinc en su centro activo. Las carbapenemasas detectadas en el Hospital Infantil Universitario La Paz (HILP) son mayoritariamente de tipo VIM [4], aunque la mayoría de car-

bapenemasas detectadas en hospitalización de adultos en el Hospital Universitario La Paz son de tipo OXA-48 [5].

Los primeros casos de EPC de tipo VIM publicados en España se detectaron en 2003 [6] y desde entonces se han descrito varios brotes en pacientes ingresados [7-9], algunos de ellos en unidades pediátricas [10-13]. Los estudios multicéntricos más recientes realizados en nuestro país muestran la presencia de carbapenemasas tipo VIM en un 22-25% del total de muestras de EPC analizadas [14-16]. En el HILP se observó una incidencia de bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM (BPC-VIM) de 0,90% y 0,77% sobre el total de pacientes ingresados durante los años 2012 y 2013 respectivamente, describiéndose como una situación endémica en el hospital [4].

El objetivo de este estudio es describir la evolución de las infecciones y colonizaciones por bacterias productoras de carbapenemasas de tipo VIM en pacientes ingresados en el HILP entre los años 2012 y 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica con recogida de datos prospectiva en un hospital de tercer nivel situado en Madrid, España. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el HILP con primera muestra microbiológica positiva para BPC-VIM detectados por el sistema de vigilancia de bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) del hospital desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2015. Sólo la primera muestra positiva fue considerada. Se realizó seguimiento de cada paciente con primera muestra positiva para colonización hasta abril de 2016 para detectar infección a través de historia clínica.

El Hospital Universitario La Paz dispone de un sistema de vigilancia epidemiológica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria que incluye vigilancia y control de BPC en todas sus áreas desde el año 2011. Este sistema reforzó sus medidas a inicios de 2015 como respuesta a un aumento en los casos de pacientes pediátricos afectados por BPC-VIM y se

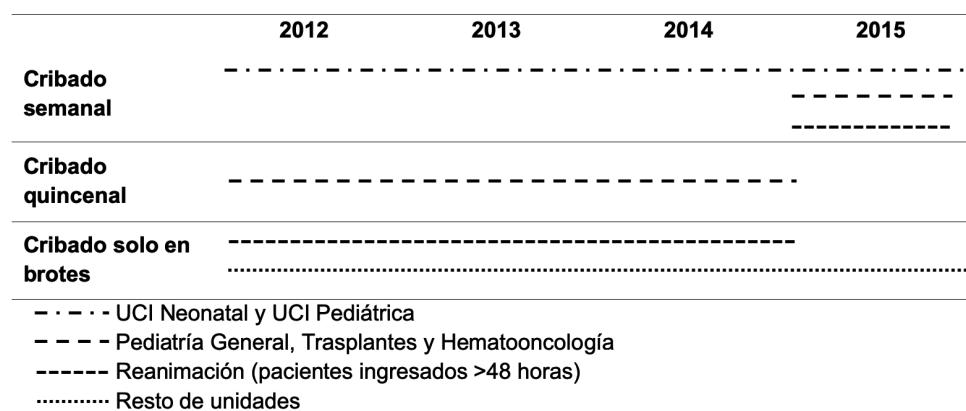


Figura 1 Sistemática de cribado según año y unidad de ingreso en el HILP durante los años 2012-2015

describe en los siguientes apartados.

Detección de casos. Para la detección de casos de colonización por BPC, se realizaba un cribado (frotis rectal) a todos los pacientes ingresados con una periodicidad distinta según el año y unidad de ingreso (figura 1). En unidades sin cribado sistemático, si se detectaba una muestra positiva se realizaba un cribado a todos los pacientes ingresados en la unidad en ese momento. Si se detectaba transmisión nosocomial en este cribado, se consideraba brote y se realizaba una vigilancia activa de la unidad. Esta vigilancia consistía en la realización de un cribado al ingreso a todo paciente nuevo así como un cribado semanal a todos los ingresados. Este seguimiento semanal se realizaba hasta el alta de la unidad de todos los casos prevalentes aparecidos en la misma. Posteriormente, se realizaba un cribado cada dos semanas durante seis semanas hasta conseguir cribados negativos en todos los pacientes ingresados, momento en el cual se consideraba el brote finalizado.

La detección de casos de infección se realizaba a través de la notificación por parte del servicio de Microbiología de toda muestra clínica con resultado positivo para BPC y posterior confirmación mediante revisión de la historia clínica.

Medidas de control. Las medidas de control consistían en: a) instauración de precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados, b) registro en sistema informático que permite la identificación al ingreso de pacientes colonizados o infectados, c) refuerzo de la limpieza de las superficies y de equipamientos clínicos en unidades con alto riesgo de colonización o infección por BPC, d) formación del personal clínico sobre precauciones de contacto, e) observación directa de la adherencia a las precauciones de contacto e higiene de manos y f) organización de pacientes afectados en cohortes. Desde inicios de 2015, dos profesionales del servicio de Medicina Preventiva (enfermería y medicina) dedicaron el 80% de su jornada laboral a la prevención y control de la infección en el HILP y se reforzaron todas las medidas de control mencionadas.

Métodos de detección en microbiología. Las muestras clínicas se sembraron en los medios de cultivo habituales y en las condiciones ambientales adecuadas en función del tipo de muestra. La muestras de colonización se sembraron en agar MacConkey suplementado con 4 mg/L de cefotaxima. La sensibilidad antibiótica se realizó mediante los sistemas WIDER (Soria Melguizo), VITEK (BioMérieux) y/o E-test, estableciéndose los puntos de corte en función del CLSI [17]. Todas las enterobacterias sospechosas de producir carbapenemasa por métodos fenotípicos (antibiograma, test de Hodge Modificado, producción de metalobetalactamasa mediante sinergia de discos con EDTA) fueron confirmadas mediante técnicas de PCR a tiempo real específica para la detección de carbapenemasas OXA-48, VIM y KPC (OXVIKP, Progenie Molecular). A los aislados con PCR negativa y productores de metalobetalactamasa se les realizó una segunda PCR para la detección de carbape-

nemasas NDM e IMP (Xpert Carba-R, Cepheid). Las técnicas de caracterización molecular de los aislados fueron distintas a lo largo del tiempo, utilizándose técnicas de RAPD (*Random Amplification of Polymorphic DNA*) en un brote producido por *K. pneumoniae* detectado en 2012 y rep-PCR (*Repetitive Element Palindromic PCR*) automatizada (Diversilab, BioMérieux) en un brote por *K. oxytoca* tipificado en 2014.

Se recogieron variables demográficas, microbiológicas y factores de riesgo descritos en la literatura (estancia, servicio de ingreso, diagnóstico principal, presencia de catéter vascular central y de ventilación mecánica, y coincidencia temporal y espacial con otro paciente colonizado o infectado).

Se describieron las variables cuantitativas con la mediana e intervalo intercuartílico (IIC) y las variables cualitativas con la frecuencia de cada categoría. Se calculó la curva epidémica para los casos incidentes de pacientes colonizados o infectados, agrupando Pediatría general, Trasplantes y Hematooncología por presentar idéntica sistemática de cribado. Se estimó la incidencia anual sobre el número de pacientes ingresados anualmente en todas las unidades del HILP y se calculó el porcentaje de pacientes colonizados que tuvieron una infección posterior. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12 para el análisis.

RESULTADOS

Se detectó un total de 290 pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM, de los cuales 239 presentaron colonización y 51, infección. El 49,3% eran mujeres y el 47,6% tenía 5 meses o menos de edad. El 52,1% estaba ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En la tabla 1 se describen las características de los pacientes y del ingreso.

El año 2014 registró la incidencia anual de colonización o infección más alta con 11,8 pacientes por mil ingresos, disminuyendo en 2015 a 5,4%. Ese año fue también el año con menor incidencia de infección, alcanzando un 0,3% (tabla 2).

Como se puede observar en la curva epidémica por servicios (figura 2), durante el periodo de estudio se caracterizaron dos picos de casos, en el año 2012 y 2014, ambos en la UCI Neonatal. Las UCI fueron las unidades con mayor número de casos de colonización e infección hasta 2015, reduciéndose estos drásticamente mientras que se mantuvo el número de casos de colonización encontrado en años anteriores en el resto de servicios.

La mediana de estancia previa a la recogida de la primera muestra positiva fue de 17 días (IIC=7-43). Como se observa en la tabla 3, para el 82,4% de los pacientes la primera muestra positiva para BPC-VIM fue colonización, siendo infección en el 17,6% restante. En estos casos, la muestra clínica más frecuente fue sangre, seguida de localización quirúrgica y orina. El microorganismo aislado más frecuentemente fue la bacteria del género *Klebsiella* (59,0%).

El pico de casos del año 2012 fue producido por *K. pneumoniae* y se caracterizaron 9 cepas aisladas en 8 pacientes

Tabla 1		Características y factores de riesgo de los pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP, 2012-2015.
Sexo, n (%)		
Mujer		143 (49,3)
Hombre		147 (50,7)
Edad, n (%)		
<1 mes		54 (18,6)
1-5 meses		84 (29,0)
6-12 meses		37 (12,8)
1-4 años		65 (22,4)
5-9 años		21 (7,2)
>10 años		29 (10,0)
Estancia (días), mediana (IIC)		43 (19-90)
Unidad de ingreso, n (%)		
UCI Neonatal		95 (32,8)
UCI Pediátrica		56 (19,3)
Pediatria general		32 (11,0)
Trasplantes		70 (24,1)
Hematooncología		16 (5,5)
Reanimación		6 (2,1)
Resto de unidades		15 (5,2)
Diagnóstico principal, n (%)		
Trasplante de órgano		67 (23,1)
Infección		69 (23,8)
Intervención quirúrgica		47 (16,2)
Neoplasia		19 (6,6)
TPH/TMO		9 (3,1)
Neoplasia hematológica		7 (2,4)
Otros		88 (30,3)
Dispositivos asociados, n (%)		
Catéter venoso central		125 (43,1)
Ventilación mecánica		59 (20,3)
Compartía planta con paciente con muestra positiva previa, n (%)		
Sí		244 (84,4)
No		34 (11,8)
No se sabe		11 (3,8)
Total, n (%)		290 (100,0)

IIC=Intervalo intercuartílico.

entre marzo y junio; en 7 pacientes los aislados estaban muy probablemente relacionados genéticamente. Durante el año 2014, los casos producidos por *K. oxytoca* constituyeron un brote muy importante cuyas características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas están publicadas por Herruzo et al., 2017 [13].

Respecto al perfil de sensibilidad en enterobacterias, todos los aislados fueron resistentes a betalactámicos excepto aztreonam (62,9% de aislados sensibles) presentando también sensibilidad a amikacina (92,4%), tigeciclina (86,5%), fosfomicina (82,2%), colistina (39,8%) y ciprofloxacino (38,5%). Imipenem fue el carbapenémico con menos actividad siendo solo

Tabla 2	Número de casos e incidencia anual (casos por mil ingresos) de pacientes colonizados e infectados por BPC-VIM en el HILP, 2012-2015.			
	2012	2013	2014	2015
Pacientes con colonización (n=239)				
Casos (n)	58	48	89	44
Incidencia (%)	6,7	5,5	10,0	5,0
Pacientes con infección (n=51)				
Casos (n)	22	10	16	3
Incidencia (%)	2,6	1,1	1,8	0,3
Total (n=290)				
Casos (n)	80	58	105	47
Incidencia (%)	9,3	6,6	11,8	5,4

Tabla 3	Características de las muestras microbiológicas de los pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP entre 2012-2015.	
Tipo de muestra	n (%)	
Colonización		
Frotis rectal	221 (76,2)	
Otras	18 (6,2)	
Total	239 (82,4)	
Clínica		
Sangre	15 (5,2)	
Orina	13 (4,5)	
Localización quirúrgica	14 (4,9)	
Aspirado bronquial	5 (1,7)	
Otras	4 (1,3)	
Total	51 (17,6)	
Microorganismo	n (%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	114 (39,3)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	57 (19,7)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (11,0)	
<i>Enterobacter</i> spp.	28 (9,7)	
<i>Serratia marcescens</i>	26 (9,0)	
<i>Escherichia coli</i>	17 (5,8)	
<i>Citrobacter</i> spp.	13 (4,5)	
Otros	3 (1,0)	
Total, n (%)	290 (100,0)	

sensibles el 4,4% de los aislados con una CMI₅₀ y CMI₉₀ de 4 y 32 mg/L, respectivamente. Todos los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes a imipenem y meropenem; siendo los antibióticos que presentaron una mayor actividad: colistina (79% de los aislados sensibles), aztreonam (73%), ciprofloxacino (42,1%) y amikacina (26,3%).

En cuanto al seguimiento de los pacientes con colonización por BPC-VIM como primera muestra positiva, 31 de los 239 (13,0%) tuvieron una infección posterior. De estos 31, el 48,4% eran mujeres y la mediana de edad fue 9,2 meses (IIC=4,7-38,5). El tipo de muestra con resultado microbiológico positivo fue sangre en 11 pacientes, aspirado bronquial en 6, orina en 4, herida quirúrgica en 3, bilis en 3, líquido quirúrgico en 3 y líquido cefalorraquídeo en 1. La mediana de tiempo entre colonización e infección fue de 41 días (IIC=10-238). De los restantes 208 pacientes sin infección posterior, el 48,1% eran mujeres y la mediana de edad fue 4,4 meses (IIC=1,1-19,1).

DISCUSIÓN

La amplia diseminación de las BPC en España y en nuestro entorno constituye un importante problema de salud pública en los últimos años que requiere aumentar los esfuerzos de vigilancia epidemiológica y control de estas resistencias bacterianas [18]. Son pocos los estudios publicados de vigilancia epidemiológica continua hospitalaria de BPC en España [12,14,19], siendo más habituales los estudios puntuales de casos o brotes [7-11,20,21] así como estudios de prevalencia [3,15,16,22,23]. El presente estudio muestra la evolución de la incidencia de pacientes pediátricos colonizados o infectados por BPC en un centro hospitalario detectados por un sistema de vigilancia epidemiológica con cribado sistemático de colonización por estas bacterias.

El importante número de casos de colonización por BPC-VIM detectado durante los años 2012 y 2013 hizo considerar la situación en ese momento como endémica en el HILP [4], reforzándose esa valoración tras el brote observado en la UCI neonatal en 2014 [13]. Sin embargo, la disminución radical de casos en 2015 pone en duda tal consideración, apoyando la hipótesis de que se trataba de una situación epidémica. Estas variaciones se debieron principalmente a la situación epidemiológica encontrada en las UCI Neonatal y Pediátrica, donde se detectaron la mitad de los casos en todo el periodo estudiado. En 2015, prácticamente desaparecieron los casos tanto de colonización como de infección en las UCI tras la intensificación de las medidas de control. También podría haber contribuido la instauración del programa de uso racional de antibióticos en la UCI pediátrica [24]. Por otro lado, se intensificaron igualmente las medidas de control en las unidades de Reanimación y Hematooncología, al pasar de un cribado únicamente en caso de brotes a un cribado sistemático semanal, lo que podría explicar el aumento de casos de colonización que se aprecia durante ese año. La continua detección de casos de colonización en 2015 en estas unidades así como en las unidades de Pediatría General y Trasplantes señala la importancia de seguir reforzando las medidas de vigilancia y control en todos los ser-

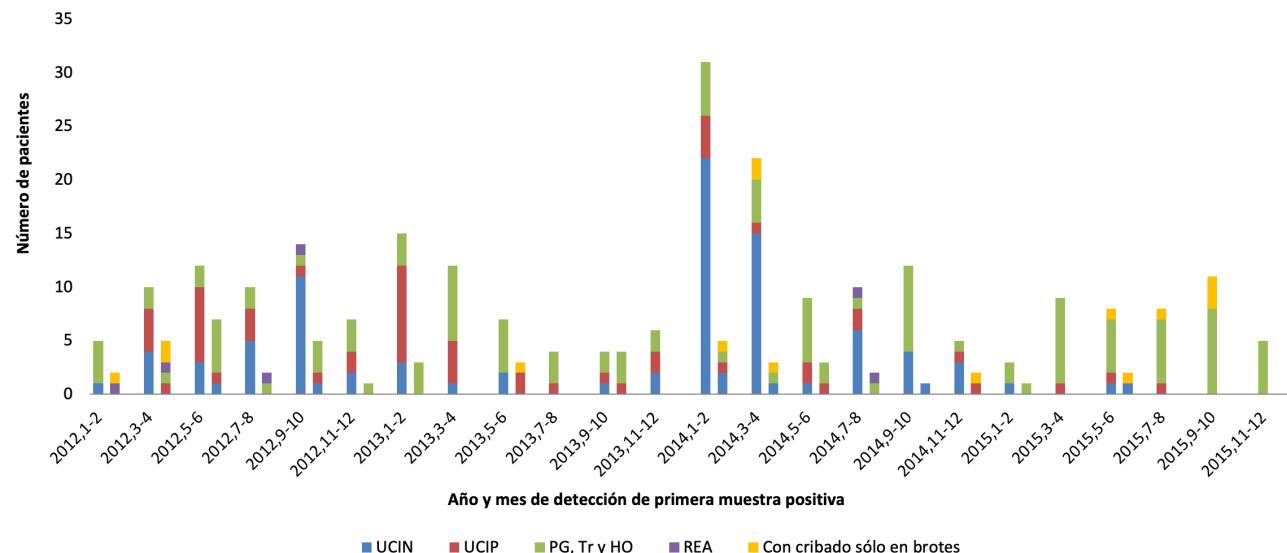


Figura 2 Curva epidémica de pacientes colonizados o infectados por BPC-VIM en el HILP, por unidad de ingreso, 2012-2015

UCIN: UCI Neonatal; UCIP: UCI Pediátrica; PG: Pediatría general; Tr: Trasplantes; HO: Hematooncología; REA: Reanimación. La primera barra de cada marca temporal se refiere al número de pacientes colonizados y la segunda al número de pacientes infectados.

vicios con pacientes que tienen mayor riesgo de colonización e infección por BPC.

Nuestro estudio presenta una ocurrencia de casos mayor entre 2012 y 2014 que algunos de los estudios publicados en nuestro entorno [12,25], aunque resulta difícil la comparación de los datos de incidencia debido a la variabilidad metodológica de los estudios publicados. Esta observación podría atribuirse al empleo de cribado sistemático de colonización en varias unidades así como a la presencia de un elevado número de pacientes de riesgo al ser el HILP un hospital de referencia nacional para una gran variedad de pacientes con patologías graves.

Los pacientes afectados presentaban factores de riesgo para la colonización o infección por BPC descritos en la literatura [5,8,26], como patologías graves subyacentes, procedimientos quirúrgicos o trasplantes de órgano sólido y hematopoyéticos, ingreso en UCI, estancia prolongada y uso de catéter venoso central o ventilación mecánica. La mayoría de los pacientes tenían una edad menor de 4 años, concentrándose especialmente el riesgo en los primeros 6 meses de vida, de manera similar a revisiones anteriores [27,28]. Datos como la negatividad del cribado al ingreso, la estancia prolongada previa a la recogida de la primera muestra positiva, la coincidencia temporal y espacial con otros pacientes afectados y la probable relación genética entre las cepas aisladas durante los brotes indican una transmisión nosocomial. Por ello, fueron claves el refuerzo en la formación del personal sanitario y la dedicación del equipo a la vigilancia y control de la transmisión cruzada intrahospitalaria.

En el presente estudio, el 13,0% de los pacientes colonizados presentaron una infección posterior. El porcentaje es si-

milar a lo reportado en adultos en otros países [29]. Debido a las limitaciones del diseño, no se estudiaron las diferencias de algunas características entre los pacientes únicamente colonizados y los que presentaron infección posterior, como la edad o la presencia de factores de riesgo.

En cuanto al tipo de BPC, la extensión de BPC-VIM es amplia en la región del Mediterráneo y con situación endémica en Grecia [2]. Las BPC detectadas en el HILP son de clase VIM y otros estudios han revelado el mismo tipo de BPC en pacientes pediátricos en nuestro entorno [10-12]. Esto difiere de lo encontrado en población general en nuestro país en los últimos años, siendo OXA-48 la clase de carbapenemasa más prevalente y VIM la segunda en frecuencia [14,16]. Respecto a la especie microbiana, la diversidad de microorganismos involucrados apoya la descripción de la extensión actual de las carbapenemases de clase VIM entre las distintas especies de BPC [1]. Las especies encontradas más frecuentemente, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, coinciden con otros estudios en población pediátrica en nuestro entorno [12]. También se ha encontrado una proporción importante de *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp, esta variabilidad nos indica la gran capacidad de transmisión interespecie que poseen los elementos genéticos móviles que contienen la carbapenemasa tipo VIM.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: 1) Los pacientes con colonización detectada en 2012 tienen mayor tiempo de seguimiento para presentar una infección posterior que aquellos detectados más tarde, 2) el porcentaje de pacientes que presentaron una infección tras ser detectada su colonización podría estar infraestimado al no ser posible la identificación de las infecciones diagnosticadas en otros centros, y 3)

no fue posible recoger algunos factores de riesgo de afectación por BPC, como antibioterapia previa.

En conclusión, se han presentado datos de incidencia de colonización e infección y características clínicas en pacientes pediátricos afectados por BPC-VIM. Estos datos fueron recogidos a través de un sistema de vigilancia epidemiológica con cribado sistemático de colonización en un centro hospitalario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Tras un periodo epidémico, la incidencia de casos disminuyó, sobre todo en las UCI Neonatal y Pediátrica, siendo clave la intensificación de las medidas de vigilancia y control de la transmisión de BPC y la coordinación con los servicios implicados como Microbiología, Admisión y las distintas unidades de Pediatría.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal del servicio de Admisión y de Bioestadística del hospital su colaboración en este estudio y a todo el personal del hospital, pacientes y familiares su implicación en la vigilancia y control de las bacterias multirresistentes.

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. 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 Infect Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:17–23. DOI:10.1016/S0213-005X(14)70170-3.
2. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill.* 2015;20(45):pii=30062. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
3. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β-lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2013;32(2):253–9. DOI:10.1007/s10096-012-1737-0.
4. Herruzo R, Ruiz G, Burgos C, Perez-Blanco V, Gallego S, Mora E, et al. If you are looking for, you can find endemic bla-VIM gene microorganisms, in Children's Hospitals. *Glob Adv Res J Microbiol.* 2016;5(4):42–9. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.692
5. 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(1):89–96. DOI:10.1093/jac/dks364.
6. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3492–4. DOI:10.1128/AAC.49.8.3492-3494.2005
7. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;45(9):1171–8. DOI:10.1086/522288.
8. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):420–7. DOI:10.1128/AAC.05036-11.
9. Miró E, Segura C, Navarro F, Sorlí L, Coll P, Horcajada JP, et al. Spread of plasmids containing the bla(VIM-1) and bla(CTX-M) genes and the qnr determinant in Enterobacter cloacae, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):661–5. DOI:10.1093/jac/dkp504.
10. Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of vim-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(12):1144–6. DOI:10.1097/INF.0b013e3181efaa2d
11. Cendejas E, Gómez-Gil R, Gómez-Sánchez P, Mingorance J. Detection and characterization of Enterobacteriaceae producing metallo-beta-lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;16(2):181–3. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02888.x
12. Quintás Viqueiras A, Hernández Milán B, Soler Fancés MV. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico. *Acta Pediátrica Esp [Internet].* 2016 [cited 2018 Mar 19];74(8):183–7. Available from: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/1301-enterobacterias-productoras-de-carbapenemasas-en-un-hospital-pediatico>.
13. Herruzo R, Ruiz G, Gallego S, Diez J, Sarria A, Omeñaca F. VIM-Klebsiella oxytoca outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. This time it wasn't the drain. *J Prev Med Hyg [Internet].* 2017;58(4):302. Available from: <http://www.jpmh.org/index.php/jpmh/article/view/692>. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.692.
14. 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(12):6344–7. DOI:10.1128/AAC.01513-13.
15. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonization and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect.* 2016;72(2):152–

60. DOI:10.1016/j.jinf.2015.10.008.
16. 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(6):3406–12. DOI:10.1128/AAC.00086-15.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Supplement M100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA; 2015. ISBN 1-56238-990-4 [Electronic].
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – 8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
19. López MA, Torijano MJ, Anseude JC, Oteo J, Bischofberger C, Asensio A, et al. Vigilancia de multirresistencias en la Comunidad de Madrid: Plan de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Gac Sanit*. 2015;29(Espec Congr):225.
20. Rodella AR, Pérez CD-A, Sagrado TS, Ruiz-Garbajosa P, López MJP, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Eurosurveillance* [Internet]. 2012;17(7):20086. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esec.17.07.20086-en>.
21. Robustillo-Rodella A, Pérez-Blanco V, Espinel Ruiz MA, Ruiz Carrasco G, Figueira Iglesias JC, Abad Martín D. Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2017;45(12):1356–62. DOI:10.1016/j.ajic.2017.07.018.
22. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1558–63. DOI:10.1128/JCM.00020-12.
23. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):348–52. DOI:10.1093/jac/dkv355.
24. Paño-Pardo JR, Schüffelmann-Gutiérrez C, Escosa-García L, La-plaza-González M, Moreno-Ramos F, Gómez-Gil R, et al. Opportunities to improve antimicrobial use in paediatric intensive care units: a nationwide survey in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;22(2):171–7. DOI:10.1016/j.cmi.2015.10.015.
25. Colombo S, Scolfaro C, Calitri C, Denina M, Carraro F, De Intinis G, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) in the pediatric setting: results from an 18-month survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(5):599–601. DOI:10.1086/675843.
26. Karaaslan A, Soysal A, Altinkanat Gelmez G, Kepenekli Kadayifci E, Söyletir G, Bakir M. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey. *J Hosp Infect*. 2016;92(1):67–72. DOI:10.1016/j.jhin.2015.09.011.
27. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(6):852–9. DOI:10.1093/cid/cis543.
28. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(1):2. DOI:10.1007/s11908-015-0510-9.
29. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539–43. DOI:10.1016/j.ajic.2015.12.005.



Brief report

Ana Isabel López-Calleja
Elena Morilla Morales
Rossi Nuñez Medina
Marta Fernández Esgueva
Juan Sahagún Pareja
Juan Manuel García-Lechuz
Moya
Isabel Ferrer Cerón
Jesús Viñuelas Bayon
Antonio Rezusta López

Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a Spanish hospital

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet. IIS Aragón. Zaragoza, Spain

Article history

Received: 10 September 2018; Revision Requested: 24 September 2018; Revision Received: 25 September 2018; Accepted: 10 October 2018

ABSTRACT

Objectives. Our objective was to evaluate the *in vitro* activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) non metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates at Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, Spain) from February 2016 to October 2017.

Material and methods. We evaluated the *in vitro* activity of ceftolozane-tazobactam and other antipseudomonal antibiotics against 12 MDR and 117 XDR non metallo-β-lactamase producing *P. aeruginosa* isolates. Ceftolozane-tazobactam minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined by MIC gradient diffusion test strip.

Results. Among the 129 MDR/XDR isolates included, 119 (92.2%) were susceptible to ceftolozane-tazobactam, and ten (7.8%) were resistant. MIC₅₀ was 2 mg/L, and MIC₉₀ 4 mg/L. Ceftolozane-tazobactam was the second most active antibiotic after colistin, overtaking amikacin.

Conclusions. Ceftolozane-tazobactam is a valuable treatment option for MDR and XDR *P. aeruginosa* infections in our setting.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug resistance, extensively drug resistance, ceftolozane-tazobactam, beta-lactams

Actividad de ceftolozano-tazobactam en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y extremadamente resistente en un hospital español

RESUMEN

Objetivos. Nuestro objetivo fue evaluar la sensibilidad *in vitro* de ceftolozano-tazobactam en aislados clínicos de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR) desde Febrero de 2016 a Octubre de 2017 en el Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (España).

Material y métodos. Evaluamos la actividad *in vitro* de ceftolozano-tazobactam y otros antibióticos anti-pseudomónicos en 12 aislados de *P. aeruginosa* MDR y en 117 aislados XDR, no productores de metalo-β-lactamasas. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftolozano-tazobactam mediante tiras de difusión en gradiente.

Resultados. Entre los 129 aislados MDR/XDR incluidos, 119 (92,2%) fueron sensibles a ceftolozano-tazobactam, y diez (7,8%) presentaron resistencia. La CMI₅₀ fue de 2 mg/L, y la CMI₉₀ de 4 mg/L. Ceftolozano-tazobactam fue el segundo antibiótico más activo después de colistina, superando a amikacina.

Conclusiones. Ceftolozano-tazobactam es una opción de tratamiento válida para infecciones causadas por *P. aeruginosa* MDR y XDR en nuestro entorno.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, multirresistente, extremadamente resistente, ceftolozano-tazobactam, beta-lactámicos

Correspondence:

Ana Isabel López-Calleja
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet. IIS Aragón.
3^a planta Edificio de Consultas Externas - c/ Padre Arrupe s/n, 50009 Zaragoza
Phone: 976765542 - Fax: 976765541
Email: ailopezc@aragon.es

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa is a ubiquitous non-fermentative Gram-negative bacterium and one of the leading causes of nosocomial infections. A point-prevalence study lead by the European Centre for Disease Prevention and Control in 2011-2012 found that almost 9% of hospital-acquired infections were caused by *P. aeruginosa*, whereas a Spanish EPINE survey in 2016 identified it as the second cause of nosocomial infections (after *Escherichia coli*), being present in 10.5% of isolates [1]. *P. aeruginosa* is intrinsically resistant to many antibiotics due to the high inducible expression of multidrug efflux pumps, low levels of non-specific porins, necessary for penetration of hydrophilic antibiotics, and due to the inducible expression of β-lactamases, such as AmpC [2]. *P. aeruginosa* is also highly capable of developing acquired resistance through chromosomal mutations that can lead to overexpression of AmpC or efflux pumps or to downregulation or loss of OprD porin, one of the mechanisms responsible of imipenem and meropenem resistance. It can also acquire resistance by horizontal gene transfer: plasmid-borne expression of extended-spectrum β-lactamases (ESBL), aminoglycoside-modifying enzymes and 16S rRNA methylases have been described in *P. aeruginosa* [2].

The increasing spread of multidrug-resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) *P. aeruginosa* is a growing concern worldwide [3]. Recent epidemiological studies reported MDR prevalence in *P. aeruginosa* of around 15% and XDR-prevalence ranging between 2.6% and 9.6% from in- and outpatients in North America [4, 5]. In Spain, the prevalence of MDR strains is already above 30% [3, 6].

Ceftolozane-tazobactam is a combination of a novel cephalosporin with the β-lactamase inhibitor tazobactam, approved for the treatment of complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and currently under investigation for the treatment of ventilator-associated pneumonia [7]. Unlike the previous-generation cephalosporins, ceftolozane-tazobactam has demonstrated increased stability to AmpC β-lactamases; it is also unaffected by the loss of expression of OprD porin and by the overexpression of multidrug efflux pumps [7]. The activity of ceftolozane is compromised in the presence of carbapenemases, such as metallo-β-lactamases (MBL) [7]. Ceftolozane-tazobactam constitutes a valuable treatment option for MDR gram-negative pathogens and is currently the cephalosporin with the highest activity against *P. aeruginosa* [3, 8].

The objective of the present study was to evaluate the *in vitro* activity of ceftolozane-tazobactam against MDR and XDR non MBL producing *P. aeruginosa* clinical isolates, in order to assess its suitability as treatment in infections caused by MDR and XDR *P. aeruginosa* in our setting.

MATERIALS AND METHODS

Samples were obtained from in- and outpatients at Hos-

pital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (Spain), between February 2016 and October 2017. Bacterial identification was performed by MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics) and antimicrobial susceptibility testing by MicroScan WalkAway (Beckman Coulter). The following antibiotics were routinely tested: ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam, aztreonam, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, gentamicin, tobramycin, amikacin, and colistin. Current EUCAST breakpoints [9] were applied to define resistance/susceptibility.

Ceftolozane-tazobactam minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined by MIC gradient diffusion test strip (Liofilchem). MDR isolates were defined as those non-sus-

Table 1 Characteristics of the 129 MDR/XDR *P. aeruginosa* isolates.

Characteristics	n (%)
Type of sample	
Respiratory	59 (45.8)
Urine	51 (39.5)
Surgical wound	9 (7.0)
Blood	2 (1.6%)
Catheter	1 (0.8%)
Others	7 (5.4)
Origin of patient	
In-patient	99 (76.8%)
Out-patient	30 (23.2)
MDR	12 (9.3)
XDR	117 (90.7)
Isolates susceptible to:	
Amikacin	101 (78.2)
Gentamicin	31 (24.0)
Tobramycin	54 (41.9)
Ceftazidime	13 (10.1)
Cefepime	14 (10.8)
Piperacillin-tazobactam	8 (6.2)
Ceftolozane-tazobactam	119 (92.2)
Imipenem	16 (12.4)
Meropenem	7 (5.4)
Aztreonam	0 (0)
Ciprofloxacin	10 (7.0)
Levofloxacin	5 (3.9)
Colistin	128 (99.2)
Isolates only susceptible to colistin and amikacin	49 (38)
Isolates only susceptible to colistin	13 (10.1)

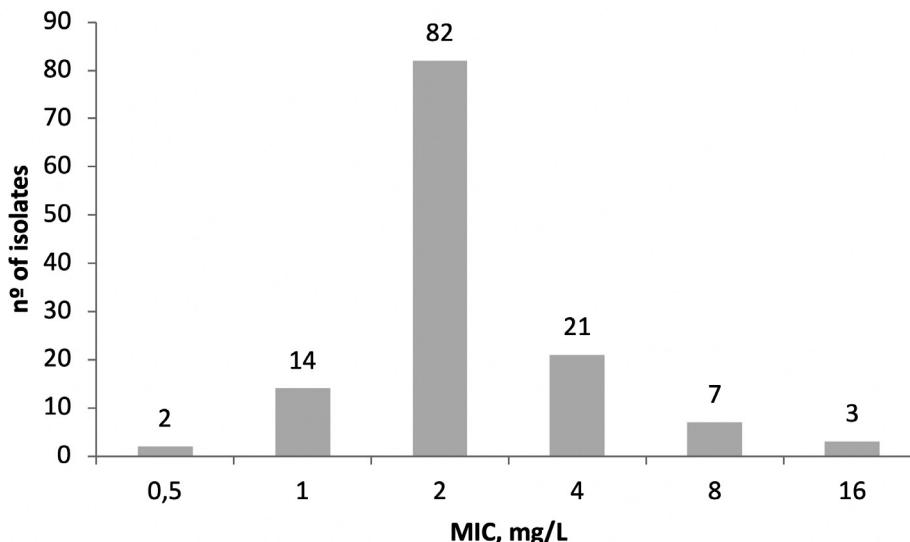


Figure 1 Distribution of ceftolozane-tazobactam minimal inhibitory concentrations (MIC) among the 129 *P. aeruginosa* isolates.

ceptible to ≥ 1 agent in at least 3 antibiotic classes; XDR isolates were defined as those only susceptible to ≥ 1 agent in maximum 2 antibiotic classes [10]. MBL producing isolates were excluded from the analysis since ceftolozane-tazobactam is not active against them. MBL production was screened by phenotypic methods: combined disk test with imipenem 10 µg (Oxoid) and imipenem 10 µg with 750 µg of EDTA (Sigma-Aldrich) in-house added and by Neo-Rapid CARB Kit (Rosco); and confirmed by real-time PCR (Check Direct CPE Kit Check-Points Health B.V.).

RESULTS

During the period studied, a total of 1,421 *P. aeruginosa* non-duplicate isolates were obtained; of these, 141 (9.9%) were defined as MDR and 316 (22.2%) as XDR. A total of 68 (4.7%) isolates were MBL producing.

In a total of 129 MDR/XDR *P. aeruginosa* non-duplicate isolates (one isolate per patient) and non-MBL producing ceftolozane-tazobactam could be tested and were included in the study. Of the 129 isolates, 12 (9.3%) were defined as MDR and 117 (90.7%) as XDR. One hundred-and-eight (83.7%) patients were male, mean age (SD) was 63.9 (18.0) years; most were in-patients (76.8%). The majority of isolates were from respiratory samples (45.8%) and urine samples (39.5%). The rates of susceptibility to the antibiotics included in the panel and other characteristics are summarized in table 1. Most isolates were classified as XDR, with a median of two active antibiotics out of 12 tested (range: 0-8). All except one isolate were susceptible to colistin. Other antibiotics more frequently active against *P. aeruginosa* isolates were amikacin (78.2%)

and tobramycin (41.9%). A few isolates were susceptible to imipenem (12.4%), meropenem (5.4%), ceftazidime (10.1%), cefepime (10.8%) and piperacillin-tazobactam (6.2%). Only 34 (26.3%) isolates were susceptible to all the β -lactams tested. Thirteen (10.1%) isolates were only susceptible to colistin, and 49 (38%) were only susceptible to colistin and amikacin.

When susceptibility to ceftolozane-tazobactam was analyzed, 119 isolates (92.2%) were susceptible and 10 (7.8%) isolates showed MIC above the susceptibility breakpoint (4 mg/L); MIC_{50} was 2 mg/L, and MIC_{90} was 4 mg/L (figure 1). Among the 10 resistant isolates, five were susceptible to amikacin, and all were susceptible to colistin. Nine isolates were non-susceptible to the other β -lactams tested, and only one isolate was susceptible to imipenem and meropenem. Seven of the ten resistant isolates came from respiratory specimens.

DISCUSSION

Although β -lactams are the mainstream therapy for *P. aeruginosa* infections, resistances to these drugs are increasingly common [1,3,4,5]. Thus, oprD porin mutation-mediated suppression causes resistance to carbapenems; overexpression of β -lactamase AmpC inactivates penicillins, cephalosporins and monobactams, whereas efflux pump up-regulation causes resistance to various β -lactams, fluoroquinolones and aminoglycosides. Plasmid-encoded ESBLs and MBLs are emergent and worrisome mechanisms of resistance in *P. aeruginosa* [1].

The combination of the fifth-generation cephalosporin ceftolozane, which is less affected by loss of OprD, over-expression of efflux pumps or AmpC than other available β -lactams, joined to tazobactam, which inhibits a wide variety

of beta-lactamases (but not AmpC or MBLs), covers most of the pathogens causing β -lactam resistance [7]. Indeed, in the present study, only 7.8% of MRD/XDR non-MBL isolates were resistant to ceftolozane-tazobactam, whereas almost 75% of them were non-susceptible to the rest of the tested β -lactams. Two previous studies reported similar rates (from 4.8% to 7%) of non-MBL mediated resistance to ceftolozane-tazobactam in MDR and XDR *P. aeruginosa* [11,12].

In our study, we did not further explore the mechanisms of such resistance. When Moya *et al.* explored the mechanisms of pan- β -lactam resistance in *P. aeruginosa* (including ceftolozane), they found that all pan-resistant isolates lacked OprD, overexpressed AmpC and efflux pumps, and 5 out of 6 isolates had modifications in penicillin-binding protein (PBP) profiles [13]. An epidemiological study on a collection of 150 XDR isolates from Spanish hospitals reported an overall rate of non-susceptibility to ceftolozane-tazobactam of 31%, mediated by horizontally acquired carbapenamases, although potentially relevant PBP3 mutations were also detected [14]. Other studies identified AmpC overexpression and chromosomal mutations as potential mechanism of resistance to ceftolozane/tazobactam [15-17]. In our study, the ceftolozane-tazobactam MIC for non-MBL producing isolates ranged between 8 and 16 mg/L, which is only 2-4 fold higher than the breakpoint. It is reasonable to suggest that a massive overexpression of AmpC and/or the mutations, such as target modification, could lead to the observed non-MBL-mediated resistance.

Nonetheless, the activity of ceftolozane-tazobactam against the tested MDR and XDR isolates was high (92.2%) and was only surpassed by colistin. We conclude that ceftolozane-tazobactam is a valuable treatment option for complicated infections caused by MDR and XDR non-MBL producing *P. aeruginosa* isolates in our setting.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Medical writing support was provided by Merck Sharp and Dohme (without being involved in manuscript content).

REFERENCES

- Ruiz-Garbajosa P, Canton R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. Rev Esp Quimioter. 2017;30 Suppl 1:8-12. PMID: 28882007
- Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:39. PMID: 28261568
- 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(1): 78-100 PMID: 29480677
- Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3). PMID: 28069652
- Walkty A, Lagace-Wiens P, Adam H, Baxter M, Karlowsky J, Mulvey MR, et al. Antimicrobial susceptibility of 2906 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals over a period of 8 years: Results of the Canadian Ward surveillance study (CANWARD), 2008-2015. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;87(1):60-3. PMID: 28336136
- Fernandez-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, Gabarrus A, Esperatti M, Terraneo S, et al. Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. J Infect. 2017;74(2):142-52. PMID: 27865895
- Zhanell GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs. 2014;74(1):31-51. PMID: 24352909
- Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. P T. 2014;39(12):825-32. PMID: 25516692
- "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016 and Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org/>"
- Magiorakos AP, 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(3):268-81. PMID: 21793988
- Schaumburg F, Bletz S, Mellmann A, Becker K, Idelevich EA. Susceptibility of MDR *Pseudomonas aeruginosa* to ceftolozane/tazobactam and comparison of different susceptibility testing methods. J Antimicrob Chemother. 2017;72(11):3079-84. PMID: 28961968
- Wi YM, Greenwood-Quaintance KE, Schuetz AN, Ko KS, Peck KR, Song JH, et al. Activity of Ceftolozane/Tazobactam Against Carbapenem-Resistant, Carbapenemase Non-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and Associated Resistance Mechanisms. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(1). PMC: 5740377
- Moya B, Beceiro A, Cabot G, Juan C, Zamorano L, Alberti S, et al. Pan-beta-lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(9):4771-8. PMID: 22733064
- Del Barrio-Tofino E, Lopez-Causape C, Cabot G, Rivera A, Benito N, Segura C, et al. Genomics and Susceptibility Profiles of Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(11). PMID: 28874376
- Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA,

- et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. Clin Infect Dis. 2017;65(1):110-20. PMID: 29017262
16. Fraile-Ribot PA, Cabot G, Mulet X, Periañez L, Martín-Pena ML, Juan C, et al. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2017 Nov 14. DOI: 10.1093/jac/dkx424 PMID: 29149337.
17. Díaz-Cañestro M, Periañez L, Mulet X, Martin-Pena ML, Fraile-Ribot PA, Ayestarán I, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 37(11):2191-2200. DOI: 10.1007/s10096-018-3361-0 PMID: 30141088.



Original breve

Oscar Herráez Carrera¹
María Huertas Vaquero²
María Ángeles Asencio Egea²
Jorge Gaitán Pitera²
Rafael Carranza González²

Evaluación económica de la implantación del autoanalizador Alfred 60/AST de detección de crecimiento bacteriano con sembrador automático

¹Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Calidad. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

²Laboratorio de Microbiología. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

Article history

Received: 17 September 2018; Accepted: 15 October 2018

RESUMEN

Introducción. En los laboratorios de microbiología se impone cada vez más utilizar sistemas de cribado automatizados para descartar las orinas negativas. Nuestro objetivo fue estimar el umbral presupuestario a partir del cual el autoanalizador Alfred-60/AST sería rentable para nuestro hospital.

Material y métodos. Estudio de minimización de costes mediante árboles de decisión, realizado en un Hospital General. Se comparó el coste del urocultivo tradicional con el procesamiento automático mediante Alfred-60/AST. El procesamiento tradicional supone el cultivo manual de todas las orinas recibidas en agar sangre y MacConkey e identificación de todos los microorganismos aislados con el sistema Vitek-2. El autoanalizador sembraría solo las orinas positivas en un medio cromogénico que identificaría directamente los aislamientos de *Escherichia coli*.

Resultados. Las variables con mayor impacto económico en el modelo fueron la probabilidad de obtener un cultivo positivo, la prevalencia de *E. coli* en los urocultivos y el coste por muestra del sembrador. El análisis de sensibilidad multivariante mostró que el modelo es sólido. El análisis de sensibilidad bivariante mostró que el modelo es sensible a la modificación de los costes, principalmente del sembrador automático. A un valor umbral de 1,40 euros por determinación, el procesamiento automático reduciría los costes anuales en 2.879 euros.

Conclusión. La introducción del autoanalizador Alfred-60/AST en nuestro laboratorio a un precio de 1,40

euros por determinación reduciría la carga de trabajo en el procesamiento de orinas, ahorrando tiempo y costes

Palabras clave: sembrador automático; Alfred-60/AST; cribado de orinas; nefelometría

Economic evaluation of the Alfred 60/AST device implantation for bacterial growth detection with automatic sewing machine

ABSTRACT

Introduction. It is becoming increasingly necessary to automatize screening of urine samples to culture at Microbiology laboratories. Our objective was to estimate the budget threshold from which the Alfred 60/AST device would be profitable for our hospital.

Material and methods. Cost minimization study by decision trees, carried out in a General Hospital. The cost of traditional urine culture and urine processing using Alfred-60/AST were compared. Traditional processing involves the culture of all urine specimens received onto blood and MacConkey agar, and identification of every microorganism isolated by Vitek-2 system. The autoanalyzer would only inoculate the positive urines onto a chromogenic media, directly identifying the *Escherichia coli* isolates.

Results. The variables with the greatest economic impact in the model were the probability of obtaining a positive culture, the prevalence of *E. coli* in the urine cultures and the cost per sample using Alfred-60/AST. The multivariate sensitivity analysis showed that the model was solid. The bivariate sensitivity analysis showed that the model is susceptible to cost modification, mainly of the automatic device. At a threshold value of 1.40 euros/determination, the automatic processing would decrease the annual costs in 2,879 euros.

Conclusion. The introduction of the Alfred-60/AST device

Correspondencia:

Oscar Herráez Carrera
Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Calidad. Hospital General La Mancha Centro, Avenida de la Constitución, 3 ; 13.600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
Tfno: 926 580574
Fax: 926 546882.
E-mail: oscarherraez@yahoo.es

in our laboratory at 1.40 euros/determination would reduce urine processing workload, saving time and costs.

Keywords: automatic sewing machine; Alfred-60/AST device; urine screening; nephelometry

INTRODUCCIÓN

La solicitud de urocultivos supone aproximadamente un tercio del total de las peticiones que recibe el laboratorio de microbiología, y más del 70% de estos cultivos resultan negativos [1]. En los hospitales que reciben por encima de 100-150 orinas diarias se impone cada vez más descartar las orinas negativas mediante sistemas automatizados y cultivar solo las positivas [1]. Es por ello que la implementación de un sistema de cribado de bacteriuria, rápido y eficaz podría ofrecer ventajas asistenciales tanto por la inmediatez de un resultado negativo como por reducir la carga de trabajo al disminuir el volumen de orinas a sembrar.

La aparición en el mercado de sembradores automáticos disminuye en gran medida el tiempo dedicado a los cultivos y sistematiza dicha siembra, con lo que se reduce el riesgo de errores y mejora la calidad analítica [2]. El autoanalizador Alfred 60/AST, que detecta y cuantifica el crecimiento bacteriano mediante nefelometría láser (light scattering), presenta la ventaja de cribar las orinas negativas con un valor predictivo negativo del 97,5% a la vez que siembra las positivas [3]. Sin embargo, la introducción en el laboratorio de una tecnología de cribado podría encarecer el procesamiento microbiológico de las orinas [4]. Nuestro objetivo ha sido estimar el umbral presupuestario a

partir del cual la introducción en el laboratorio del autoanalizador Alfred 60/AST sería rentable para nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de minimización de costes mediante el análisis económico con árboles de decisión, realizado en el laboratorio de Microbiología de un hospital general de segundo nivel. El laboratorio atiende a una población aproximada de 210.000 habitantes, con procesamiento de más de 100.000 muestras anuales.

Se comparó el coste de la realización del urocultivo tradicional con el procesamiento automático mediante el autoanalizador Alfred 60/AST (Alifax, Padua, Italia). La adecuación de los gastos asociados al urocultivo dependerá de: a) los costes asociados al sembrador automático, a los medios de cultivo empleados y a la identificación de los microorganismos aislados, y b) del porcentaje de orinas con resultado positivo, negativo y contaminado. El coste del antibiograma no se tiene en cuenta porque se realizaría de la misma manera por los dos métodos.

Las dos alternativas de procesamiento del urocultivo serían:

1) Procesamiento tradicional. Cultivo manual de todas las orinas recibidas durante los últimos 5 años en nuestro laboratorio. Se incluyen los costes del agar sangre y MacConkey y de la identificación de todos los microorganismos aislados mediante Vitek-2® o Vitek-MS® (BioMérieux, Francia).

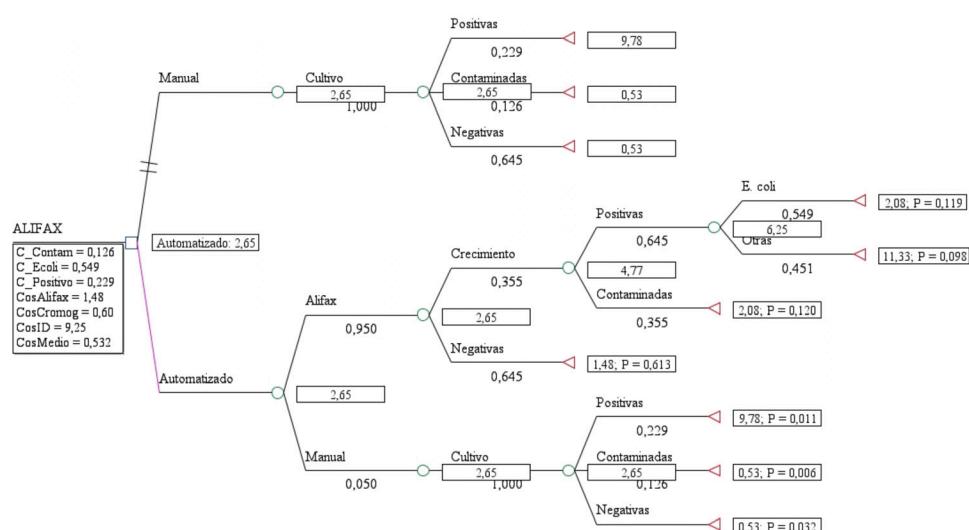


Figura 1 | Árbol de decisión con las dos alternativas propuestas.

C_Contam: cálculo del coste del urocultivo con resultado contaminado, *C_Ecoli:* cálculo del coste del urocultivo con identificación de *E. coli*, *C_Positivo:* cálculo del coste del urocultivo con resultado positivo, *CosAlifax:* precio/determinación del autoanalizador, *CosCromog:* precio del medio cromogénico, *CosID:* precio de la identificación de los aislamientos, *CosMedio:* Coste de los medios no cromogénicos.

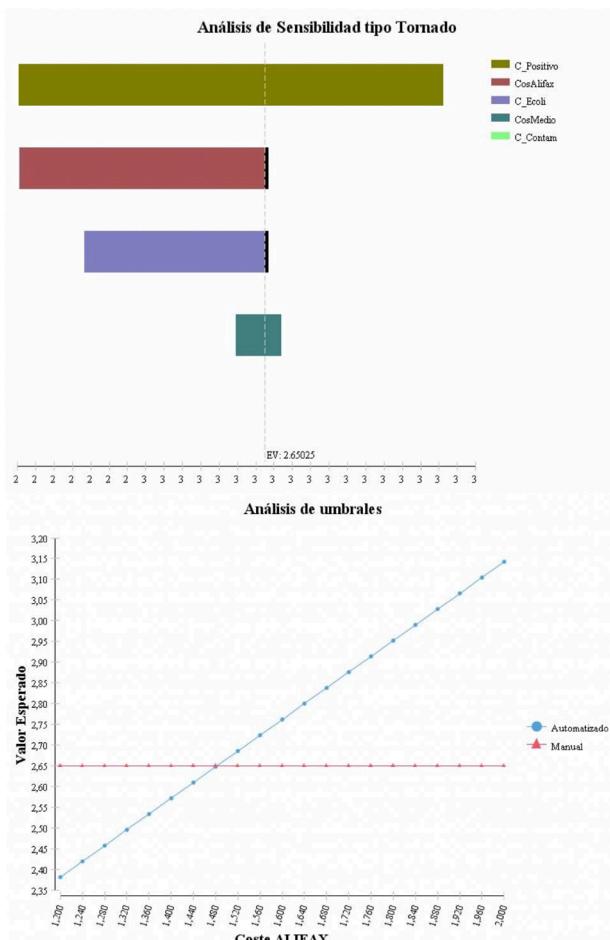


Figura 2 Análisis de sensibilidad.

Gráfica de arriba: análisis tornado (multivariante). Gráfica de abajo: análisis de umbrales (bivariante). *C_positivo*: probabilidad de obtener un cultivo positivo, *CosAlifax*: coste/determinación del autoanalizador, *C_Ecoli*: prevalencia de *E. coli* en los urocultivos, *CosMedio*: precio del medio cromogénico, *C_contamin*: probabilidad de obtener un cultivo contaminado.

Tabla 1		Variación de los gastos en función del coste por determinación del sembrador automático				
Alifax	Automático	Manual	Automático anual	Manual anual	Sobrecoste automático	
1,40	2,572	2,65	94.945,38	97.824,75	-2.879 €	
1,44	2,610	2,65	96.348,15	97.824,75	-1.477 €	
1,48	2,648	2,65	97.750,92	97.824,75	-74 €	
1,52	2,686	2,65	99.153,69	97.824,75	1.329 €	
1,56	2,724	2,65	100.556,46	97.824,75	2.732 €	
1,60	2,762	2,65	101.959,23	97.824,75	4.134 €	
1,64	2,800	2,65	103.362,00	97.824,75	5.537 €	
1,68	2,838	2,65	104.764,77	97.824,75	6.940 €	
1,70	2,860	2,65	105.576,90	97.824,75	7.752 €	

2) Procesamiento automático del 95% de las orinas recibidas en el mismo periodo de tiempo; se estima que el 5% de los urocultivos se procesarían manualmente (orinas del turno de tarde-noche o festivos). El autoanalizador Alfred identificaría directamente los urocultivos con resultado negativo y sembraría solo las orinas detectadas como positivas. La utilización de un medio cromogénico, como el ChromID® CPS (BioMérieux, Francia), identificaría directamente el crecimiento de colonias de *Escherichia coli*, que supone el 55% de los microorganismos aislados en las orinas de nuestra área sanitaria. El resto de uropatógenos requerirán identificación a nivel de especie mediante el sistema comercial Vitek®. El mantenimiento del sembrador y su puesta en marcha correrían a cargo del proveedor.

En el árbol de decisión se incluyen las probabilidades de cada nodo y los costes asociados a cada procedimiento en base a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio durante los últimos 5 años (figura 1).

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas o estándares éticos comparables.

RESULTADOS

El análisis de sensibilidad multivariante (figura 2) muestra que el modelo es robusto. Las variables con mayor impacto económico en el modelo son la probabilidad de obtener un cultivo positivo, la prevalencia de *E. coli* en los urocultivos y el coste por muestra del sembrador automático. Con un impacto mucho menor en el modelo se encuentra el coste del medio cromogénico. El porcentaje de cultivos positivos y de aislamientos de *E. coli* urinarios son variables probabilísticas, por lo que no pueden modificarse. El análisis de sensibilidad bivariante (figura 2), que incluye las variables de costes con impacto en el modelo, muestra que el modelo es sensible a la modificación de los costes, principalmente del sembrador automático. El análisis de umbrales nos permite, además, identificar el coste por determinación del sembrador a partir del cual se conseguiría disminuir gastos respecto al procedimiento manual.

En la tabla 1 se muestra la variación de los costes de los dos procedimientos en función del precio por determinación del autoanalizador. Con una oferta de 1,48 €/determinación la implementación del dispositivo Alfred en nuestro laboratorio no supondría ningún gasto adicional, igualando así los costes del procesamiento de urocultivos que se tienen actualmente. Si esta oferta fuera de 1,40 €/determinación, se estima que el laboratorio ahorraría 2.879 € anuales.

DISCUSIÓN

Con este trabajo mostramos cómo la introducción en el laboratorio de Microbiología de una técnica de detección precoz del crecimiento

bacteriano permitiría optimizar el procesamiento de las orinas, ahorrando tiempo y costes.

El método de cribado de orinas más utilizado en la última década ha sido la citometría de flujo, con el inconveniente de la subjetividad en la evaluación de los puntos de corte óptimos, con resultados muy heterogéneos en función del tipo de población seleccionada [4-7]. La utilidad del autoanalizador Alfred radica en su capacidad para detectar con precisión muestras de orina negativas en un umbral de 800 UFC/ml (4 horas de incubación), permitiendo reducir la siembra de urocultivos en un 72% [3]; no obstante, puede detectar positivos en 45 minutos siempre que la concentración bacteriana sea suficientemente alta [3]. Otra ventaja viene dada por basarse en la dinámica de crecimiento para la detección, siendo más sensible para detectar uropatógenos que contaminantes [8,9]. Del mismo modo, detectaría otros microorganismos fastidiosos que no crecerían en los medios habituales, como *Mycoplasma* y *Ureaplasma* [1], con su posible repercusión clínica. Por el contrario, como limitación, no detectaría crecimiento en muestras de pacientes que han recibido antibióticos. Además, algunos autores consideran que esta tecnología es menos confiable para identificar levaduras, lo que podría atribuirse a los recuentos bajos [10] o a las bajas tasas de crecimiento asociados con ITU por levaduras [8]. Por ello, convendría añadir agar sabouraud a las orinas en las que se solicite cultivo de hongos.

La evaluación económica en Sanidad se ha llevado a cabo mediante la definición de modelos como los árboles de decisión, siendo de gran utilidad para la toma de decisiones sobre una intervención sanitaria, como sería la introducción de una nueva tecnología [11]. Con el valor umbral de 1,40 euros por determinación para el autoanalizador Alfred, el modelo propuesto selecciona como mejor opción el procesamiento automatizado por conseguir una reducción de los costes. Por tanto, implantar esta metodología en nuestro laboratorio supondría una clara mejora para la gestión de este, ya que permitiría un ahorro de aproximadamente 3.000 € anuales. No se ha incluido una rama alternativa consistente en sembrar todas las orinas en un medio cromogénico porque, aunque reduciría gastos, no aportaría ninguna otra ventaja significativa.

Desde la perspectiva del laboratorio, el autoanalizador Alfred, además de disminuir los costes, mejoraría la eficacia y calidad del diagnóstico microbiológico al reducir el tiempo de emisión de resultados, disminuir el tiempo de procesamiento y los errores asociados. Desde la perspectiva de la gerencia se favorecería la eficiencia asistencial, pues al informar un resultado negativo en el mismo día se orienta el diagnóstico, reduciendo el número de consultas médicas; al mismo tiempo, podría evitarse la administración innecesaria de antibióticos, con los consiguientes efectos adversos y aparición de resistencias. En el caso de informar la detección de crecimiento (diagnóstico presuntivo de ITU), podría instaurarse un tratamiento antibiótico precoz con mayor evidencia. Por otra parte, se estima que el tiempo necesario para la siembra de un cultivo es 8 veces superior al requerido para un proceso automático [12], por lo que el ahorro temporal en el procesamiento de las orinas permitiría realizar una evaluación preanalítica de las muestras más

eficiente, con beneficio para el resto de muestras que llegan a este laboratorio.

Sería interesante realizar estudios que comprobaran si realmente el equipo permite diferenciar entre uropatógenos y contaminantes, ya que la tasa de contaminación de los urocultivos no es despreciable [7,13]. La realización de un estudio de coste-efectividad podría poner de manifiesto el impacto clínico de la automatización del procesamiento de orinas sobre la prescripción de antibióticos, y por tanto, sobre la calidad asistencial del paciente. El autoanalizador Alfred permite también trabajar con líquidos biológicos, así como la realización de antibiogramas rápidos con resultados muy prometedores [14], sobre todo en combinación con la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight) [15].

En conclusión, el procesamiento automático de orinas a 1,40 € por determinación permitiría la introducción del autoanalizador Alfred 60/AST en nuestro laboratorio con un ahorro de aproximadamente 3.000 euros anuales y una mejora en la eficiencia y calidad diagnóstica.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Cercenado E, Cantón R, editors. Procedimientos en Microbiología Clínica 14a. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010 [último acceso 29 Agosto 2018].
2. Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. Clin Chim Acta. 2009;404(1):68-74. PMID: 19302988
3. Alifax. 2011. Alfred 60 and Alfred 60/AST user manual. Alifax revision 2.0-2011-11-22. Alifax, Padua, Italy.
4. Broeren MA, Bahcecí S, Vader HL, Arents NL. Screening for Urinary Tract Infection with the Sysmex UF-1000i Urine Flow Cytometer. J Clin Microbiol. 2011;49(3):1025-9. PMID: 21248088
5. Jolkonen S, Paattiniemi E-L, Karpanoja P, Sarkkinen H. Screening of Urine Samples by Flow Cytometry Reduces the Need for Culture. J Clin Microbiol. 2010;48(9):3117-21. PMID: 20592157
6. Muñoz-Algarra M, Martínez-Ruiz R, Orden-Martínez B. Evaluación del sistema automatizado UF-1000i® en el diagnóstico de infección urinaria. Enferm Infect Microbiol Clin. 2013;31(1):29-31. PMID:22858173
7. de Frutos-Serna M, Asensio-Calle ML, Haro-Pérez AM, Blázquez-de Castro AM, Gutiérrez-Zufiaurre MN, Iglesias-García J. Evaluación

- del citómetro UF-1000i como método de cribado en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2014;32(3):147-51. PMID: 23642284
8. Lahanas S, Stathopoulos G, Chan RC, van Hal SJ. Evaluation of the Alfred 60/AST Device as a Screening Test for Urinary Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2013;51(10):3406-8. PMID: 23885005
 9. Iki A, Bekdemir P, Ulger N, Soyletir G. Rapid reporting of urine culture results: impact of the uro-quick screening system. *New Microbiol.* 2010;33(2):147-53. PMID: 20518276
 10. Marschal M, Wienke M, Hoering S, Autenrieth IB, Frick J-S. Evaluation of 3 different rapid automated systems for diagnosis of urinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;72(2):125-30. PMID: 22104187
 11. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. New York: Oxford University Press, 2015.
 12. Boonen KJ, Koldewijn EL, Arents NL, Raaymakers PA, Scharnhorst V. Urine flow cytometry as a primary screening method to exclude urinary tract infections. *World J Urol.* 2011;31(3):547-51. PMID: 22588552
 13. Herráez O, Asencio MA, Carranza R, Jarabo MM, Huertas M, Redondo O, et al. Sysmex UF-1000i flow cytometer to screen urinary tract infections: the URISCAM multicentre study. *Lett Appl Microbiol* 2018;66(3):175-81. PMID: 29223137
 14. March Rosselló GA, Bratos Pérez MA. Antibiograma rápido en Microbiología Clínica. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2016;34(1):61-8. PMID: 25559705
 15. Iñigo M, Coello A, Fernández-Rivas G, Rivaya B, Hidalgo J, Quesada MD, et al. Direct Identification of Urinary Tract Pathogens from Urine Samples, Combining Urine Screening Methods and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2016;54(4):988-93. PMID: 26818668



Clinical-Pathological Conference

José Ramón Paño^{1,2,*}
Carlos Pigrau^{3,*}
Elena Morte^{1,2}
Benito Almirante³
Patricia Muñoz^{4,5,6,7}
Emilio Bouza^{4,5,6,7}

A man from Morocco and chronic hip pain

¹Infectious Disease Service, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza. Spain.

²Instituto de Investigaciones Sanitarias Aragón (IIS Aragón)

³Infectious Disease Service. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

⁴Division of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁶Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spain.

⁷CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid, Spain

Article history

Received: 1 August 2018; Revision Requested: 21 September 2018; Revision Received: 18 October 2018; Accepted: 25 October 2018

PRESENTATION OF CASE (DR. JOSÉ RAMÓN PAÑO)

The patient was a 52-year-old male, born in Morocco, and living in Spain for the last 25 years. He was diagnosed with Diabetes Mellitus more than 25 years before and was a heavy smoker until he quit 6 years ago.

At the age of 25, he suffered a closed hip fracture after an uncertain intensity occupational accident while working as a farmer and required surgery with placement of osteosynthesis material that apparently consisted in an intramedullary nail. Hardware had to be removed after a short time (2-3 months) due to infection, as endorsed by the patient, although he did not provide any information on the nature of the infection or the antimicrobial treatment received.

The patient was a native of northern Morocco, a shoemaker by profession, in an inactive situation at the present time and awaiting a disability concession. He lived with a friend and receives habitual treatment with long-acting insulin glargine and acetaminophen.

Chief complaint. He was admitted from the outpatient Orthopedic Clinic due to pain in the right hip that was pointed at fingertips. The pain had intensified in recent years and the patient had progressive gait limitation that prevented him from walking without the help of a cane. Over the past 12-15 years, he had occasionally experienced "holes" that opened and closed repeatedly and ooze. The appearance of those sinus

tracts did not relieve symptoms.

He did not refer associated sensitivity disturbances. He did not complain of shortness of breath, chest pain, palpitations, leg edema, abdominal pain, bowel rhythm disturbances or urinary symptoms. Upon request, fever, asthenia, anorexia or weight loss were denied.

Physical examination. Temperature was 36.6° C; Blood pressure 125/90 mmHg; Heart rate 88 bpm; Respiratory rate 16 rpm. The patient was conscious, oriented, eupneic at rest and not sweaty. Skin and mucous membranes were well colored and the patient was well hydrated. Jugular pulse was normal. There were no heart murmurs or extra tones. Lung examination was normal. The abdomen was soft, with no masses or organ enlargement and normal bowel sounds. On the external side of the right proximal femoral region, there was an old scar of approximately 25 cm, with no signs of erythema or active exudate.

Initial laboratory data. Haemoglobin 9.6 g/dL, Mean Corpuscular Volume 87.6. Platelet count 173,000 μ L, White Blood Count 14,800/ μ L (Neutrophiles 92%). Coagulation tests without abnormalities. ESR 15, first hour. CRP 0.2 mg/dL. Glucose 319 mg/dL, ALT 20 U/L, AST 12 U/L, total bilirubin 1 mg/dL, GGT 19 U/L, CPK 105 IU/L. HbA1c 7.2. Ferritin 271 IU/L (30-400), Na 139 mmol/L, K 4.07 mmol/L.

Images. Posteroanterior and lateral chest X-ray (Day 0) are shown in figures 1 and 2. Simple hip X rays are displayed in figure 3. A CT scan of both hips was reported as follows:

"Very important morphological alteration of the right hip with almost complete bone destruction of the femoral head and neck and marked erosion of the acetabulum with cortical disruption in its anteromedial portion. The lesion extends to the proximal femoral diaphysis with bone fragmentation of the major trochanter, forming a bony protrusion. The femoral diaphysis shows sclerosis and cortical insufflation on the lateral side. All the described findings suggest chronic evolution in relation to a previous process (traumatic, necrotic...)."

Correspondence:
Dr. José Ramón Paño
Infectious Disease Service, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Instituto de Investigaciones Sanitarias Aragón (IIS Aragón) Avenida San Juan Bosco 15. 50009. Zaragoza, Spain
E-mail: jrpanno@salud.aragon.es

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 1 Posteroanterior chest X ray on admission

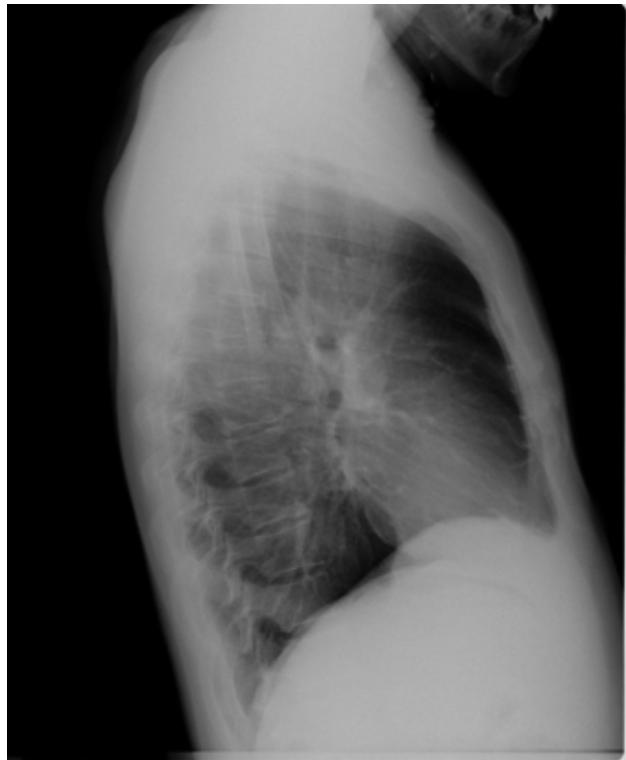


Figure 2 Lateral Chest X ray on admission

Due to extensive bone destruction it is not possible to rule out the presence of active osteomyelitis, however secondary signs such as soft tissue edema or collections are not seen."

Orthopedic surgery. The orthopedic surgeons decided to perform a scheduled intervention to carry out an extensive debridement with necrotic bone resection (not curettage) and active cleaning, with the intention of future prosthesis in this region with technical difficulties given the patient's anatomy. At this point a consultation to Infectious Diseases, asking the proper perioperative antibiotic prophylaxis was placed.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE PATIENT (DR. CARLOS PIGRAU)

I am totally unaware of the diagnosis of this patient. In my opinion, this patient who refers an spontaneous hip fracture, with postoperative infection and multiple episodes of fis-

tulization and with the images provided, has, without a doubt, an osteomyelitis and chronic arthritis with an important extension and with very serious consequences. My main question, therefore, is to speculate on the causal microorganism. I was not told if the patient had been subjected to infiltrations in the hip or if he had ingested non-pasteurized dairy products that could suggest brucellosis.

I will first discuss the hypothesis that the patient's condition is the result of intramedullary nail infection, trying to



Figure 3 Right Hip X rays

clarify the risk of infection from this procedure, the microorganisms that cause it and also the possibility of a mycetoma. I will refer later to an approach based on the fact that this patient has had a pathological fracture at a very early age and I will discuss infections such as brucellosis, or infections from other bacteria such as actinomycosis and tuberculosis. Finally, and in case this patient has suffered repeated infiltrations, I will discuss chronic *Candida* spp. infection.

Trampuz and Zimmerly [1] reported that 5% of the devices used as fixators in fractures get infected, the proportion is lower if they have been used to fix closed fractures (1-2%) than if they are used to reduce open fractures (30%). Infections can occur early (within the first two weeks after implantation), delayed (2-10 weeks) or late (more than 10 weeks after fixation). The infection can be acquired during the operation, contiguously or by the hematogenous route. In a very recent meta-analysis, the risk of infection following a closed fracture reduced by an intramedullary nail was 5.9% [2]. The most frequent microorganisms are *S. aureus* and coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), followed by Gram-negative bacilli. Although chronic *S. aureus* osteomyelitis (OM) can relapse 40 to 50 years after the initial infection, as we have observed in some adult patients who suffered an hematogenous *S. aureus* in its youth this condition is infrequent. Although I cannot exclude absolutely this possibility, or due to other non aggressive microorganism such as SPCN or *P. acnes*, in this patient it seems unlikely that it is an intramedullary nail infection, because I expected that with 15 year chronic fistulization the diseases probably would have had an acute relapse earlier.

Mycetomas are skin and soft tissue infections with the ability to penetrate deep into tissues, including bone. They produce local invasion that does not respect anatomical structures and invade deep tissues, producing multiple sinus tracts. They are divided into eumycotic mycetomas (caused by fungi) that may be dark (e.g. *Curvularia* spp.) or caused by clear fungus (halohiphomycetes). Alternatively, "Mycetomas" may be caused by bacteria particularly of the genus *Actinomyces*, *Nocardia* and *Streptomyces* spp. Mycetomas are much more common in pressure-stressed areas such as the feet and in tropical and humid countries, where people often walk barefoot [3-5]. In this patient, the invasion of superficial soft tissue does not seem to be noticeable at the time of admission and this, together with the epidemiological reasons mentioned above, makes me reject, in principle, this aetiology.

With regard to the possibility of this patient having tuberculosis, we reviewed our experience with osteo-articular tuberculosis a few years ago [6]. In Spain, 5.8% of all tuberculosis cases have an osteo-articular focus. Pre-existence of concomitant pulmonary tuberculosis occurs in only 23-30% of cases and should not be used to rule out this possibility. Fever is also rare and the etiological diagnosis is sometimes confirmed years after the onset of clinical manifestations of the process [7]. The hip occupies a relatively intermediate position among the most frequent locations of bone and joint tuberculosis. Our group reported as early as 2004 that hip tuberculosis often begins as a pectrochanteric bursitis and then spreads in depth [8].

Occasionally, osteo-articular tuberculosis is multifocal and this is particularly common in patients from Asia and Africa [9, 10]. I suppose that during surgery samples were sent for traditional mycobacterial cultures in this patient, including samples for histology assessment and request of a PCR for *Mycobacterium tuberculosis*. In our experience bone PCR for *M. tuberculosis* has a high diagnostic yield (unpublished data) and shortens the time to administer an adequate antituberculous therapy. Treatment, if the disease is confirmed, should, in my opinion, be carried out for 9-12 months, although the Clinical Practice Guidelines recommend only six months. In this patient, with his background and clinical presentation, tuberculosis will be at the forefront of my preferred diagnoses.

Actinomycosis is another possibility in this patient, given the chronic nature of the disease and the frequency of sinus tracts, but its most frequent locations are the jaw, lung and abdomen and hip involvement is extraordinarily rare [11-13,14]. Undoubtedly, histology would be a key element for this diagnosis and I also believe that a long incubation in anaerobic atmosphere should be requested for samples sent to the microbiology laboratory. In any case, it seems to me a remote possibility and I place this diagnosis at the bottom of my list.

Finally, I would like to discuss the possibility that we are dealing with a fungal infection and particularly with an osteomyelitis or arthritis caused by *Candida* spp. [15,16]. In a review of Gamaletsou et al., which covers their experience between 1964 and 2014, patients with *Candida* arthritis are on average 40 years old, mostly male (62%) and usually not immunosuppressed. The vast majority are acquired by hematogenous spread although only 29% had concomitantly demonstrated candidemia. Pre-injection of corticosteroids may be an important predisposing factor and hence my initial question as to whether this patient had received repeated infiltrations due to hip pain at any time. In the Spanish series of patients with candidemia (CANDIPOP), in 752 episodes of Candidemia there was no late arthritis episodes comparable to the one we are discussing today [17,18]. Fever is rare in these cases, and systemic leukocytosis is frequently lacking, but there is usually leukocytosis in the synovial fluid. The treatment has traditionally been done with amphotericin B and for a very long time with a median of 64 days. One of the doubts, in this patient is the necessary therapeutic advice, not being septic, not having prosthetic material and not being an immunosuppressed patient, I believe that he does not need a wide spectrum empirical treatment before having the results of the samples taken during the surgery. However, it seems advisable to always cover methicillin-susceptible *S. aureus* and SCN with amoxicillin/clavulanic acid (2g IV every 8 hours).

DR. CARLOS PIGRAU'S DIAGNOSIS

In my opinion, the first diagnostic possibility for this patient is that of a hip tuberculosis and in this sense I expect stains, cultures or PCR tests for *M. tuberculosis* to be positive in the surgical samples.

I find less attractive the possibility of other bacterial infections such as those caused by *S. aureus* or CNS.

Finally, I can dismiss the possibility of an invasive fungal infection, particularly caused by *Candida* spp.

EVOLUTION OF THE PATIENT (DR. JOSÉ RAMÓN PAÑO)

The patient was operated on without peroperative antimicrobial prophylaxis and underwent extensive surgical debridement. Seven intra-operative tissue samples were sent to Microbiology and Pathology Departments. After the samples were taken, a treatment with vancomycin and cefepime IV was started in the operating theatre and continued in the immediate postoperative period.

The postoperative period was without significant incidents and at 72 hours the intra-operative cultures showed no growth in culture, with the exception of a CNS isolation in one of the 7 culture samples. Serology for Brucella, including Rose Bengal and Brucella Capt. were also negative. The sample tested positive for *M. tuberculosis* by PCR but cultures never turned positive in any of the samples. Samples were not sent to Pathology.

Antibiotic treatment was discontinued and anti-tuberculous (INH/RIF/PZD/ETB) treatment was initiated and continues today, with good clinical and analytical tolerance.

DISCUSSION

Tuberculosis of the hip accounts for 15% of all osteo-articular tuberculosis, and is the second leading cause of bone involvement, after vertebral tuberculosis. It is more frequent in the second or third decade of life and requires a differential diagnosis with transitory tenosynovitis, rheumatoid arthritis or osteonecrosis processes [19]. It causes pain and functional impotence and often leads to cold abscesses and sinus tracts. There are 4 evolutionary stages that begin with synovitis, early arthritis, established arthritis, and advanced arthritis. The latter, in our opinion, is the situation of our patient.

The clinical suspicion of tuberculosis must be established first and foremost in the context of hip destruction and in the appropriate epidemiological context. Histology usually shows the presence of granulomas and finally the diagnosis should ideally be confirmed by culture but both the presence of a stain with resistant acid-alcohol bacteria and a positive PCR in this context would be sufficient confirmatory tests [20]. In a recent review of the value of PCR for tuberculosis in different forms of extrapulmonary disease, an enormous variability of targets and test results is demonstrated but the authors conclude that the results of a PCR, with clinically compatible and histologically compatible results are more than sufficient to initiate etiologic treatment [21].

Conventional treatment includes the use of anti-tuberculous agents, combined with rehabilitative treatment and

stages III and IV debridement and synovectomy, with proximal femoral osteotomy, arthrodesis or Girdlestone procedure [19].

In recent years, however, a systematic review of published studies on Total Hip Replacement (THR) in patients with tuberculosis of the hip [22], collected thirteen articles, comprising 226 patients, showing that THR in tuberculosis of hip is a safe and efficient way to save the joint function. Antituberculous treatment was given for at least 2 weeks pre-operatively and continued post-operatively for between six and 18 months after total hip replacement. Only 3 patients had reactivation of infection after more than 5 years mean follow up. A two-stage THA is an alternative treatment option for patients with advanced active tuberculosis of the hip particularly when sinus tracts or extensively destroyed tissue is present [23-25].

FINAL DIAGNOSIS

Chronic hip osteomyelitis due to osteo-articular tuberculosis.

REFERENCES

- Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006;37 Suppl 2:S59-66. PMID: 16651073
- McQuillan TJ, Cai LZ, Corcoran-Schwartz I, Weiser TG, Forrester JD. Surgical Site Infections after Open Reduction Internal Fixation for Trauma in Low and Middle Human Development Index Countries: A Systematic Review. *Surg Infect*. 2018;19(3):254-63. PMID: 29341840
- Ahmed AA, van de Sande WW, Fahal A, Bakker-Woudenberg I, Verbrugh H, van Belkum A. Management of mycetoma: major challenge in tropical mycoses with limited international recognition. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(2):146-51. PMID: 17496572
- Ameen M. Managing mycetomas. *Trop Doct*. 2009;39(2):66-8. PMID: 19299281
- Fahal AH, Shaheen S, Jones DH. The orthopaedic aspects of mycetoma. *Bone Joint J*. 2014;96-b(3):420-5. PMID: 24589802
- Pigrau-Serrallach C, Rodriguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2013;22 Suppl 4:556-66. PMID:22711012
- Peghin M, Rodriguez-Pardo D, Sanchez-Montalva A, Pellise F, Rivas A, Tortola T, et al. The changing epidemiology of spinal tuberculosis: the influence of international immigration in Catalonia, 1993-2014. *Epidemiol Infect*. 2017;145(10):2152-60. PMID: 28516818
- Crespo M, Pigrau C, Flores X, Almirante B, Falco V, Vidal R, et al. Tuberculous trochanteric bursitis: report of 5 cases and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(8):552-8. PMID: 15370665
- Shah BA, Splain S. Multifocal osteoarticular tuberculosis. *Orthopedics*. 2005;28(3):329-32. PMID: 15790095
- Hu S, Guo J, Ji T, Shen G, Kuang A. Multifocal osteoarticular tu-

- berculosis of the extremities in an immunocompetent young man without pulmonary disease: A case report. *Exp Ther Med.* 2015;9(6):2299-302. PMID: 26136977
11. Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):265-9. PMID: 9988785
 12. Pizzo K, Arnold C, Wispelwey B. *Actinomyces neuii* Causing Vertebral Osteomyelitis. *Am J Med Sci.* 2017;353(4):407-10. PMID: 28317632
 13. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ (Clinical research ed).* 2011;343:d6099. PMID: 21990282
 14. Strazzeri JC, Anzel S. Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(210):128-31. PMID: 3757351
 15. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;55(10):1338-51. PMID: 22911646
 16. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, et al. Candida Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofv207. PMID: 26858961
 17. Fernandez-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, Zaragoza O, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain. *Med Mycol.* 2017;55(2):125-36. PMID: 27495321
 18. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):0245-54. PMID: 24125548
 19. Babulkar S, Pande S. Tuberculosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(398):93-9. PMID: 11964636
 20. Tuli SM. General principles of osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(398):11-9. PMID: 11964626
 21. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66(1):20-36. PMID: 22574812
 22. Tiwari A, Karkhur Y, Maini L. Total hip replacement in tuberculosis of hip: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma.* 2018;9(1):54-7. PMID: 29628685
 23. Li L, Chou K, Deng J, Shen F, He Z, Gao S, et al. Two-stage total hip arthroplasty for patients with advanced active tuberculosis of the hip. *J Orthop Surg Res.* 2016;11:38. PMID: 27029638
 24. Kumar V, Garg B, Malhotra R. Total hip replacement for arthritis following tuberculosis of hip. *World J Orthop.* 2015;6(8):636-40. PMID: 26396940
 25. Kim SJ, Postigo R, Koo S, Kim JH. Total hip replacement for patients with active tuberculosis of the hip: a systematic review and pooled analysis. *Bone Joint J.* 2013;95-b(5):578-82. PMID: 23632665



Letter to the editor

Melanie Abreu-Dí
Berardino¹
Elias Rodriguez-Czaplicki²
Victoria Sánchez-Hellín¹

Herbaspirillum huttiense pneumonia in a patient with essential thrombocythaemia

¹Department of Microbiology, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Spain

²Angiology and Vascular Surgery, Hospital General Universitario de Elche, Spain

Article history

Received: 27 July 2018; Accepted: 5 September 2018

Sir,

Herbaspirillum infection is a very rare cause of pneumonia. Although a few cases of *Herbaspirillum* infections in humans have been described [1-4], one only case of infection in a non-immunocompromised host has been reported [2].

The identification of this aetiology is clinically relevant. This strain appears identical to strains from *Burkholderia celiacia* complex (BCC), which are pathogens with different resistance profiles and different therapeutic implications. Thus, conventional identification methods cannot be used to identify *Herbaspirillum* [1-3,5], which may explain why it is so seldom described and perhaps often misidentified. It is expected that new methods of bacterial characterization (i.e., MALDI-TOF mass spectrometry) will enable the identification of this microorganism in clinical samples. To this end, it is necessary to be aware of the infection frequency and clinical characteristics. We present a new case of *Herbaspirillum* pneumonia, in a hospitalized patient suffering from essential thrombocythaemia (ET) but without evident immunocompromise.

A 59-year-old woman with deterioration of general condition presented with extensive aortic wall thrombosis and visceral and cerebral ischaemic lesions, establishing the diagnosis of JAK2+ essential thrombocythaemia and new onset diabetes mellitus. Anti-coagulant treatment was established, with progressive reduction of the aortic mural thrombus. Therefore, surgical treatment was ruled out. Upon admission, the patient presented no respiratory symptoms. After 10 days, she presented with dyspnoea, pulmonary infiltration and febrile syndrome, consistent with nosocomial pneumonia. The patient received empirical treatment with piperacillin-tazobactam and recovered completely once she had completed a cycle of antibiotic therapy.

Based on the suspicion of pneumonia, sputum culture, *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* urinary antigens, blood cultures, urine culture and polymerase chain reaction for influenza A and B virus were performed. All results were negative except the sputum culture, which was positive after 24 hours. A pure culture of colonies with soft consistency was obtained and identified as *Herbaspirillum huttiense/H. aquaticum* by MALDI-TOF analysis. The identification was subsequently confirmed by 16S rRNA gene sequencing, which showed 99% similarity with *H. huttiense*. Antibiotic sensitivity was assessed by using the microdilution method (MicroScan WalkAway, Siemens). The isolate was sensitive to gentamicin, tobramycin, amikacin, cefepime, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and imipenem.

This case study deals with *H. huttiense* pneumonia in a patient with ET, and our interest focuses on two aspects that we want to highlight. First, *Herbaspirillum* identification is not included in the databases of commercial identification systems such as MicroScan or Vitek 2. In addition, this strain looks the same as strains from BCC. Consequently, the commercially available microbial identification systems may misidentify the organism [1-3,5]. This is mainly because *Herbaspirillum* species and BCC share a close phylogenetic relationship as do other non-fermenting rods such as *Pseudomonas butanovora* [6]. However, the *Herbaspirillum* species show a different profile of antimicrobial susceptibility with respect to BCC, with the latter exhibiting higher resistance profiles. Therefore, when a bacterium is identified as BCC but is sensitive to all or most antibiotics, misidentification should be suspected in this microorganism. Currently, identification at the genus level is achieved through MALDI-TOF analysis; however, distinguishing *H. huttiense* and *H. aquaticum* species requires sequence-based identification of the 16S rRNA gene.

Second, in the context of pneumonia, the clinical significance deserves special attention. To our knowledge, *Herbaspirillum* species have only been isolated from respiratory

Correspondence:
Victoria Sánchez Hellín
Department of Microbiology
Hospital General Universitario de Elche
Camino de la Almazara, 11 03203 Elche, Spain
Tfn: +34 966 616 132
E-mail: sanchez_vichel@gva.es

samples of patients with cystic fibrosis, and its role is doubtful [7]. There is only one reported case of pneumonia with bacteraemia caused by *H. aquaticum*/*H. huttiense* in an immunocompetent adult [2]. Conversely, most infections have been reported in immunocompromised hosts [1], particularly those who have undergone haematopoietic stem cell transplant [3]. In our search of the available literature, we found no documented cases of *Herbaspirillum* pneumonia without bloodstream infections. There is one reported case of bacteraemia secondary to pneumonia in a patient with multiple myeloma [4] and one case of sepsis and pneumonia in a patient with lung cancer [1].

We find this case to be of interest because it describes a case of pneumonia caused by *H. huttiense* in a patient with ET, which is an uncommon myeloproliferative disorder. Further longitudinal studies are needed to establish whether the *Herbaspirillum* isolate obtained from cultures of sputum correspond to transient colonization or chronic infection. In addition, although there are currently only a limited number of reported cases, it is likely that new identification methods could facilitate its identification and lead to further cases of infection being recognized. In any case, immunocompromised patients colonized by opportunistic pathogens in the upper airway are at higher risk of pneumonia. Therefore, we emphasize the importance of including accurate identification systems such as MALDI-TOF and/or molecular techniques in diagnostic laboratories to improve the reliability of *Herbaspirillum* identification and to differentiate phylogenetic relatives. Such detailed levels of analysis should both enable appropriate treatment to be provided and establish the true prevalence of this potential opportunistic pathogen in human hosts.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

- Chemaly RF, Dantes R, Shah DP, Shah PK, Pascoe N, Mulanovich V, et al. Cluster of sporadic cases of *Herbaspirillum* species infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 2015; 60: 48–54. PMID: 25216687.
- Regunath H, Kimball J, Smith LP, Salzer W. Severe Community-Acquired Pneumonia with Bacteremia Caused by *Herbaspirillum aquaticum* or *Herbaspirillum huttiense* in a Immune-Competent Adult. J Clin Microbiol 2015; 53: 3086–8. PMID: 26179298.
- Ziga ED, Druley T, Burnham C-AD. *Herbaspirillum* species bacteremia in a pediatric oncology patient. J Clin Microbiol 2010; 48:4320–4321. PMID: 20739483.
- Suwantarat N, Adams LL, Romagnoli M, Carroll KC. Fatal case of *Herbaspirillum seropedicae* bacteremia secondary to pneumonia in an end-stage renal disease patient with multiple myeloma. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 82: 331–3. PMID: 25976156.
- Pilker T, Uluer AZ, Marty FM, Yeh WW, Levison JH, Vandamme P, et al. Recovery of *Herbaspirillum* species from persons with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2008; 46:2774–2777. PMID: 18524958.
- Tayeb LA, Lefevre M, Passet V, Diancourt L, Brisson S, Grimont PA. Comparative phylogenies of *Burkholderia*, *Ralstonia*, *Comamonas*, *Brevundimonas* and related organisms derived from rpoB, gyrB and rrs gene sequences. Res Microbiol 2008; 159: 169–77. PMID: 18280706.
- Spilker T, Uluer AZ, Marty FM, Yeh WW, Levison JH, Vandamme P, et al. Recovery of *Herbaspirillum* species from persons with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2008; 46: 2774–7. PMID: 18524958.



Letter to the editor

Fernando Cobo¹
Jaime Borrego¹
Javier Rodriguez-Granger¹
Alberto Puertas²
Antonio Sampedro¹
José M^a Navarro-Marí¹

Detection of bacterial pathogens in sterile fluids with the FilmArray Meningitis/Encephalitis identification system

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

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain

Article history

Received: 2 August 2018; Revision Requested: 30 October 2018; Revision Received: 31 October 2018; Accepted: 8 November 2018

Sir,

Rapid detection of pathogens in serious infections is a very important issue in terms of establishment of correct antimicrobial therapy, increase of patient survival, shorten hospital stay, and reduce health care costs [1]. Due to several circumstances, the culture of the sample may be negative or the result may be delayed, so rapid and sensitive identification techniques could be more useful and to serve as alternative in the management of the disease. Recently, we were confronted with three cases diagnosed by the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT, USA) [2]. We would like to highlight the possibility of use of this technique for pathogen detection in some sterile fluid samples.

Case 1.- A 76-year-old man presented with a chronic pleural effusion. His clinical history was remarkable for a gastric carcinoma, diabetes mellitus and chronic pulmonary obstructive disease. The pleural fluid was drained and sent to the microbiology laboratory for culture. Due to the absence of pathogen growth and the poor clinical situation of the patient, a FilmArray ME panel was performed and a positive result for *Streptococcus agalactiae* was obtained. The subsequent subculture from the thioglycollate fluid also demonstrates *S. agalactiae* growth. The patient was treated with amoxycillin (500 mg/8 h) for 10 days and quickly improved.

Case 2.- A 3-year-old man presented pneumonia and pleural effusion. On his vaccination history, the pneumococcal vaccine was not included. The pleural fluid was drained and sent to the microbiology laboratory for culture. The sample culture was negative, and both a FilmArray ME panel and a determination of pneumococcal antigen (Uni-Gold *S.*

pneumoniae, Trinity Biotech, Carlsbad, CA, USA) in the pleural fluid were performed, with a positive result for *Streptococcus pneumoniae* in both cases. The child was treated with cefotaxime during 10 days with a positive outcome at 3 month of follow-up.

Case 3.- A 33-year-old female was admitted due to fever and headache. The patient was pregnant with a twin pregnancy of 14 weeks. An abdominal ultrasound was performed and a diagnosis of single fetal death twin was established. A vaginal bleeding was demonstrated and an amniocentesis technique was carried out in order to discard chorioamnionitis. The amniotic fluid from the dead fetus was sent to the microbiology laboratory for analysis with suspicion of *Listeria* infection. An initial FilmArray ME panel was performed and a positive result for *Listeria monocytogenes* was obtained. On the second day of incubation the growth of *L. monocytogenes* was reported in pure culture. A sample of placental biopsy was also taken and sent to study. The sample resulted in a negative culture after 5 days of incubation. A FilmArray technique was also performed for this sample being, however, positive to *L. monocytogenes*.

The FilmArray ME panel is a multiplexed nucleic acid test used for the simultaneous qualitative detection and identification of multiple viral, yeast and bacterial nucleic acid targets in cerebrospinal fluid (CSF) samples [2]. This panel is a rapid tool for detection of 14 pathogens (ME producers) directly from CSF specimens. Bacteria included in this panel are *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, and *L. monocytogenes*. A multicenter evaluation of this panel demonstrated a sensitivity or positive percentage of agreement of 100% for 9 of 14 pathogens [2]. Sensitivity for *L. monocytogenes* was not obtained because of this microorganism was not observed in the study [2]. However a study using the FilmArray technology showed a positive result for *L. monocytogenes* in a boy with symptomatology of meningoencephalitis with negative cultures (from blood

Correspondence:

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

and CSF) [3]. Other recent studies have focused on the use of this technology both in adults and children [4, 5]. As in our cases, some authors have reported the use of FilmArray Blood Culture Identification multiplex PCR system for pathogen detection from both synovial and pleural fluid, detecting *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*, respectively [6]. Other studies have used FilmArray test for pathogen detection in other clinical specimens such as pleural, synovial and ascitic fluids [7-9].

Although these fluids are still not optimized as specimens for the detection of pathogens in the ME panel, the present report shows the potential utility of this panel for the rapid diagnosis of a variety of infectious microorganisms from direct testing of clinical specimens.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The author declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 84: 159-64. PMID: 26639226.
2. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens, *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2251-61. PMID: 27335149.
3. Anand V, Holmen J, Neely M, et al. Neonatal meningitis caused by *Listeria monocytogenes* diagnosed by multiplex molecular panel. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2846-49. PMID: 27881634.
4. Tarai B, Das P. FilmArray®meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review. *Neurol Sci* 2018. PMID: 30255486.
5. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, et al. Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel. *J Clin Microbiol* 2018; 56 (7) pii. PMID: 29669791.
6. Michos A, Palili A, Koutouzis EI, Sandu A, Lykopoulos L, Syriopoulou VP. Detection of bacterial pathogens in synovial and pleural fluid with the FilmArray blood culture identification system. *ID Cases* 2016; 5: 27-8. PMID: 27419071.
7. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Rapid identification of microorganisms from sterile body fluids by use of FilmArray. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 710-2. PMID: 25520440
8. Micó M, Navarro F, de Miniac D, et al. Efficacy of the FilmArray blood culture identification panel for direct molecular diagnosis of infectious diseases from samples other than blood. *J Med Microbiol* 2015; 64: 1481-8. PMID: 26432445.
9. Vasoo S, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture ID panel on biofilms dislodged from explanted arthroplasties for prosthetic joint infection diagnosis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2790-2. PMID: 26019200.



Carta al Director

Jesús Ruiz-Aragón¹
Marta Medina-Baena²
César Del Prado-Montoro¹
Mª Carmen Linares-Loaiza²
Manuel Antonio Rodríguez-Iglesias¹
Olga Cejudo-Corbalán²

Úlcera ocular por *Moraxella nonliquefaciens*

¹Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

Article history

Received: 16 August 2018; Revision Requested: 14 September 2018; Revision Received: 5 October 2018; Accepted: 15 October 2018

Sr. Editor: Las especies del género *Moraxella* se presentan como coco-bacilos gramnegativos cortos, aerobios e inmóviles. Forman parte de la flora habitual del tracto respiratorio superior, y son considerados de bajo poder patógeno [1]. Por su localización, se relacionan con el riesgo de producir infecciones de tejidos adyacentes mostrando una prevalencia de hasta un 5% en úlceras corneales [2]. A nivel ocular, *Moraxella nonliquefaciens* produce principalmente casos de endoftalmitis, aunque recientemente ha sido publicado un caso raro de afectación corneal por este patógeno [3]. Varios factores han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar este tipo de infecciones [4,5].

Se presenta un caso de úlcera corneal infectada con afectación de la cámara anterior, por *M. nonliquefaciens* en una paciente diabética.

Mujer de 83 años que acude a consulta de oftalmología, refiriendo como principal sintomatología prurito de dos días de evolución del ojo derecho. El único antecedente personal de interés es diabetes mellitus tipo 2 de varios años de evolución. Niega traumatismos ni exposición a ambiente rural ni a animales, a excepción de un pájaro doméstico (canario). A la exploración, se detecta úlcera corneal (5,6 mm por 3,4 mm), con infiltrado lesional que afecta a eje visual, con implicación de todo el espesor corneal, e importante reacción inflamatoria e infecciosa en cámara anterior (hipopion de 1mm) (figura 1). Se observa un edema estromal corneal asociado a estrías y afectación del endotelio corneal, que llega a abarcar un diámetro mayor incluso del defecto epitelial. Se toma muestra de la úlcera mediante raspado corneal para realizar cultivo y pautar tratamiento empírico con colirios reforzados de vancomicina y ceftazidima.

En el laboratorio de Microbiología se aísla *M. nonliquefaciens* en cultivo puro. La identificación se realiza por espectrometría de masas (MALDI-TOF, Bruker®), score (2,180). Tras realización de antibiograma (difusión disco-placa), siguiendo los puntos de corte establecidos por EUCAST (2018) [6] para *Moraxella catarrhalis*, ya que no se describe para *M. nonliquefaciens*, se observa sensibilidad para amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacino y azitromicina. Se opta por modificar el tratamiento a amoxicilina/clavulánico vía oral (875/125mg/8 horas) complementándose con los colirios reforzados de tobramicina y ceftazidima. A la semana de tratamiento con amoxicilina/clavulánico la paciente presenta clara mejoría. El endotelio corneal había revertido a la normalidad en su práctica totalidad, había desaparecido el hipopión y se había reducido la reacción inflamatoria en cámara anterior, así como el defecto epitelial. Durante los dos meses posteriores, la evolución clínica, fue



Figura 1

Úlcera corneal con infiltrado.

favorable, con resolución del defecto epitelial, así como desaparición completa de signos de inflamación e infección. La paciente permanece asintomática, con buena agudeza visual, aunque como secuela destaca el leucoma corneal periférico de gran tamaño sin afectar eje visual.

Las infecciones oportunistas asociadas a *M. nonliquefaciens* han sido descritas en la literatura, donde además de infecciones respiratorias, se producen casos graves de sepsis, endocarditis, meningitis e infecciones oculares [1,7,8]. Se presenta un caso infrecuente de úlcera infectada por *M. nonliquefaciens* con afectación de la cámara anterior, en paciente sin antecedentes quirúrgicos que favorezcan el riesgo de infección. Son varios los estudios que han descrito infecciones oculares, principalmente endoftalmitis y escasas úlceras corneales, ocasionadas en pacientes con alguna patología de base (diabetes, inmunocomprometidos, tratamiento inmunosupresor) [4,5], o bien sometidos a alguna intervención, como trabeculectomía o cirugía de filtración de glaucoma [9,10]. Recientemente se ha descrito un caso de absceso corneal por este microorganismo, ocasionado probablemente a consecuencia de cuerpo extraño [3]. La paciente de nuestro caso sólo refería como posible factor de riesgo una diabetes mellitus tipo 2 controlada, pero no presentaba traumatismo, ni cirugía ocular previa. La ausencia de otros factores predisponentes [5] en este caso hace recomendable un seguimiento de este tipo de infecciones oculares, por si se tratara de un microorganismo emergente. En los últimos años los métodos moleculares y la implantación de la espectrometría de masas (MALDI-TOF®) ha permitido una identificación rápida y fiable de las distintas especies del género *Moraxella* que presentan gran similitud [11]. Algunas cepas son productoras de betalactamasas, lo que debe tenerse en cuenta para el tratamiento [9,12].

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. Yi H, Yong D, Lee K, Cho YJ, Chun J. Profiling bacterial community in upper respiratory tracts. *BMC Infect Dis.* 2014;14:583. DOI: 10.1186/s12879-014-0583-3.
2. Varaprasathan G, Miller K, Lietman T, Whitcher JP, Cevallos V, Okumoto M, et al. Trends in the etiology of infectious corneal ulcers at the F. I. Proctor Foundation. *Cornea.* 2004;3(4):360-4. PMID: 15097130.
3. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Navarro-Marí JM. Corneal abscess due to *Moraxella nonliquefaciens*. *JMM Case Rep.* 2018;5:e005150. DOI 10.1099/jmmcr.0.005150.
4. Tobimatsu Y, Inada N, Shoji J, Yamagami S. Clinical Characteristics of 17 Patients with *Moraxella* Keratitis. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(5):726-732. DOI: 10.1080/08820538.2017.1417454.
5. Mian SI, Malta JB. Moraxella keratitis: risk factors, presentation, and management. *Acta Ophthalmologica* 2011. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e208-9. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01780.x.
6. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0. 2018. www.eucast.org [consultado octubre 2018].
7. Kao C, Szymczak W, Munjal I. Meningitis due to *Moraxella nonliquefaciens* in a paediatric patient: a case report and review of the literature. *JMM Case Rep.* 2017;4(2):e005086. DOI: 10.1099/jmmcr.0.005086.
8. Duployez C, Loiez C, Ledoux G, Armand S, Jaillette E, Wallet F. A fatal endocarditis case due to an emerging bacterium: *Moraxella nonliquefaciens*. *IDCases.* 2017;8:12-13. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.02.006.
9. Laukland H, Bergh K, Bevanger L. Posttrabeculectomy endophthalmitis caused by *Moraxella nonliquefaciens*. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7):2668-70. DOI: 10.1128/JCM.40.7.2668-2670.
10. Sherman MD, York M, Irvine AR, Langer P, Cevallos V, Whitcher JP. Endophthalmitis Caused by β -lactamase-positive *Moraxella nonliquefaciens*. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(5):674-6. PMID: 8488926.
11. Tonjum T, Caugant DA, Bøvre K. Differentiation of *Moraxella nonliquefaciens*, *M. lacunata*, and *M. bovis* by using Multilocus Enzyme Electrophoresis and Hybridization with Pilin-Specific DNA Probes. *J Clin Microbiol.* 1992;30(12):3099-107. PMID: 1452691.
12. Nonaka S, Matsuzaki K, Kazama T, Nishiyama H, Ida Y, Koyano S, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of high-level macrolide resistance in clinical isolates of *Moraxella nonliquefaciens*. *J Med Microbiol.* 2014;63:242-7. DOI: 10.1099/jmm.0.061788-0.



Carta al Director

Juan de Dios López-González Gila¹
María del Carmen de Gracia Guindo¹
José María Navarro-Marí²
José Gutiérrez-Fernández^{2,3}

Infección urinaria por *Corynebacterium jeikeium* y buena respuesta clínica al tratamiento con nitrofurantoína

¹UGC de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada.

²Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada.

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

Article history

Received: 7 September 2018; Revision Requested: 30 October 2018; Revision Received: 31 October 2018; Accepted: 8 November 2018

Sr. Editor: *Corynebacterium jeikeium* es un miembro de las especies de corinebacterias no-diftéricas lipofílicas, anteriormente conocido como *Corynebacterium* grupo JK y designado como *C. jeikeium* desde 1987 por Jackman et al. [1]. Se trata de un bacilo grampositivo, aeróbico, no móvil ni esporulado, catalasa-positivo y en forma de bastón que constituye un componente principal de la microbiota bacteriana de la piel humana. Este microorganismo coloniza particularmente las regiones axilares, rectal y de la ingle de los pacientes hospitalizados [2]. Es un patógeno oportunista, causando típicamente infección, fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente trasplantados de médula ósea, pacientes con procedimientos invasivos (cirugía cardiaca u ortopédica) o cuando se emplea tratamiento antibiótico de amplio espectro [3,4]. En cuanto a las infecciones del tracto urinario en el trasplante renal, la literatura evidencia una incidencia baja de aislamiento de *Corynebacterium*, destacando *Corynebacterium urealyticum*, que va asociado con frecuencia a uropatía obstructiva [5]. *C. jeikeium* suele ser multirresistente, pudiendo ser susceptible a glucopéptidos, linezolid, tigeciclina, daptomicina, y tetraciclina. La resistencia a los antibióticos macrólidos a menudo es frecuente [3,6]. Queremos comunicar la descripción de un caso de infección urinaria en paciente trasplantado renal y con buena respuesta clínica a nitrofurantoína.

Se trató de un paciente de 64 años con antecedentes de HTA crónica, hiperuricemia, diverticulosis e infecciones urinarias de repetición (con aislamiento previo de *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli*), que recibe un trasplante renal de donante cadáver (protocolo Maastricht III) compartiendo 4 entidades HLA (A2, B35, DR1 y DR13), y realizando tratamiento inmunosupresor de inducción con timoglobulina, micofenolato

de mofetilo y metilprednisolona. La introducción del fármaco inhibidor de la anticincuerina se hizo el sexto día pos-trasplante. Como complicaciones reseñables en el pos-trasplante inmediato destacaron una función retardada del injerto, hiperglucemia, anemización post-quirúrgica por hematoma perirrenal e infección por CMV. Precisó sonda vesical durante 120 días, debido a obstrucción infravesical secundaria a hiperplasia benigna de próstata, con múltiples infecciones urinarias, destacando el día +75 el aislamiento de *C. jeikeium*. En el urocultivo, en medio cromogénico UriSelect 4® (Bio Rad, Alcobendas, Madrid, España), no creció el microorganismo, pero sí lo hizo, con más de 100.000 UFC/ml, en el medio de agar sangre (BD Columbia Agar 5% sheep blood®, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos) en forma de pequeñas colonias uniformes, puntiformes, blanquecinas, más evidentes a las 48 horas de incubación en atmósfera de CO₂, a 37°C. Estas colonias fueron fenotípicamente compatibles con corinebacterias y para su identificación se usó espectrometría de masas (Maldi-Tof®, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania) obteniéndose una identificación correcta. Se realizó el antibiograma mediante la técnica de E-test en el mismo medio de agar sangre y se interpretó siguiendo los criterios para las corinebacterias del CLSI. Nuestro aislado mostró los siguientes valores de CMI en mg/L que fueron interpretados como resistente para cefotaxima (8), fosfomicina (>256), levofloxacino (>32), meropenem (1,5) y penicilina (96); y como sensible para gentamicina (0,064), tetraciclina (0,5) y vancomicina (0,5). Se completó el estudio mediante la prueba de disco placa con nitrofurantoína, y el halo fue de 18 mm, sin interpretación clínica. En el momento del diagnóstico no presentó fiebre ni clínica sistémica, únicamente sintomatología urinaria de disuria, tenesmo y polaquiuria. Dado que el paciente presentó disfunción del injerto, con un aclaramiento inferior a 30 mL/min/1,73m², se usó como tratamiento empírico nitrofurantoína, 50 mg/8h durante una semana. El urocultivo fue negativo en tres controles sucesivos y el paciente sigue asintomático.

Nitrofurantoína es un fármaco utilizado en el tratamiento

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

de las infecciones urinarias no complicadas, de pacientes inmunocompetentes, por ser activa frente a la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas [7], y se emplea habitualmente con fines preventivos y en tratamientos de supresión a largo plazo. Está incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque no existen puntos de corte clínicos que interpreten los antibiogramas de los microorganismos infrecuentes, como en nuestro caso. Este trabajo pone de manifiesto la posibilidad de tratamiento de la infección por *C. jeikeium* usando nitrofurantoína, antibiótico con disminución de uso en las últimas décadas por la existencia de fármacos que requieren una dosificación más cómoda. Ante la improbabilidad de que vaya a disponerse de nuevas alternativas que sean activas, en un futuro próximo, por el incremento de las resistencias, podría ser necesario recurrir a antiguos anti-infecciosos, como la citada nitrofurantoína, a pesar de sus riesgos conocidos como son las alteraciones del aparato respiratorio como fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial; de tipo hepatobiliar, como hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, y en tratamientos de más de 6 meses, cirrosis, necrosis hepática y hepatitis fulminante. Certo es que la infección del tracto urinario por este microorganismo se da con muy escasa frecuencia, como lo demuestran los pocos casos notificados en la literatura médica. En nuestra área hospitalaria no habíamos obtenido ningún aislamiento hasta el caso descrito. Está por definir la pauta idónea en la población sana y en pacientes con enfermedad renal. Dado que el paciente presentó en el momento del diagnóstico disfunción del injerto, no fue recomendable el tratamiento con vancomicina, tetraciclina y gentamicina, y se usó el tratamiento empírico con nitrofurantoína. Este caso puede ser empleado por los organismos internacionales para incorporar puntos de cortes clínicos para esta especie en la infección urinaria.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los métodos rutinarios. El material biológico se utilizó sólo para el diagnóstico estándar de la infección urinaria, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni alteración del protocolo de rutina. Por lo tanto, la aceptación fue considerada innecesaria según las pautas de nuestro país. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la «Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves».

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses

REFERENCIAS

- Jackman PJH, Pitcher DG, Pelczynska S, Borman P. Classification of corynebacteria associated with endocarditis (Group Jk) as *Corynebacterium jeikeium* sp. nov. *Syst Appl Microbiol* 1987; 9:83-90. DOI: 10.1016/S0723-2020(87)80060-7.
- Soriano F, Rodríguez-Tudela J L, Fernández-Roblas R, Aguado JM, Santamaría M. Skin colonization by *Corynebacterium* groups D2 and JK in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1878-80. PMID: 3183031.
- Weiss K, Laverdiere M, Rivest R. Comparison of antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species by broth microdilution and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:930-3. PMID: 8849254.
- Bechara C, Goussette M, Passeron A, Podglajen I, Day N, Pouchot J, Lavergne T, Mainardi JL. *Corynebacterium jeikeium* pacemaker infection associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a single positive blood culture could be sufficient for diagnosis. *J Med Microbiol* 2010; 60:249-51. DOI: 10.1099/jmm.0.023283-0.
- García J, Llorente S, Morales MD, Vázquez V, Serrano C, Reus M. *Corynebacterium urealyticum* en pacientes con trasplante renal. Imágenes características en la TC y ultrasonografía de la cistitis y pielitis incrustante. *Nefrologia (Madr.)* 2004; 24:288-93. ID MEDES: 131681.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, & Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Ed. Antares, 2017, 347-9.
- Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, Luna Del Castillo JD, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.013.



Carta al Director

Jordi Reina¹
Joaquín Dueñas²

Detección de parechovirus humanos en muestras respiratorias en menores de 2 meses con fiebre de origen desconocido

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

²Sección Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Article history

Received: 21 September 2018; Revision Requested: 1 October 2018; Revision Received: 3 October 2018; Accepted: 8 October 2018

Sr. Editor: Los parechovirus humanos (HPeV) son unos virus sin envoltura y altamente resistentes a las condiciones ambientales que presentan un genoma ARN y pertenecen a la familia Picornaviridae. Se han descrito 16 tipos distintos aunque los HPeV-1, 2 y 3 parecen ser los que presentan un mayor tropismo por el ser humano. La mayoría de infecciones causadas por estos virus son leves (síndromes febriles, cuadros respiratorios) aunque pueden llegar a determinar procesos sépticos y afectaciones del sistema nervioso central. Afectan preferentemente a la población infantil con una edad inferior a los 2 meses [1,2].

Existe en nuestro país todavía pocos estudios sobre la presencia de los HPeVs en la población infantil, por ello nos ha parecido interesante presentar nuestra experiencia en su detección en muestras respiratorias.

Desde octubre de 2017 hasta septiembre de 2018 se ha estudiado de forma prospectiva la presencia de HPeV en las muestras respiratorias (aspirados nasofaríngeos) de menores de 2 meses con un síndrome de febril de origen desconocido (FOD).

Las muestras fueron sometidas inicialmente a la detección de los principales virus respiratorios a través de una técnica RT-PCR en tiempo real que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos (Allplex Respiratory Full Panel Assay; Seegen, Corea del Sur). Esta técnica detecta la mayoría de enterovirus a excepción de los HPeV.

Las muestras que fueron negativas en este prueba molecular fueron sometidas a la detección específica de los HPeV mediante una PCR comercial destinada a los virus neurotropos (FTD Viral meningitis; Fast-Track diagnostics, Luxemburgo).

A lo largo del estudio se han analizado 87 pacientes con FOD de los cuales 47 (54%) fueron positivos, detectándose

en ellos virus respiratorios en 28 (32.1%), enterovirus en 18 (20.6%) y HPeV en 1 (1.1%). En ese mismo período se detectaron 5 HPeV en LCR de pacientes con FOD, siendo negativas las muestras respiratorias. En el caso positivo en la muestra respiratoria no se realizó punción lumbar. Todos los virus fueron identificados como HPeV-3.

En un estudio multicéntrico realizado en España en 850 muestras de diferente origen se detectaron 47 HPeV (5.5%), pero sólo en un caso (1.09%) se pudo detectar en una muestra respiratoria [3]. Sin embargo Sharp et al. [4] detectaron una incidencia del 3% en Estados Unidos y Harvala et al. [1] del 2.1% en Escocia en las muestras respiratorias analizadas. Nuestro dato es muy similar al obtenido en el estudio español lo que hace pensar que esta puede ser la incidencia en nuestro país. Sin embargo dado que estos virus no se investigan de una forma rutinaria es posible que su incidencia sea superior a la comunicada.

En la mayoría de pacientes en los que se detecta la presencia del HPeV en muestras respiratorias la sintomatología es mínima o muy leve pudiendo postularse que la orofaríngea podría ser la vía de entrada al ser humano, al igual que en los enterovirus, para luego diseminarse. En el estudio de Sharp et al. [4] en el 35% de los casos se pudo detectar de forma simultánea el HPeV tanto en la muestra respiratoria como en el LCR, lo cual confirmaría este concepto.

Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de las infecciones por HPeV se producen en neonatos o lactantes menores de 2 meses [4,5]; nuestro paciente tenía 18 días en el momento del diagnóstico. En el estudio de Martín del Valle et al. [3] el 83.7% de los casos se presentaron en menores de 2 meses y el 55.8% en neonatos. Por lo tanto este grupo de edad es el que debería ser sometido a estudio preferente para conocer el impacto real de los HPeV en la población infantil. Otro dato interesante de los HPeV es su presentación preferente durante los meses de primavera y verano, dato parecido al incremento en la circulación de los enterovirus [6].

Correspondencia:

Jordi Reina
Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases
Carretera Valldemossa s/n, 07010 Palma de Mallorca. España.
E-mail: jorge.reina@ssib.es

De acuerdo con algunos estudios [1,2,4,5] parece que los HPeV se transmiten por vía orofecal o por contacto directo con una fuente u objeto contaminado, por ello en las primeras fases de la infección pueden encontrarse en las muestras respiratorias o heces. La diseminación de estos virus probablemente dependa más de las características del huésped que del propio virus, aunque parece que el HPeV-3 podría ser el de mayor morbilidad [1,2,5].

A pesar de la baja incidencia de los HPeV en las muestras respiratorias debería incluirse su detección en todos aquellos pacientes con una FOD y una edad inferior a los 2 meses. El conocimiento epidemiológico de los mismos nos dará la magnitud real de este tipo de infecciones víricas.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Harvala H, Simmonds P. Human parechovirus: biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol* 2009; 45:1-9. PMID: 19372062.
2. Olijve L, Jennings L, Walls T. Human parechovirus: an increasingly recognized cause of sepsis-like illness in Young infants. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31:1-16. DOI:10.1128/CMR.00047-17.
3. Martín del Valle F, Calvo C, Martínez-Rienda I, Cilla A, Romero MP, Menasalvas Al et al. Características epidemiológicas y clínicas de los lactantes hospitalizados por infecciones por parechovirus humanos. Estudio prospectivo en España. *An Ped (Barc.)* 2018; 88:82-8. DOI:10.1016/j.anpedi.2017.02.009.
4. Sharp J, Bell J, Harrison CJ, Nix WA, Oberste MS, Selvarangan R. Human parechovirus in respiratory specimens from children in Kansas City, Missouri. *J Clin Microbiol* 2012; 50:4111-3. DOI:10.1128/JCM-01680-12.
5. Aizawa Y, Izumita R, Saitoh A. Human parechovirus type 3 infection: an emerging infection in neonates and Young infants. *J Infect Chemother* 2017; 23:419-26. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.04.009.
6. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, Cilla A, Megías G, Muñoz-Almagro C et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1511-6. DOI:10.1007/s00431-015-2566-9.



Carta al Director

María Aroca-Ferri¹
Laura Suárez-Hormiga²
Margarita Bolaños-Rivero¹
José Luis Pérez-Arellano^{2,3}

Absceso intrafascial por *Bacillus cereus*

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

³Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Article history

Received: 24 September 2018; Revision Requested: 10 October 2018; Revision Received: 18 October 2018; Accepted: 24 November 2018

Sr. Editor: *Bacillus cereus* es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo y esporulado [1,2]. Esta especie bacteriana es ubicua en la naturaleza, encontrándose en muchos tipos de suelos, plantas e intestino de mamíferos, incluido el humano. Además es resistente a un gran número de desinfectantes, capaz de sobrevivir a temperaturas elevadas y de formar biocapas en dispositivos industriales y biomédicos [1-3].

Las enfermedades clásicas asociadas a *B. cereus* son las toxicoinfecciones alimentarias que adoptan dos formas: emetizante (relacionada con la producción de cereulida, similar a la toxicoinfección estafilocócica) y la forma diarreica (relacionada con diferentes enterotoxinas, similar a la infección por *Clostridium perfringens*) [2]. Sin embargo, existen otras infecciones relacionadas con esta especie (bacteriemias, endoftalmitis, infecciones del sistema nervioso central o neumonías). Las infecciones de piel y tejidos blandos (fascitis, mionecrosis) también han sido descritas en series pequeñas de casos o de forma individual [1,3-6].

A continuación, presentamos un caso de fascitis necrotizante por *B. cereus*.

Varón de 22 años, sin antecedentes ni hábitos patológicos relevantes. Acude al Servicio de Urgencias por un traumatismo en la extremidad inferior derecha durante un partido de fútbol. El estudio radiológico objetivó una fractura de la meseta tibial, por lo que se intervino quirúrgicamente realizando osteosíntesis con placa externa y contraplaca interna. Además, durante la cirugía se observó oclusión de la arteria poplítea a la altura de la articulación de la rodilla con escaso relleno vascular distal, por lo que a las 24 horas se realizó una anastomosis poplíteo-poplítea iniciando anticoagulación con heparina. Un día después, el paciente presentó un síndrome compartimental que requirió fasciotomía del compartimento tibial posterior.

Correspondencia:
María Aroca Ferri
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Avda. Marítima del Sur, s/n.
35016 Las Palmas de Gran Canaria.
Tfn.: +34 669463600
E-mail: marofer@gobiernodecanarias.org

Un mes después del ingreso, el paciente presentó fiebre (38,5°C) y exudación en la cara anterior del tercio medio de la pierna derecha. En el estudio ecográfico, se observó una colección líquida, fluctuante y con material ecogénico en la cara externa del tercio medio e inferior, que se extendía por el espesor del músculo tibial anterior hasta su tercio inferior, limitada lateralmente por la fascia muscular, de 0,65 x 0,9 x 6 cm, situada a 1,6 cm de profundidad de la piel y a 0,5 cm del hueso tibial adyacente, sin alteraciones óseas.

Se procedió a una limpieza quirúrgica mediante el drenaje del absceso y el desbridamiento de las áreas necróticas, remitiendo muestras al Servicio de Microbiología. De forma empírica se inició tratamiento antimicrobiano con piperacilina-tazobactam y linezolid.

En la tinción de gram de la muestra se observaron bacilos grampositivos. Tras 18 horas de incubación en agar sangre y agar chocolate crecieron unas colonias grandes de bordes irregulares, gris mate con textura granular, productoras de una amplia betahemólisis, catalasa y oxidasa positivas. Mediante espectrometría de masas (Bruker) se identificó el microorganismo como *B. cereus*. El antibiograma mostró resistencia a aminopenicilinas asociadas o no a ácido clavulánico, cefalosporinas y cotrimoxazol, siendo sensible a aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina y linezolid. Los hemocultivos, tanto en el momento inicial como posteriormente, fueron negativos.

Tras recibir el antibiograma, se desescaló el tratamiento antibiótico a levofloxacino por vía oral que se mantuvo durante un mes tras la cirugía. La evolución del paciente fue favorable sin presentar complicaciones locales ni sistémicas.

El caso clínico descrito presenta, en nuestra opinión, tres aspectos de interés. En primer lugar, desde el punto de vista **patogénico**, explicaría la escasa frecuencia de esta entidad, en la que se requería la inoculación del patógeno (traumatismo previo), una situación de anaerobiosis (curso vascular tórpido) que evitaría el crecimiento de otras bacterias más habituales y presencia de material extraño con la formación de biopelículas.

En segundo lugar, desde un punto de vista *diagnóstico*, la detección de *B. cereus* en una muestra de piel y partes blandas se considera habitualmente un contaminante. Sin embargo, la persistencia de la detección en muestras repetidas y la ausencia de otros microorganismos deben hacer valorar su papel etiológico.

Finalmente, desde un punto de vista *terapéutico*, la detección de mionecrosis o fascitis necrotizante debe insinuar como primer agente causal una infección por *Clostridium perfringens*. El tratamiento habitual incluye clindamicina y betalactámicos. Sin embargo, en casos similares al descrito, la resistencia de *B.cereus* a penicilinas y cefalosporinas así como en algunos casos a clindamicina [7], sugiere la necesidad de incluir otros antimicrobianos de forma empírica (por ejemplo quinolonas) [8,9].

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Leonardo Cabrera Pérez del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores señalan no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 382-98. doi: 10.1128/CMR.00073-09. PMID: 20375358.
2. Stenfors Arnesen LP, Fagerlund A, Granum PE. From soil to gut: *Bacillus cereus* and its food poisoning toxins. FEMS Microbiol Rev. 2008; 32:579-606. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00112.x. PMID: 18422617.
3. Veysseire F, Fourcade C, Lavigne JP, Sotto A. *Bacillus cereus* infection: 57 case patients and a literature review. Med Mal Infect. 2015; 45:436-40. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.011. PMID: 26525185.
4. Rosenbaum A, Papalioidis D, Alley M, Lisella J, Flaherty M. *Bacillus cereus* fascitis: a unique pathogen and clinically challenging sequela of inoculation. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2013; 42:37-9. PMID: 23431539.
5. Darbar A, Harris IA, Gosbell IB. Necrotizing infection due to *Bacillus cereus* mimicking gas gangrene following penetrating trauma. J Orthop Trauma. 2005; 19: 353-5. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.011. PMID: 15891547.
6. Lee YL, Shih SD, Weng YJ, Chen C, Liu CE. Fatal spontaneous bacterial peritonitis and necrotizing fasciitis with bacteraemia caused by *Bacillus cereus* in a patient with cirrhosis. J Med Microbiol. 2010; 59:242-4. doi: 10.1099/jmm.0.011056-0. PMID: 19850708.
7. Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, Thomann CA. *In vitro* susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32:642-5. doi: 10.1128/AAC.32.5.642. PMID: 3395100.
8. Turnbull PC, Sirianni NM, Lebron CI, Samaan MN, Sutton FN, Reyes AE, et al. MICs of selected antibiotics for *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus mycoides* from a range of clinical and environmental sources as determined by the Etest. J Clin Microbiol. 2004; 42:3626-34. doi: 10.1128/JCM.42.8.3626-3634.2004. PMID: 15297508.
9. Luna VA, King DS, Gullede J, Cannons AC, Amuso PT, Cattani J. Susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides* and *Bacillus thuringiensis* to 24 antimicrobials using sensititre automated microbroth dilution and Etest agar gradient diffusion methods. J Antimicrob Chemother. 2007; 60:555-67. doi: 10.1093/jac/dkm213. PMID: 17586563.



Carta al Director

Roger Argelich Ibáñez
Natalia Juan-Serra

Consideraciones sobre las prescripciones antimicrobianas en urgencias

Unidad de Medicina Teknon, Centro Médico Teknon, Barcelona.

Article history

Received: 27 September 2018; Accepted: 15 October 2018

Sr. Editor: Hemos leído con interés el trabajo sobre la adecuación de las prescripciones antimicrobianas realizadas en el área de urgencias de un hospital de tercer nivel [1]. Los resultados del estudio muestran un grado de adecuación de alrededor del 62%. Este resultado es similar a un estudio reciente que obtuvo un grado de adecuación del 48,5% [2]. Ambos estudios muestran que la adecuación de la prescripción antibiótica es susceptible de mejora. Por ello, estamos de acuerdo con los autores en la necesidad de instaurar programas de optimización del uso de antimicrobianos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) [3]. En este sentido, existen experiencias recientes en España que demuestran que es posible realizar intervenciones que mejoran la atención de los pacientes con enfermedades infecciosas que acuden a los SUH [4,5].

No obstante, hay que remarcar que a la hora de realizar la indicación de un tratamiento antibiótico debe prevalecer el juicio clínico [6]. Consideramos que es posible que hubiera motivos para realizar dicho tratamiento que no fueran correctamente identificados. Según explican los propios autores, el estudio se basó en la revisión de historias clínicas, muchas de las cuales eran incompletas y además existía una gran inespecificidad y heterogeneidad en los diagnósticos. Por otro lado, hay que destacar que en los últimos años se han desarrollado biomarcadores como el lactato, la PCR y la procalcitonina. Se trata de parámetros objetivos que pueden ser un valor añadido al juicio clínico y facilitar la toma de decisiones [7,8].

En relación con los motivos de inadecuación, los resultados de su trabajo demuestran que se deben de forma predominante a un exceso de uso de antibióticos, tanto en la indicación como en la duración. Este resultado coincide con trabajos previos [9]. Probablemente, la razón principal es la percepción errónea del

facultativo de que las consecuencias para el paciente de un infratratamiento, ya sea por no prescripción o por corta duración, son potencialmente más graves que un sobretratamiento, si bien deberían diseñarse estudios dirigidos específicamente a este objetivo.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores señalan no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Yunquera-Romero L, Márquez-Gómez I, Henares-López A, Morales-Lara MJ, Gallego Fernández C, Asensi-Díez R. Appropriateness of antimicrobial prescriptions in the emergency department of a tertiary hospital]. Rev Esp Quimioter. 2018;31(3):209-216. PMID: 29771104.
- Oltra Hostalet F, Núñez-Núñez M, Portillo Cano MM, Navarro Bustos C, Rodríguez-Baño J, Retamar Gentil P. Análisis de la calidad de uso de antimicrobianos en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Emergencias. 2018;30:297-302. PMID:30260113.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-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, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012;30:22. e1-22. e23. PMID:22178010.
- Ortega Romero M. Uso de antimicrobianos en urgencias: ¿hay margen de mejora?. Emergencias. 2018;30:292-4. PMID:30260111.
- Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, García Noain A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Evaluación de

Correspondencia:
Roger Argelich Ibáñez
Unidad de Medicina Teknon, Centro Médico Teknon,
C/ Vilana 12, 08022 Barcelona, España
Tfno: 932906200.
E-mail: argelich3@yahoo.es

- los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. *Emergencias*. 2017;29:154-60. PMID:28825234.
6. Gallardo MS, Antón A, Pulido Herrero E, Larruscain MI, Guinea Suárez R, García Gutiérrez S, et al. Efectividad de las unidades de hospitalización a domicilio para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario atendidas en urgencias. *Emergencias*. 2017;29:313-9. PMID:29077290.
 7. National Clinical Guideline Centre, 2014. Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. Clinical guideline 191 [online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/evidence/full-guideline-193389085> [Accessed 12 September 2018]
 8. García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, Julián Jiménez A, Llopis F, Martínez Ortiz de Zárate M, Arranz Nieto MJ, et al. Modelo de riesgo a 30 días en los pacientes ancianos con infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica atendidos en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2018;30:241-6. PMID:30033697
 9. Zatorski C, Zocchi M, Crosgrove SE, Rand C, Brooks G, May L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2016;16:638. PMID: 27814677.

Respuesta de los autores - Consideraciones sobre las prescripciones antimicrobianas en urgencias

Lucía Yunquera-Romero¹, Ignacio Márquez-Gómez², Araceli Henares-López¹, María José Morales-Lara¹, Carmen Gallego Fernández¹, Rocío Asensi-Díez¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Regional Universitario de Málaga.

²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Sr. Editor: Leída la carta escrita por Argelich et al en referencia a nuestro artículo, nos gustaría puntualizar lo siguiente: a pesar de que la problemática emergencia de las resistencias antimicrobianas es bien conocida, las medidas desarrolladas encaminadas a mejorar la calidad de las prescripciones antimicrobianas han estado orientadas fundamentalmente al paciente hospitalizado [1]. Aunque han existido experiencias previas en el área de urgencias, ha sido en los últimos años cuando los profesionales sanitarios hemos identificado ésta como un área con un amplio margen mejora [2-4].

Nuestro estudio, analiza de manera retrospectiva las historias clínicas de pacientes atendidos en las urgencias hospitalarias, no pudiendo discriminar con exactitud el grado de certeza diagnóstica, como referimos en el propio artículo. Los resultados que se extraen, se refieren al grado de adecuación del diagnóstico realizado por el profesional y el tratamiento, tanto en duración como en pauta posológica, para dicha patología,

según las guías de prescripción de antimicrobianos locales utilizadas [5-6]. Las causas del sobretratamiento, si bien multifactoriales, no han sido objeto de nuestro trabajo, siendo necesarios más estudios para dicho fin.

Dado el enorme consumo de antimicrobianos en el área de urgencias, el margen de mejora de la prescripción antimicrobiana es amplia, como demuestran varios estudios [1-4]. El elevado recambio de profesionales sanitarios, el enorme volumen de pacientes atendidos en esta área, así como la dificultad de seguimiento de los pacientes complica la posibilidad de instaurar programas de optimización tal y como los hemos conocido hasta ahora, siendo necesario considerar medidas diferentes dadas las características anteriormente mencionadas. Consideramos que, un abordaje multidisciplinar entre profesionales de las diferentes áreas asistenciales implicadas tales como el farmacéutico de hospital infectólogo, microbiólogo, etc. así como la realización de sesiones clínicas periódicas de los principales síndromes infecciosos con los profesionales que desarrollen su trabajo en el área de urgencias, y también una mayor concienciación y una mejor educación para la salud de la población general desde atención primaria, contribuirían sustancialmente a mejorar la calidad de las prescripciones de antimicrobianos, con la consiguiente reducción del impacto ecológico, permitiendo así una utilización de los recursos más eficiente y una mejora de la calidad asistencial.-

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. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(1):82-8. DOI: 10.1111/1469-0691.12191.
2. Ortega Romero M. Uso de antimicrobianos en urgencias: ¿hay margen de mejora?. *Emergencias*. 2018; 30:292-4. PMID:30260111.
3. 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.
4. Yunquera-Romero L, Márquez-Gómez I, Henares-López A, Morales-Lara MJ, Gallego Fernández C, Asensi-Díez R. Appropriateness of antimicrobial prescriptions in the emergency department of a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(3):209-216. PMID: 29771104.

5. Guía de tratamiento antimicrobiano empírico. Hospital Carlos Haya, Málaga 2013-2014. Disponible en: <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/intranet/LinkClick.aspx?fileticket=3CFQKSBqv5o%3D&tabid=538>.
6. Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. Appropriateness of antibiotic prescribing in a primary care area: a cross-sectional study. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2014;32(5):285-92. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.05.004.