



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 33

Número 3

Junio 2020

Páginas: 176-225



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 2020
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
Vic+DreamStudio

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 lo previsto
en el Reglamento General de Protección
de Datos (RGPD) 2016/679 del Parlamento
Europeo, 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 e-mail a la Sociedad Española de
Quimioterapia (info@seq.es)

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

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 33
Número 3
Junio 2020

Revisión	Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 Jordi Reina	176
Originales	Evaluación de la adecuación al protocolo de profilaxis antibiótica en histerectomías. Estudio de cohortes prospectivo Mario Gil-Conesa, Juan Antonio Del-Moral-Luque, Nieves Climent-Martínez, Alberto Delgado-Iribarren, Rita Riera-Pérez, Carlos Martín-Caballero, Carolina Campello-Gutiérrez, Manuel Durán-Poveda, Gil Rodríguez-Caravaca, Ángel Gil-De-Miguel, Diego Rodríguez-Villar	180
	Epidemiología y etiología de la candidiasis vaginal en mujeres españolas e inmigrantes en Fuenlabrada (Madrid) Jerónimo Jaqueti Aroca, Paula Ramiro Martínez, Laura M Molina Esteban, Alba M. Fernández González, Isabel García-Arata, Santiago Prieto Menchero	187
	Evaluación del citómetro de flujo Sysmex UF-1000i® como método de cribado de bacteriuria asintomática y estreptococo grupo B en la mujer embarazada Itziar Angulo López, Mikel Urrutikoetxea-Gutiérrez, Julia Aragón-Díez, Mercedes Fraca Padilla, José Luis Díaz De Tuesta Del Arco	193
	Etiología de las bacteriemias a nivel poblacional durante 2013-2017 en la Comunidad Autónoma de Valencia, España Laura Ruiz-Azcona, Miguel Santibañez, Adelina Gimeno, Francisco Javier Roig, Hermelinda Vanaclocha, María Paz Ventero, Vicente Boix, José Sánchez-Payá, Joaquín Portilla-Sogorb, Esperanza Merino, Juan Carlos Rodríguez	200
Original Breve	Dosificación de cefazolina prequirúrgica en pacientes obesos y no obesos. ¿Importa el peso? Belén Rodríguez De Castro, Cristina Martínez-Múgica Barbosa, Rubén Pampín Sánchez, Beatriz Fernández González, Francisco Javier Barbazán Vázquez, Carlos Aparicio Carreño	207
Cartas al Director	¿Afectación hepática en la listeriosis? Considere una coinfección por virus E de la hepatitis Irene Sánchez-Miranda Román, Laura Suárez-Hormiga, María-Araceli Hernández-Betancor, José-Luis Pérez-Arellano	212
	Infección tuberculosa de localización infrecuente Ana Betrán, M ^a José Lavilla, Rosa Roselló, Luis Torres	214
	Listeria monocytogenes, una rara causa de endoftalmitis Lina Martín Hita, Isabel Casanovas Moreno- Torre, Jaime Borrego Jiménez, Carla Foronda García- Hidalgo, Vicente Guillot Suay, Jose María Navarro Mari	216
	Infección de prótesis articular por Pseudomonas stutzeri: Reto terapéutico asociado a múltiples graves complicaciones David Alonso Menchén, José María Barbero Allende, Javier Balsa Vázquez, Carlos Ignacio Jacob García-Asenjo, Guiomar Hernández García, Rebeca Font González	218

Sumario

Volumen 33
Número 3
Junio 2020

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director	Artritis séptica por neumococo en paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo	221
	Jorge Ligeró López, María Concepción Gómez Criado	
	Identificación de <i>Brucella melitensis</i> como <i>Ochrobactrum anthropi</i> mediante MALDI-TOF MS	223
	Tatiana Khaliulina Ushakova, Ana Isabel Perera Lerin, Juan Sahagún Pareja, Raquel Dolz Aspas, Marta Puyal Barcelona, Alejandra Sancho García, Beatriz Jiménez Moraleda, Cristina Matovelle Ochoa, Soledad Salvo Gonzalo	
Fe de erratas		225



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



GILEAD

Creating Possible

Nuestros medicamentos y líneas de investigación incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, hematológicas y oncológicas, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

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

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volume 33
Number 3
June 2020

Review	Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2 176 Jordi Reina
Originals	Evaluation of compliance with the antibiotic prophylaxis protocol in hysterectomy. Prospective cohort study 180 Mario Gil-Conesa, Juan Antonio del-Moral-Luque, Nieves Climent-Martínez, Alberto Delgado-Iribarren, Rita Riera-Pérez, Carlos Martín-Caballero, Carolina Campello-Gutiérrez, Manuel Durán-Poveda, Gil Rodríguez-Caravaca, Ángel Gil-de-Miguel, Diego Rodríguez-Villar
	Epidemiology and etiology of vulvovaginal candidiasis in Spanish and immigrants' women in Fuenlabrada (Madrid) 187 Jerónimo Jaqueti Aroca, Paula Ramiro Martínez, Laura M Molina Esteban, Alba M. Fernández González, Isabel García-Arata, Santiago Prieto Menchero
	Evaluation of Sysmex UF-1000i® flow cytometer as a screening method for asymptomatic bacteriuria and detection of Group B <i>Streptococcus</i> in pregnancy 193 Itziar Angulo López, Mikel Urrutikoetxea-Gutiérrez, Julia Aragón-Diez, Mercedes Fraca Padilla, José Luis Díaz de Tuesta Del Arco
	Etiology of bloodstream infections at a population level during 2013-2017 in the Autonomous Community of Valencia, Spain 200 Laura Ruiz-Azcona, Miguel Santibañez, Adelina Gimeno, Francisco Javier Roig, Hermelinda Vanaclocha, María Paz Ventero, Vicente Boix, José Sánchez-Payá, Joaquín Portilla-Sogorb, Esperanza Merino, Juan Carlos Rodríguez
Brief Report	Dosage of presurgical cefazolin in obese and non-obese patients. Does weight matter? 207 Belén Rodríguez de Castro, Cristina Martínez-Múgica Barbosa, Rubén Pampín Sánchez, Beatriz Fernández González, Francisco Javier Barbazán Vázquez, Carlos Aparicio Carreño
Letters to the editor	Liver involvement in listeriosis? Think of a hepatitis E virus coinfection 212 Irene Sánchez-Miranda Román, Laura Suárez-Hormiga, María-Araceli Hernández-Betancor, José-Luis Pérez-Arellano
	Tuberculosis infection in an unusual location 214 Ana Betrán, M ^a José Lavilla, Rosa Roselló, Luis Torres
	<i>Listeria monocytogenes</i>, a rare cause of endophthalmitis 216 Lina Martín Hita, Isabel Casanovas Moreno-Torre, Jaime Borrego Jiménez, Carla Foronda García-Hidalgo, Vicente Guillot Suay, Jose María Navarro Mari
	<i>Pseudomonas stutzeri</i> prosthetic joint infection: a therapeutic challenge associated with multiple severe complications 218 David Alonso Menchén, José María Barbero Allende, Javier Balsa Vázquez, Carlos Ignacio Jacob García-Asenjo, Guiomar Hernández García, Rebeca Font González

Contents

Volume 33
Number 3
June 2020

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Letters to the editor

Pneumococcal septic arthritis in a patient with mixed connective tissue disease 221
Jorge Ligeró López, María Concepción Gómez Criado

Identification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by MALDI-TOF MS 223
Tatiana Khaliulina Ushakova, Ana Isabel Perera Lerin, Juan Sahagún Pareja, Raquel Dolz Aspas,
Marta Puyal Barcelona, Alejandra Sancho García, Beatriz Jiménez Moraleda, Cristina Matovelle
Ochoa, Soledad Salvo Gonzalo

Erratum

225

Jordi Reina

Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2

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

Article history

Received: 4 March 2020; Accepted: 23 March 2020; Published: 1 April 2020

RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote neumonía causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Debido a la elevada capacidad de difusión e infección humana se ha convertido en una nueva pandemia zoonótica. La ausencia de una vacuna ha determinado la búsqueda de fármacos antivirales con capacidad para inhibir la replicación del nuevo virus. De entre ellos, remdesivir, un análogo de la adenosina, es el que parece tener un futuro más prometedor. Este fármaco ha mostrado in vitro y en animales una elevada capacidad para bloquear la infección y replicación viral con unas concentraciones alcanzables en el plasma humano. Aunque todos los estudios se han realizado con el SARS-CoV y el MERS-CoV, parece que por analogía virológica y funcional, remdesivir es de los pocos antivirales con demostrada eficacia. Sin embargo, se precisan estudios y ensayos clínicos en humanos para conocer el resultado de su aplicación en los mismos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; remdesivir; tratamiento.**Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2****ABSTRACT**

On December 31, 2019 a pneumonia outbreak caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2) was detected in the city of Wuhan (China). Due to the high capacity of diffusion and human infection it has become a new zoonotic pandemic. The absence of a vaccine has determined the search for antiviral drugs

with the capacity to inhibit the replication of the new virus. Among them, remdesivir, an analogue of adenosine, is what seems to have a more promising future. This drug has shown in vitro and in animals a high capacity to block infection and viral replication with attainable concentrations in human plasma. Although all studies have been carried out with SARS-CoV and MERS-CoV, it seems that by virological and functional analogy, remdesivir is one of the few antiviral drugs with proven efficacy. However, studies and clinical trials in humans are required to know the result of their application in them.

Keywords: SARS-CoV-2; remdesivir; treatment.

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020 se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV [1, 2]. El 11 de Febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2 [1-3].

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena de unos 30.000 nucleótidos y seis ORF (open reading frames), idénticos al resto de coronavirus, y varios genes adicionales. La mayoría de estos genes sólo presentan una homología del 80% con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo los genes implicados en la replicación (ORF1ab) presentan una homología del 94% con este virus [2-4]. A pesar de ello la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd) y el gen S (espícula externa), muestran que las

Correspondencia:

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Facultad de Medicina (UIB). Carretera Valldemossa 79, 07120 Palma de Mallorca.

E-mail: jorge.reina@ssib.es

cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13)[4].

El SARS-CoV-2 ha infectado en estos momentos muchas más personas que sus predecesores (>95.000). Varios factores parecen haber favorecido esta rápida expansión; por una parte que el epicentro del brote, la ciudad de Wuhan presenta unos 11 millones de habitantes y es el principal nudo de comunicaciones de la provincia de Hubei, lo cual facilita los contactos persona-persona y la exportación de casos a otras ciudades. Los datos estimados de su R_0 están en 2-3.5, de modo que cada paciente puede infectar a 2 ó 3 personas nuevas. Este valor es parecido al SARS (R_0 2-5) y mucho mayor que el del MERS (R_0 <1), pero el número de personas infectadas por nuevo coronavirus por transmisión interhumana es unas 3-10 veces superior que los virus previos [1-3].

La ausencia de un fármaco antiviral de demostrada eficacia frente a los diferentes coronavirus obliga a utilizar diferentes estrategias para optimizar aquellos ya conocidos. La primera de ellas sería probar, utilizando los ensayos clásicos, los antivirales de amplio espectro conocidos que se utilizan para otras infecciones víricas. Estos métodos establecen el efecto de este fármaco en las diferentes fases de replicación viral y formación de placas en los cultivos celulares. Como ejemplos de este tipo de fármacos serían los diferentes interferones tipo I (IFN-alfa, beta, kappa, etc...) o tipo II (IFN-gamma). Estos fármacos poseen la ventaja de conocerse de antemano todas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y sus posibles efectos adversos. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado eficacia ni efecto, cuando se administran en solitario, sobre los diferentes coronavirus estudiados, además de provocar ciertas reacciones adversas en algunos pacientes [5-9].

La segunda metodología sería la de utilizar la librería múltiple de compuestos químicos que se conocen y probar algunos de ellos, de acuerdo con su fórmula química, a la búsqueda del azar funcional. Parece evidente que este sistema, que ha funcionado para otras patologías, no sería demasiado útil para obtener un fármaco anti-coronavirus sintético eficaz en un breve espacio de tiempo [5-7].

La tercera posibilidad sería el desarrollo de fármacos específicos basados en el conocimiento y análisis del genoma y del ciclo replicativo de los diferentes coronavirus [4, 5]. Hasta la fecha se han probado muchos compuestos químicos capaces de bloquear *in vitro* esta actividad en los coronavirus; sin embargo la mayoría de ellos no son eficaces clínicamente por comportar situaciones de inmunosupresión del huésped o porque su dosis efectiva es muy superior a la obtenida a nivel plasmático [4, 6, 7].

Frente al SARS-CoV-2 y de acuerdo con las primeras guías terapéuticas chinas, los únicos compuestos inicialmente recomendados serían el IFN-alfa (5 millones unidades) y la combinación lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg)[10]. El IFN-alfa es un antiviral de amplio espectro que se ha utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. Por su parte lopinavir es un inhibidor de la proteasa que se emplea para el tratamiento del VIH.

Este fármaco, por sí mismo o en combinación con ritonavir, ha mostrado actividad anti-coronavirus *in vitro*. Frente al SARS los pacientes tratados con esta combinación, frente al grupo tratado con ribavirina, presentaron un menor riesgo de desarrollar distress respiratorio o fallecimiento [11,12].

Otro grupo de antivirales de posible utilidad serían los análogos de los diferentes nucleósidos que han mostrado capacidad para bloquear la actividad replicativa de diferentes virus tanto ADN como ARN [13]. Sin embargo, en el grupo de los coronavirus existe una dificultad biológica frente a estos compuestos, que es la síntesis de una 3'-5'-exoribonucleasa (ExonN) que interactúa con ellos e inhibe su actividad [13-15]. Gracias a este enzima compuestos como el 5-fluorouracilo y la ribavirina carecen de eficacia *in vitro* por evasión de su capacidad para interferir en la síntesis del nuevo ARN viral [13, 14].

Sheahan et al. [16] fueron los primeros en 2017 en comunicar que el profármaco monofosforamido, un análogo del nucleósido C-adenosina (1'-ciano-4-aza-7,9-dideazaadenosine) (GS-5734 y GS-441524, posteriormente designado como remdesivir) presentaba capacidad para inhibir la infección y replicación del SARS-CoV, MERS-CoV y de algunas cepas de los Bat-CoV en cultivos de células epiteliales del tracto respiratorio humano [13,14]. Además, remdesivir presentaba eficacia terapéutica y profiláctica frente al SARS-CoV en el modelo murino [13,17].

Remdesivir, en su forma de trifosfato, es un análogo de la adenosina (figura 1) que compite preferentemente por el ATP viral y se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral determinando una terminación o interrupción prematura, primeras 2 horas post-infección, de la síntesis del ARN y de la replicación viral, por ello también se le considera un inhibidor de la ARN-polimerasa viral ARN-dirigida (RpRd) [4,13,16,18]. Gordon et al. [19] han demostrado *in vitro* que remdesivir interactúa de forma directa con las proteínas nsp8 y nsp12 de la RpRd del MERS-CoV, siendo esa su diana terapéutica. Además, confirman que los nucleósidos externos, aportados en este caso en forma de remdesivir, se incorporan mucho más eficientemente al proceso replicativo viral que los existentes en el propio citoplasma de la célula infectada [16].

El estudio de Wang et al. [20] ha mostrado que la concentración efectiva-90 (CE_{90}) de este antiviral frente al SARS-CoV-2 en cultivo de células Vero-E6, es de 1.76 μ M, sugiriendo que esta misma concentración podría alcanzarse en el ser humano sin dificultad. También han comprobado como remdesivir inhibe eficientemente la infección por el SARS-CoV-2 en cultivos celulares (células HuH-7 procedentes de cáncer hepático humano) [15,18].

Remdesivir ha demostrado *in vitro* capacidad para inhibir la replicación de un beta-coronavirus animal (mouse hepatitis virus) interfiriendo con la RpRd a pesar de la presencia de la exoribonucleasa [14]; este enzima viral (nsp14, ExonN) se encargaría de escindir el antiviral y determinar la disminución de la sensibilidad o resistencia al mismo [16, 19]. Destaca, además, que los coronavirus parcialmente resistentes a este antiviral, obtenidos *in vitro* tras >20 pases en presencia del GS-441524

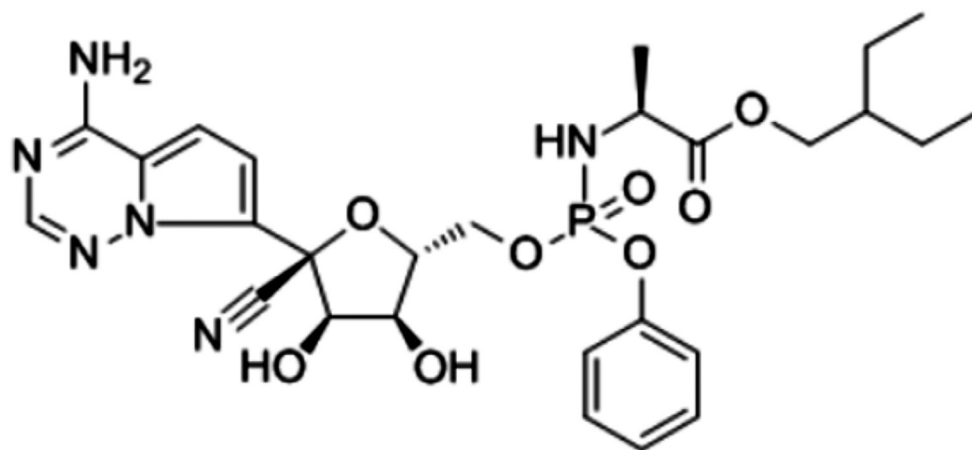


Figura 1 Estructura química del análogo de la adenosina remdesivir (1'-ciano-4-aza-7,9-didezaadenosine) (GS-5734) [6].

(análogo de remdesivir) desarrollan dos mutaciones temporales (F476L y V553L) en el gen de la RdRp, pero permanecen sensibles a concentraciones elevadas del mismo, mientras que se observa una disminución evidente del fitness y de su transmisibilidad en comparación con la cepa salvaje del MERS-CoV [13]. Este descenso del fitness se debe fundamentalmente a la alteración en la replicación del genoma viral, escasa fidelidad de copia de la RpRd, errores en la incorporación de los nucleótidos a la nueva cadena viral y baja estabilidad de las proteínas derivadas de estos genomas [13,16].

Estos datos indican que para la obtención de la máxima actividad antiviral los análogos de los nucleósidos, incluido remdesivir, precisan inhibir de forma directa la expresión del gen ExonN (exoribonucleasa), lo cual les permite obtener concentraciones intracelulares más elevadas [13]. A pesar de todo ello parece evidente la elevada capacidad de remdesivir para inhibir de forma directa y eficiente la replicación del ARN de la inmensa mayoría de coronavirus, incluyendo muy probablemente el nuevo SARS-CoV-2 [13, 14, 19].

Los estudios experimentales en animales demuestran que, comparado con el grupo control, este antiviral reduce de forma significativa la replicación y la carga viral, disminuye el daño pulmonar y esta actividad es mejor que la obtenida con la utilización de lopinavir/ritonavir combinado con IFN-beta en los ratones infectados por el MERS-CoV [16, 21-23]. Este antiviral ha completado el ensayo clínico fase III en el tratamiento de la infección por el virus Ébola y se conocen los datos de farmacocinética y seguridad para los humanos [7,8]. En algunos estudios la combinación de remdesivir + IFN-beta ha mostrado superior a la combinación lopinavir/ritonavir frente al MERS-CoV tanto in vitro como in vivo [11, 12, 23]. Según comunicaciones de casos aislados la combinación de remdesivir con/sin IFN-beta sería superior a la triple combinación lopinavir/ritonavir/IFN-beta [11, 12].

El estudio de Wit et al. [22] demuestra la eficacia profiláctica de remdesivir en las personas expuestas al MERS-CoV, es-

pecialmente el personal sanitario. Como terapia en esta entidad debería administrarse lo antes posible (primeras 48 horas) ya que la replicación viral es máxima al inicio de la sintomatología y con ello se acortaría el tiempo de excreción del mismo y su transmisibilidad. Por ello este antiviral podría tener utilidad terapéutica en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 [5, 6, 22].

Sin embargo, en estos momentos, los pocos datos de eficacia y actividad antiviral se han realizado sólo frente al SARS-CoV o MERS-CoV, por ello todavía se desconoce la eficacia y seguridad de remdesivir en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Sin embargo, según los datos obtenidos hasta el momento remdesivir podría ser la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 que se expande pandémicamente por el planeta.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
3. Guarnier J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol* 2020. doi: 10.1093/ajcp/aaqaa029.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
5. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioSci Trends* 2020. Doi:10.5582/bst.2020.01020.

6. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: posible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chem BioChem* 2020. doi:10.1002/cbic.202000047.
7. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet* february 27, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25707.
9. Tsang K, Zhong NS. SARS:pharmacotherapy. *Respirology* 2003; 8:S25-30. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00525.x.
10. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on printing and distributing the diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial versión 3). <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb-587ce2ffcbee1fa.shtml> (acceso 8 de febrero 2020).
11. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KS, Kao RY et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
12. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory síndrome. *Antivir Ther* 2016; 21:455-9. Doi: 10.3851/IMP3002.
13. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2020. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
14. Smith EC, Blanc H, Vignuzzi M, Denison MR. Coronavirus lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog* 2013 9:e1003565. doi: 10.1371/journal.ppat.1003565.
15. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169:104541. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541.
16. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9:1-11. doi:10.1016/j.bmcl.2012.02.105.
17. Vastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *JAMA* 2003; 290:1695-6. PMID 14519691.
18. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo(2,1-f)(triazin-4-amino) adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem* 2017; 60:1648-61. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
19. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory síndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020. doi:10.1074/jbc.AC120.013056.
20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 0:1-3. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
21. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus. A posible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020. Doi:10.1002/jmv.25729.
22. de Witt E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the Rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS* 2020. doi:10.1073/pnas.1922083117/-/DCSupplemental.
23. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al. Comparative efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferón beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6.

Mario Gil-Conesa^{1,2,3}
Juan Antonio del-Moral-
Luque^{1,2,3}
Nieves Climent-Martínez⁴
Alberto Delgado-Iribarren⁵
Rita Riera-Pérez⁶
Carlos Martín-Caballero⁴
Carolina Campello-
Gutiérrez⁵
Manuel Durán-Poveda⁷
Gil Rodríguez-Caravaca^{1,3}
Ángel Gil-de-Miguel³
Diego Rodríguez-Villar³

Evaluación de la adecuación al protocolo de profilaxis antibiótica en histerectomías. Estudio de cohortes prospectivo

¹Unidad de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

²Programa Internacional de Doctorado. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

⁴Área de Ginecología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

⁵Unidad de Microbiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

⁶Departamento de Anestesiología y Reanimación Hospital Universitario Doctor Josep Trueta. Girona.

⁷Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

Article history

Received: 29 November 2019; Revision Requested: 16 January 2020; Revision Received: 11 February 2020; Accepted: 3 March 2020;
Published: 31 March 2020

RESUMEN

Objetivo. Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son un problema de salud pública, siendo las infecciones de localización quirúrgica (ILQ) las más frecuentes a nivel hospitalario. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la adecuación de la profilaxis antibiótica en la incidencia de infección quirúrgica en pacientes histerectomizadas.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohortes prospectivo entre octubre de 2009 y diciembre de 2018. Se estudió la incidencia de ILQ durante los primeros 30 días tras la cirugía. Se evaluó el grado de adecuación de la profilaxis antibiótica en histerectomía y el efecto de su inadecuación en la incidencia de infección con el riesgo relativo (RR) ajustado mediante un modelo de regresión logística.

Resultados. Se estudiaron 1.025 intervenciones en 1.022 mujeres. La incidencia acumulada de ILQ fue del 2,1% (n=22) y la etiología más frecuente *Escherichia coli* (23,1%) y *Proteus mirabilis* (23,1%). La profilaxis antibiótica estaba indicada en 1.014 intervenciones (98,9%) administrándose en 1.009 de ellas (99,5%), con una adecuación general al protocolo del 92,5%. La causa principal de no cumplimiento fue el tiempo de inicio (40,9%), seguida por la elección del antibiótico (35,2%). El efecto de la inadecuación de la profilaxis sobre la incidencia de infección fue de RR=0,9; IC95% 0,2-3,9; p>0,05.

Conclusiones. La adecuación de la profilaxis antibiótica fue muy alta, con una baja incidencia de infección quirúrgica.

No se encontró asociación entre adecuación de la profilaxis e incidencia de infección en histerectomía. Se debe insistir en la mejora continua de la vigilancia epidemiológica en ginecología.

Palabras clave: Infección de localización quirúrgica, profilaxis antibiótica, histerectomía.

Evaluation of compliance with the antibiotic prophylaxis protocol in hysterectomy. Prospective cohort study

ABSTRACT

Objectives. Health care-related infections are a public health problem, among them surgical site infection (SSI) are the most frequent in hospitals. The objective of this study was to assess the effect of the compliance to antibiotic prophylaxis protocol on the incidence of surgical site infection in hysterectomized patients

Material and methods. A prospective cohort study was carried out between October 2009 and December 2018. The incidence of SSI was studied after a maximum period of 30 days from the moment of surgery. The degree of adequacy of antibiotic prophylaxis in hysterectomy and the effect of its inadequacy on the incidence of infection was evaluated using relative risk (RR) adjusted with a logistic regression model.

Results. A total of 1,025 interventions were studied in 1,022 women. The cumulative incidence of SSI was 2,1% (n = 22). The most frequent etiology of infection was *Escherichia coli* (23.1%) and *Proteus mirabilis* (23.1%). Antibiotic prophylaxis was indicated in 1,014 interventions (98.9%) being administered in 1,009 of them (99.5%). The adherence to the protocol was 92,5%. The main cause of non-compliance was the time of onset (40.9%), followed by the choice of the antibiotic (35.2%). The effect of inadequate prophylaxis on the incidence of infection was RR = 0.9; 95% CI 0.2-3.9; p> 0.05

Correspondencia:
Gil Rodríguez-Caravaca
Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Universitario
Fundación Alcorcón
C/ Budapest 1, 28922 Alcorcón (Madrid).
Teléfono: 91 621 98 30
E-mail: grodriguez@fhacorcon.es

Conclusions. The adequacy of antibiotic prophylaxis was very high, with a low incidence of surgical site infection. No association was found between adequacy of prophylaxis and incidence of infection in hysterectomy. The continuous improvement of epidemiological surveillance in gynecology should be emphasized.

Keywords: Surgical site infection, antibiotic prophylaxis, hysterectomy.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) suponen un importante problema de salud pública y un reto para nuestro sistema sanitario. Se definen como la condición sistémica o localizada que resulta en una reacción adversa por la presencia de un agente infeccioso o sus toxinas, sin que hubiera evidencia previa de infección al ingreso ni en periodo de incubación [1]. Según el último Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), un 7,15% de los pacientes evaluados en el año 2018 padecieron alguna IRAS [2].

Dentro de las infecciones nosocomiales, la infección de localización quirúrgica (ILQ) ocupa el primer puesto en nuestro medio, por delante de las infecciones urinarias, respiratorias y bacteriemias [2]. La ILQ se define como aquella infección relacionada con el procedimiento quirúrgico que se produce en el lugar de la intervención o su vecindad, en un periodo de 30 o 90 días y que no estaba presente en el momento del ingreso. Su incidencia está relacionada con características de la propia cirugía, así como factores extrínsecos e intrínsecos del paciente [1, 3].

Las histerectomías constituyen la principal intervención ginecológica en países desarrollados [4, 5] y la segunda cirugía más frecuente en mujeres en edad reproductiva tras las cesáreas [6, 7]. A pesar de las mejoras en los últimos años, la ILQ en esta cirugía sigue afectando en torno a un 2,7% de las pacientes [3, 6, 8] y supone un aumento de la estancia hospitalaria media de entre 3 a 5 veces, multiplicando por 3 el riesgo de reingreso y por 2 el riesgo de mortalidad y los costes sanitarios, siendo la infección nosocomial con mayor coste [6,7,9,10].

La adecuación de la profilaxis antibiótica es una medida que ha demostrado reducir entre un 47% y un 56% las infecciones quirúrgicas [9,11,12]. Consiste en la administración de un antibiótico previo a la cirugía con el objeto de asegurar una concentración óptima en sangre y en los tejidos donde se va a realizar la intervención, durante el periodo desde la incisión hasta el cierre de la herida.

Nuestro hospital cuenta con un protocolo de administración de profilaxis antibiótica de acuerdo con las últimas evidencias de la literatura. El objetivo de este estudio fue evaluar la adecuación de la profilaxis antibiótica en histerectomía, así como el efecto de su inadecuación sobre la ILQ.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del HUFA (referencia 16/91). Se realizó un estudio de cohortes prospectivo para analizar el grado de adecuación de la profilaxis antibiótica en histerectomía. La evaluación se efectuó por las Unidades de Medicina Preventiva y Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) y se incluyeron todas las pacientes intervenidas en nuestro centro por dicha cirugía, desde el 1 de octubre de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2018.

El tamaño muestral se calculó para una estimación de la incidencia de infección quirúrgica del 2,5%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 1%; asumiendo un 5% de posibles pérdidas durante el seguimiento, con lo que se obtuvo como necesaria la inclusión de 984 pacientes.

Se diseñó una ficha específica para la recogida de datos. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes mellitus, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y neutropenia), fecha de ingreso y de alta, fecha de la intervención, código del procedimiento quirúrgico -según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-, duración de la intervención, riesgo anestésico ASA, grado de contaminación de la cirugía, infección de la herida, profundidad de la infección, microorganismos responsables y cumplimiento de la profilaxis.

El tiempo previo a la profilaxis en el que las pacientes no debían recibir ningún antibiótico fue de 30 minutos.

El grado de cumplimiento se evaluó mediante la comparación de la profilaxis antibiótica administrada a las pacientes con el protocolo establecido en nuestro centro. Se consideró una profilaxis antibiótica inadecuada cuando al menos uno de los cinco ítems estudiados (elección del antibiótico, dosis, vía de administración, tiempo de inicio y duración) no se realizó de acuerdo al protocolo o no estaba registrado.

El reclutamiento de las pacientes fue de manera consecutiva. Los criterios de exclusión fueron la sospecha o confirmación de infección en el momento de la intervención o haber estado en tratamiento antibiótico antes de la cirugía. Se realizó un seguimiento hospitalario diario de las pacientes desde su ingreso hasta el alta, tomando datos de su evolución y los posibles signos o síntomas de ILQ. El diagnóstico clínico de infección quirúrgica siempre se estableció de manera consensuada, por parte de un ginecólogo y un médico especialista en medicina preventiva.

Las pacientes intervenidas fueron seguidas clínicamente durante un periodo de 30 días, según los criterios de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para la cirugía sin implantes ni prótesis. Las infecciones se clasificaron como superficiales, profundas o de órgano-espacio. La identificación de los microorganismos causantes de las ILQ fue llevada a ca-

bo por el Servicio de Microbiología de nuestro hospital, con el analizador MicroScan Walkaway (Siemens®).

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra. Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias y porcentaje y se compararon con la prueba χ^2 de Pearson. Las variables cuantitativas se describieron con su media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (RIC), si no seguían leyes normales. El criterio de normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de dos categorías se compararon con la prueba t de Student o con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en caso de que la distribución no fuese normal.

Se calculó la incidencia de ILQ durante el periodo de seguimiento. La relación entre la adecuación al protocolo de profilaxis antibiótica y la incidencia de infección quirúrgica se estimó mediante el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%), considerándose diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$. El tamaño muestral se calculó mediante el programa epidemiológico Epidat 4.2 y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v21.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 1.022 pacientes en el estudio, con una edad media de 56,2 años (DE=13). El número total de intervenciones fue de 1.025 (99,2% de ellas programadas y 0,8% urgentes) y no hubo pérdidas durante el seguimiento. Las comorbilidades más frecuentes en la cohorte fueron neoplasia (16,6%), obesidad (10%) y diabetes mellitus (6,1%).

El tipo de cirugía más habitual fue la histerectomía abdominal total (46,1%), seguida de la histerectomía vaginal (28,2%) y otra histerectomía vaginal y la no especificada, con un 8,5% del total. Los diferentes procedimientos estudiados y sus frecuencias se muestran en la tabla 1.

La duración media de la cirugía fue de 114,5 minutos (DE=74,3). El 18,1% de las pacientes fueron clasificadas como de riesgo anestésico ASA I; 63,9% ASA II; 17,5% ASA III y 0,5% ASA IV. En cuanto al grado de contaminación de la cirugía, 31 intervenciones (3%) fueron cirugías limpias, 965 limpias-contaminadas (94,1%), 29 contaminadas (2,8%) y 1 sucia (0,1%). Del total de histerectomías, el 54,4% fueron por vía abdominal y el 45,6% por vía vaginal. La mediana de la estancia hospitalaria de las pacientes fue de 3 días (RIC=2-4).

En 22 cirugías hubo diagnóstico de ILQ (2,1%); 9 fueron infecciones superficiales de la herida (41%), 9 infecciones eran

Tabla 1 Procedimientos quirúrgicos estudiados (CIE-9-MC).

Códigos	Intervención	Frecuencia n (%)
68.4	Histerectomía abdominal total	473 (46,1%)
68.5	Histerectomía vaginal	289 (28,2%)
68.59	Otra histerectomía vaginal y la no especificada	87 (8,5%)
68.51	Histerectomía vaginal asistida laparoscópicamente	79 (7,7%)
68.6	Histerectomía abdominal radical	21 (2%)
68.41	Histerectomía abdominal total laparoscópica	19 (1,9%)
68.3	Histerectomía abdominal subtotal	18 (1,8%)
68.49	Otra histerectomía abdominal total y la no especificada	14 (1,4%)
68.7	Histerectomía vaginal radical	13 (1,3%)
68.31	Histerectomía supra cervical laparoscópica	11 (1,1%)
68.39	Otra histerectomía abdominal subtotal y la no especificada	1 (0,001%)

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica.

Tabla 2 Comparación de histerectomías por vía vaginal y abdominal.

Vía	N (%)	Edad (media)	Adecuación profilaxis (%)	Incidencia ILQ (N)	Duración (media)
Vaginal	467 (45,6%)	59,4 años	91,4%	1,1% (5)	96,5 min
Abdominal	558 (54,4%)	53,5 años	91,6%	3% (17)	129,6 min

ILQ: infecciones de localización quirúrgica.

profundas (41%) y 4 infecciones de órgano-espacio (18%). Hubo 17 infecciones por vía abdominal (3%) y 5 infecciones por vía vaginal (1,1%), siendo el número de infecciones por vía abdominal significativamente superiores (RR=2,9; IC95% 1,1-8; $p=0,03$). Las principales características de ambas intervenciones y su incidencia de infección se resumen en la tabla 2.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los cultivos de ILQ fueron *Escherichia coli* (23,1%) y *Proteus mirabilis* (23,1%). En 4 de los cultivos se halló más de un microorganismo. En la figura 1 se puede apreciar el conjunto de patógenos productores de las infecciones quirúrgicas.

La mediana de la estancia hospitalaria de las pacientes sin infección fue de 3 días (RIC=2-4) y de 4,5 días (RIC=3-14) la de las pacientes que desarrollaron una infección quirúrgica ($p=0,001$).

La profilaxis antibiótica estaba indicada en 1.014 intervenciones (98,9%), administrándose en 1.009 de ellas (99,5%). En 18 cirugías no quedó registrada. El antibiótico más utilizado para la profilaxis en histerectomía fue cefazolina (89%), seguido de la combinación amoxicilina-ácido clavulánico (3,8%). En la tabla 3 se desglosan las frecuencias y porcentajes de los distintos antibióticos usados en las intervenciones.

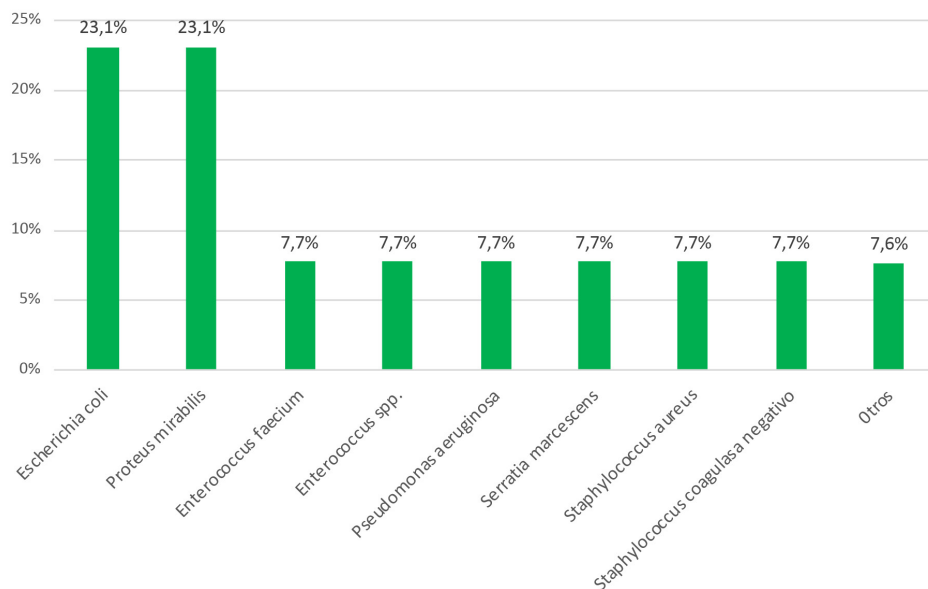


Figura 1 Etiología de las infecciones quirúrgicas en histerectomía (N=22).

El porcentaje de profilaxis antibióticas adecuadas en indicación, elección del antibiótico, dosis, vía de administración, tiempo de inicio y duración fue del 92,5% (933), siendo la principal causa de inadecuación el tiempo de inicio (40,9%), seguida por la elección del antibiótico (35,2%) tal y como se puede observar en la figura 2.

La incidencia de ILQ en las pacientes con profilaxis antibiótica adecuada fue del 2% (20 pacientes infectados de 918), del 13% en pacientes con profilaxis inadecuada (2 pacientes infectados de 15) y del 0% entre las pacientes donde la profilaxis no se pudo documentar. No se encontró relación entre infección quirúrgica e inadecuación de la profilaxis antibiótica (RR=0,9; IC95% 0,2-3,9; $p>0,05$).

DISCUSIÓN

Las IRAS continúan siendo hoy en día un relevante problema de salud pública, debido a su frecuencia y morbimortalidad. La vigilancia epidemiológica de estas infecciones ha demostrado su utilidad en la reducción de la incidencia y coste económico [13], incrementando por tanto la calidad de la asistencia médica al ser una consecuencia directa de la actividad sanitaria sobre la seguridad del paciente.

En nuestro estudio constatamos una incidencia de ILQ global del 2,1%, un resultado congruente con el encontrado en la literatura [3, 6, 8, 14], siendo significativamente mayor la incidencia de infección quirúrgica cuando la vía fue abdominal respecto a la vaginal (3% vs 1,1%). Este mismo hallazgo ha sido también reseñado en otros estudios, donde se alcanzan

Tabla 3 Antibióticos utilizados para la profilaxis quirúrgica en histerectomía.

Antibióticos	Frecuencia n (%)
Cefazolina	898 (89%)
Amoxicilina + ácido clavulánico	39 (3,8%)
Cefonicid	35 (3,5%)
Vancomicina	24 (2,4%)
Metronidazol + gentamicina	5 (0,5%)
Gentamicina	3 (0,3%)
Ampicilina + gentamicina	2 (0,2%)
Cefazolina + amoxicilina + ácido clavulánico	1 (0,1%)
Eritromicina	1 (0,1%)
Metronidazol	1 (0,1%)

Sobre el total de profilaxis administradas

tasas de hasta un 6% de infección por vía abdominal [6, 9, 14, 15]. Este hecho puede deberse a que la intervención por vía vaginal está asociada a un menor tiempo de cirugía, estancia hospitalaria inferior y un postoperatorio con menos complicaciones [10]. Así mismo, las pacientes intervenidas por vía abdominal tienen un incremento del riesgo quirúrgico de infección como consecuencia de la habitualmente mayor gravedad de su enfermedad de base, al ser esta la vía de elección cuando presentan masas pélvicas, endometriosis o enfermedad inflamatoria pélvica [16].

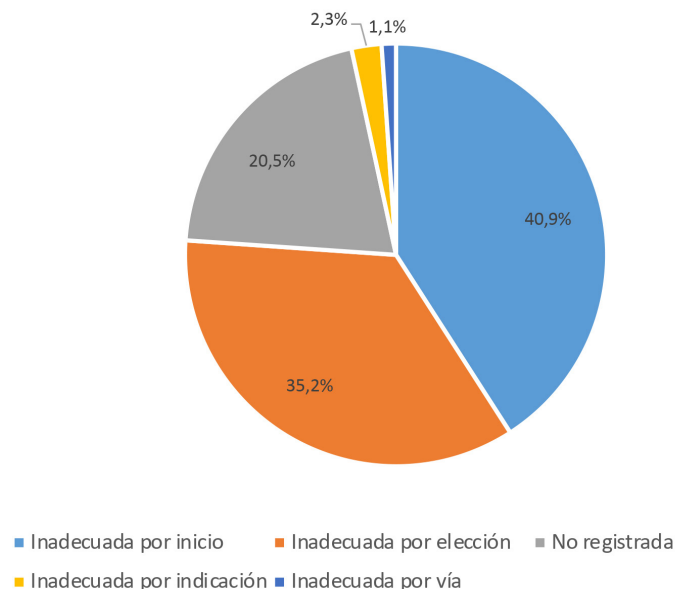


Figura 2 Causas de inadecuación de la profilaxis antibiótica en histerectomía (N=76).

La estancia media hospitalaria aumentó de forma significativa en las pacientes con infección quirúrgica de nuestra serie, tal y como se observa también en diversos estudios similares realizados en nuestro centro [12, 17, 18]. Los bacilos gramnegativos *E. coli* y *P. mirabilis* fueron los microorganismos causantes de ILQ más frecuentes, lo que concuerda con otros trabajos anteriores en cirugía abdominal [17, 19].

Numerosos estudios han establecido factores de riesgo para el desarrollo de ILQ en cirugías ginecológicas, destacando entre los factores modificables el tiempo quirúrgico, la adecuación de la profilaxis antibiótica o la preparación prequirúrgica [6, 7, 12]. Se estima que el 60% de las ILQ son prevenibles, esto se relacionaría principalmente con el uso de prácticas recomendadas basadas en la evidencia como la selección, tiempo de inicio y duración de los antibióticos preoperatorios [20]. En nuestro trabajo el antibiótico más utilizado en la profilaxis antibiótica fue cefazolina (89%), siendo de primera elección de acuerdo a las guías clínicas y la evidencia establecida [9], seguida de amoxicilina-ácido clavulánico, que ha mostrado también ser eficaz para la reducción de la incidencia de infección en cirugía ginecológica [8, 21].

La adecuación de la profilaxis antibiótica hallada en nuestra cohorte fue muy alta, superior al 90%. La principal causa de inadecuación de la profilaxis fue el inicio de la misma (40,9%), en consonancia con distintos estudios ginecológicos donde el tiempo de inicio era también la causa más frecuente de no adecuación [14, 22]. Las pacientes que no cumplieron el protocolo por tiempo de inicio fue porque se demoró la cirugía o se les realizó cirugía urgente.

Otros trabajos han mostrado la elección del antibiótico [18] o la prolongación del tiempo de administración [23-25] como principales causas de inadecuación de la profilaxis antibiótica en nuestro medio. En las cirugías donde no se recogió la adecuación de la profilaxis antibiótica se encontró la incidencia de ILQ más alta (11,1%), lo que nos hace sospechar que posiblemente en la mayoría de dichas intervenciones no se siguió correctamente el protocolo establecido.

La profilaxis antibiótica ha demostrado ser de gran utilidad en la reducción de las tasas de infección quirúrgica en diversas cirugías ginecológicas [9, 11, 12]. En nuestro estudio no ha resultado ser un factor con significación estadística para la reducción del riesgo, al igual que en diferentes trabajos precedentes realizados por nuestro equipo investigador en distintas localizaciones quirúrgicas [17, 18, 22-25], lo que probablemente sea debido a la incidencia tan baja de ILQ en histerectomía y a la alta adecuación de la profilaxis antibiótica conseguida.

Al estimar la infección quirúrgica lo ideal es hacerlo mediante un estudio de cohortes prospectivo, como es nuestro caso, para evaluar la incidencia evitando los sesgos de información y selección propios de los estudios retrospectivos. Como fortalezas del presente trabajo cabe destacar también que las pacientes fueron evaluadas durante un periodo de un mes tras el alta, con seguimiento de cualquier problema relacionado con la herida quirúrgica, tanto en Atención Primaria como en consultas externas y Urgencias, por lo que se trata de un estudio de alta evidencia. Para evitar sesgos por pérdidas en dicho seguimiento, al calcular el tamaño muestral se

estimó un porcentaje de posibles pérdidas durante el periodo de estudio. Ni el personal de Enfermería ni el del Servicio de Anestesiología encargado de la administración de la profilaxis antibiótica sabían de nuestra evaluación, por lo que pudo controlarse el efecto Hawthorne.

Una limitación de este trabajo sería la posible pérdida de infecciones leves tras la estancia hospitalaria, que no hubiesen sido registradas después del alta en la historia clínica. Estas son muy infrecuentes, por lo que consideramos que los resultados de nuestro estudio no se vieron afectados por tal circunstancia.

Estimamos asimismo como imprescindible la existencia de protocolos preventivos actualizados, además de una alta adherencia y exhaustividad en el registro de las cirugías, que permita una evaluación continua y adecuada de la profilaxis e incidencia de infección. Este registro es de gran importancia y es cumplimentado por el personal que aplica las medidas preventivas, contribuyendo también a incrementar la adecuación [24].

En conclusión, la adecuación de la profilaxis antibiótica en nuestro centro fue muy alta, con una baja incidencia de infección. Aunque en la literatura se observa una relación entre inadecuación de la profilaxis e infección quirúrgica, estableciendo que se trata de un procedimiento útil para la prevención de la ILQ, no se alcanza la significación estadística en esta serie, debido posiblemente a la mínima incidencia de infección. Aun así, el hecho de que la histerectomía sea en la mayoría de ocasiones una cirugía programada permite una oportunidad de mejora en sus tasas de adecuación de la profilaxis quirúrgica, por lo que consideramos que nuestro estudio tiene importantes implicaciones clínicas. La profilaxis antibiótica es sin duda una de las mejores herramientas que tenemos para combatir la ILQ a nivel hospitalario, por lo que debe propiciarse su mejora con una vigilancia epidemiológica activa, prospectiva y continua que siga disminuyendo la incidencia de infección en nuestro medio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a D. Sergio Rodríguez-Villar por su ayuda con el diseño y gestión de la base de datos.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
2. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS nº 29. Informe España 2018 [citado 3 agosto 2019]. Disponible en: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a.pdf>.
3. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol* 2018;131:e172-e189. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002670
4. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Hysterectomy in Germany: a DRG-based nationwide analysis, 2005-2006. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:508-14. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0508
5. Gante I, Medeiros-Borges C, Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000-2014): What has changed?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;208:97-102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.021
6. Chen I, Choudhry AJ, Schramm D, Cameron DW, Leung V, Singh SS, et al. Type of Pelvic Disease as a Risk Factor for Surgical Site Infection in Women Undergoing Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1149-56. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.11.015
7. Pellegrini JE, Toledo P, Soper DE, Bradford WC, Cruz DA, Levy BS, et al. Consensus Bundle on Prevention of Surgical Site Infections After Major Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol* 2017;129:50-61. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001751
8. Cormio G, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Bettocchi S, Borracono L, Selvaggi L. Prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin as antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1130-4. DOI: 10.1046/j.1600-0412.2003.00236.x
9. Pop-Vicas A, Johnson S, Safdar N. Cefazolin as surgical antimicrobial prophylaxis in hysterectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:142-9. DOI: 10.1017/ice.2018.286
10. Roy S, Patkar A, Daskiran M, Levine R, Hinoul P, Nigam S. Clinical and economic burden of surgical site infection in hysterectomy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:266-73. DOI: 10.1089/sur.2012.163
11. Johnson MP, Kim SJ, Langstraat CL, Jain S, Habermann EB, Wentink JE, et al. Using Bundled Interventions to Reduce Surgical Site Infection After Major Gynecologic Cancer Surgery. *Obstet Gynecol* 2016;127:1135-44. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001449
12. Gil Conesa M, Climent Martínez NM, Del Moral Luque JA, Durán Poveda M, Rodríguez Villar D, Rodríguez Caravaca G. Evaluation of compliance with the antibiotic prophylaxis protocol in breast surgery and its effect on the incidence of surgical infection. *An Sist Sanit Navar* 2019;42:139-46. DOI: 10.23938/ASSN.0637
13. Jodrá VM, Díaz-Agero Pérez C, Sainz de los Terreros Soler L, Saa Requejo CM, Dacosta Ballesteros D. Results of the Spanish national nosocomial infection surveillance network (VICONOS) for surgery patients from January 1997 through December 2003. *Am J Infect Control* 2006;34:134-41. DOI: 10.1016/j.ajic.2005.10.004
14. Till SR, Morgan DM, Bazzi AA, Pearlman MD, Abdelsattar Z, Camp-

- bell DA, et al. Reducing surgical site infections after hysterectomy: metronidazole plus cefazolin compared with cephalosporin alone. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:187.e1-187.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.019
15. Carrubba AR, Whitmore GT, Radhakrishnan SJ, Sheeder J, Muffly TM. Postoperative infections in women undergoing hysterectomy for benign indications: a cohort study. *Minerva ginecol* 2019;71:263-71. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04365-X
 16. Wingo PA, Huezo CM, Rubin GL, Ory HW, Peterson HB. The mortality risk associated with hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:803-8. DOI: 10.1016/s0002-9378(85)80067-3
 17. Del Moral Luque JA, Alonso García M, Gil Yonte P, Fernández Cebrián JM, Durán Poveda M, Rodríguez Caravaca G. Incidence of surgical site infection in colon surgery and antibiotic prophylaxis adequacy: prospective cohort study. *An Sist Sanit Navar* 2017;40:371-77. DOI: 10.23938/ASSN.0045
 18. Del-Moral-Luque JA, Colás-Ruiz E, Gil-Yonte P, Fernández-Cebrián JM, Villar-Del-Campo MC, Delgado-Iribarren A, et al. Evaluación de la adecuación de la profilaxis antibiótica en la cirugía de recto. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:14-8. PMID: 28010057
 19. Kasatpibal N, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V. Standardized incidence rates of surgical site infection: a multicenter study in Thailand. *Am J Infect Control* 2005;33:587-94. DOI: 10.1016/j.ajic.2004.11.012
 20. Meeks DW, Lally KP, Carrick MM, Lew DF, Thomas EJ, Doyle PD, et al. Compliance with guidelines to prevent surgical site infections: As simple as 1-2-3? *Am J Surg* 2011;201:76-83. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.07.050
 21. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a6d011
 22. Rodríguez-Caravaca G, Albi-González M, Rubio-Cirilo L, Frías-Aldeguer L, Crispín-Milart PH, Villar del Campo MC. Adecuación de la profilaxis antibiótica en el parto por cesárea. *Prog Obstet Ginecol* 2014;57:121-25. DOI: 10.1016/j.pog.2013.12.002
 23. Del-Moral-Luque JA, Checa-García A, López-Hualda Á, Villar-Del-Campo MC, Martínez-Martín J, Moreno-Coronas FJ, et al. Antibiotic prophylaxis adequacy in knee arthroplasty and surgical wound infection: Prospective cohort study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2017;61:259-64. DOI: 10.1016/j.recot.2017.04.001
 24. Rodríguez-Caravaca G, De las Casas-Cámara G, Pita-López MJ, Robustillo-Rodela A, Díaz-Agero C, Monge-Jodrá V, et al. Preoperative preparation, antibiotic prophylaxis and surgical wound infection in breast surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:415-20. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.02.002
 25. Colás-Ruiz E, Del-Moral-Luque JA, Gil-Yonte P, Fernández-Cebrián JM, Alonso-García M, Villar-Del-Campo MC, et al. Incidence of surgical site infection and risk factors in rectal surgery: A prospective cohort study. *Cir Esp* 2018;96:640-7. DOI: 10.1016/j.ci-resp.2018.06.007

Jerónimo Jaqueti Aroca
Paula Ramiro Martínez
Laura M Molina Esteban
Alba M. Fernández González
Isabel García-Arata
Santiago Prieto Menchero

Epidemiología y etiología de la candidiasis vaginal en mujeres españolas e inmigrantes en Fuenlabrada (Madrid)

Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Article history

Received: 4 December 2019; Revision Requested: 16 January 2020; Revision Received: 30 March 2020; Accepted: 14 April 2020; Published: 17 April 2020

RESUMEN

Objetivos. La candidiasis vulvovaginal es una infección oportunista provocada por levaduras del género *Candida*. Los principales factores predisponentes son la gestación, los tratamientos con antibióticos y la diabetes mellitus. *Candida albicans* es la especie más frecuente, pero en países de África y Asia la frecuencia de *Candida* no *C. albicans* es más elevada. Hemos estudiado la distribución de las diferentes especies de *Candida* en mujeres españolas e inmigrantes.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de los exudados vaginales recibidos en nuestro laboratorio durante los años 2015 a 2018.

Resultados. Se recibieron 2.283 estudios. Se detectó *Candida* spp. en el 25,7% en españolas y el 28,5% en extranjeras (la diferencia no es significativa). La tasa en inmigrantes es mayor que otras descritas en España. El 82,4% de los aislamientos correspondió a *C. albicans*.

Conclusiones. No hay diferencias significativas entre las tasas de los aislamientos de españolas *versus* extranjeras. Se observa una demanda proporcionalmente mayor de estudios en las mujeres inmigrantes.

Palabras clave: vaginitis, infección por *Candida*, mujeres inmigrantes.

Epidemiology and etiology of vulvovaginal candidiasis in Spanish and immigrants' women in Fuenlabrada (Madrid)

ABSTRACT

Objectives. Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common vaginal infection. Risk factors include diabetes, antibiotic use and pregnancy. *Candida albicans* is the most common species identified but non-*C. albicans* species appear to be more commonly associated with VVC in some Asian and African countries. We had studied the distribution of *Candida* species in Spanish and immigrants' women residents in Spain.

Material and methods. Retrospective study of vaginal yeast cultures between 2015 and 2018.

Results. A total of 2,283 vaginal yeast cultures were collected. *Candida* spp. was detected in 25.7% from Spanish women and in 28.5% from immigrants (no significant differences). Immigrants have higher rates of vaginal candidiasis compared other studies in Spain. *C. albicans* was the most common species isolated (82.4%).

Conclusions. There were no differences in vaginal candidiasis rate between Spanish and immigrants' women. Immigrants consulted proportionally more compared with the Spanish women.

Key words: *Candida* infection, Vulvovaginal Candidiasis, immigrant women.

INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección oportunista provocada por levaduras del género *Candida*, frecuente en mujeres en edad fértil. Aunque puede estar presente en la microbiota normal de un 10-20% de las mujeres, aproximadamente el 75% de ellas sufrirá CVV al menos una vez en su vida, y cerca del 50% tendrán varios episodios [1, 2]. Se considera que una CVV es recurrente cuando se pre-

Correspondencia:
Jerónimo Jaqueti Aroca
Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Camino del Molino, 2.
28942 - Madrid
Teléfono: 91.600 6419/6421.
Fax: 91 600 6569.
E-mail: jeronimo.jaqueti@salud.madrid.org

sentan 4 episodios/año. Un 4-10% de las pacientes podrán tener CVV recurrente [3-5].

Los principales factores predisponentes de la CVV son la gestación, los tratamientos con antibióticos y la diabetes mellitus. Otros factores relacionados son el uso de anticonceptivos, la actividad sexual, los hábitos de higiene personal y otros comportamientos socioculturales que puedan alterar el equilibrio de la microbiota vaginal [1, 2, 4]. Habitualmente solo se identifica una especie de *Candida*, pero en un 1-10% de las mujeres puede darse una infección mixta, siendo la más frecuente la asociación de *C. albicans* y *C. glabrata* [1]. En los EE.UU., Europa y Australia, *C. albicans* es la especie identificada con más frecuencia (76-89%), seguida por *C. glabrata* (7-16%), mientras que en algunos países de África y Asia el porcentaje de *Candida* no *C. albicans* (CNCA) es más elevado. Las infecciones son clínicamente indistinguibles, pero las CNCA causan infecciones recurrentes con más frecuencia, quizá como consecuencia de un fracaso terapéutico en especies menos sensibles [2, 6].

Aunque *C. albicans* sigue siendo el principal agente etiológico (75-90%), en los últimos años parece haber aumentado la frecuencia de CNCA (principalmente *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*) [7].

Los objetivos del estudio han sido determinar la etiología de las CVV y las posibles diferencias en la demanda de estudios por sospecha de vaginitis en nuestro hospital en relación con el área geográfica de procedencia de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de las peticiones de estudio de exudado vaginal recibidas en nuestro laboratorio en los últimos cuatro años (2015-2018). El Hospital de Fuenlabrada es un hospital público con 400 camas y asiste a un área sanitaria de aproximadamente 220.000 personas.

Para el cultivo de las muestras se utilizaron placas de cultivo en ágar cromogénico (Brilliance Candida agar; Oxoid, Thermo Scientific, Basingstoke, GB), que permitió la identificación directa de *C. albicans*, al crecer sus colonias en un color verde característico [8]. El resto de especies se identificaron a través de espectrometría de masas con MALDI-TOF (VITEK MS, BioMérieux; o MALDI Biotyper, Bruker). A efectos del estudio, se han considerado procesos diferentes si transcurrieron más de dos semanas entre peticiones.

Los datos poblacionales se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística y del Padrón Municipal (página Web del Ayuntamiento de Fuenlabrada) a 1 de enero de 2019 [9, 10].

Los resultados de los cultivos entre pacientes españolas y extranjeras y las frecuencias relativas de las diferentes especies de *Candida* se han comparado mediante la prueba de la χ^2 . Se ha calculado el *odds ratio* (OR) para evaluar la posible diferencia en la demanda de estudios por parte de las mujeres extranjeras.

RESULTADOS

Se recibieron 2.282 peticiones de estudios, de los que 2.114 (92,6%) correspondieron a mujeres de 15 a 65 años. La distribución de edades ha sido muy similar entre las españolas, mediana de 33 años (rango: 1-92 años), y 33 años (rango: 3-92 años) en las pacientes con cultivo positivo; y las extranjeras, mediana de 33 años (rango: 2-76 años), y 32 años (rango: 9-76 años) en las pacientes con cultivo positivo.

Se detectó *Candida* en un total de 603 muestras (26,4%) de 555 pacientes, 438 (25,7%) de españolas y 165 (28,5%) extranjeras. La comparación entre españolas y extranjeras inmigrantes se recoge en la tabla 1.

El 82,4% (510/619) de los aislamientos correspondió a *C. albicans*, con escasas diferencias a lo largo de los cuatro años del estudio (79,1%, 83,2%, 83,2% y 83,6%, respectivamente). En 19 de los casos (17 españolas y 2 extranjeras) se aisló *C. albicans* junto a una CNCA (15 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis* y 2 *C. lusitaniae*). En otros 48 pacientes (33 españolas y 15 extranjeras) se obtuvieron varios aislamientos a lo largo del estudio (38 pacientes con 2 aislamientos, 6 con 3 aislamientos, 3 con 4 aislamientos y 1 con 6 aislamientos). En 37 de estos pacientes (77,1%) sólo se aisló *C. albicans* (79 aislamientos). En los 11 restantes (22,9%) se aislaron sólo CNCA (8 pacientes con 17 aislamientos) o combinaciones de *C. albicans* y CNCA (3 pacientes con 7 aislamientos).

Dentro del subgrupo de pacientes con 2 aislamientos, en 5 casos se obtuvo el segundo aislamiento antes de 4 semanas, y en otros 5 casos, después de más de 1 año. Sólo 3 mujeres, 2 subsaharianas y 1 española, presentaron criterios de CVV recurrente con 4 o más episodios en 12 meses, y los 14 aislamientos fueron *C. albicans*. En los aislamientos de las 48 mujeres con múltiples aislados consecutivos el por-

Tabla 1 Comparación de los resultados del estudio de exudado vaginal entre pacientes españolas y extranjeras inmigrantes.

	Peticiones N=2.283	Cultivo positivo N=603	p ^a
Españolas	1704 (74,6%) ^b	438 (25,7%)	
Extranjeras	579 (25,4%) ^b	165 (28,5%)	0,204
Europa oriental	106 (18,3%) ^c	35 (33,0%)	0,102
Europa Occidental	13 (2,2%) ^c	2 (15,4%)	0,393
África subsahariana	139 (24,0%) ^c	44 (31,7%)	0,129
África Norte	105 (18,1%) ^c	28 (26,7%)	0,838
Latinoamérica	192 (33,2%) ^c	51 (26,6%)	0,810
Asia Central y Oriental	23 (4%) ^c	4 (18,2%)	0,408
Oriente Medio	1	1	-

^aCon respecto a las españolas.

^bPorcentaje sobre el total de peticiones.

^cPorcentaje de peticiones de cada subgrupo de extranjeras sobre el total de extranjeras.

Tabla 2 Distribución de *Candida albicans* y *Candida no C. albicans* (CNCA) aisladas en españolas y extranjeras inmigrantes. Las diferencias con respecto a las españolas no son significativas.

	<i>C. albicans</i> (N=506)	CNCA (N=106)
España (N=452)	369 (81,6%)	83 (18,3%) (58 <i>C. glabrata</i> , 13 <i>C. parapsilosis</i> , 4 <i>C. krusei</i> , 4 <i>C. lusitanae</i> , 1 <i>C. bracarenensis</i> , 1 <i>C. spp.</i> , 1 <i>Rhodotorula</i> , 1 <i>Sacharomyces</i>)
América latina (N=51)	46 (90,2%)	5 (9,8%) (4 <i>C. glabrata</i> , 1 <i>Rhodotorula</i>)
Europa oriental (N=37)	31 (83,8%)	6 (16,2%) (4 <i>C. glabrata</i> , 1 <i>C. krusei</i>)
África Norte (N=28)	25 (89,3%)	3 (10,7%) (1 <i>C. glabrata</i> , 1 <i>C. tropicalis</i> , 1 <i>Sacharomyces</i>)
África subsahariana (N=44)	35 (79,5%)	9 (20,5%) (6 <i>C. glabrata</i> , 2 <i>C. tropicales</i> , 1 <i>C. krusei</i>)

centaje relativo de CNCA es del 20,4% (21/103), similar al global.

Al comparar las pacientes en función del área de origen, con respecto a las pacientes españolas, las que poseen más frecuencia de *C. albicans* son las de América latina, Europa oriental y África del Norte, aunque las diferencias no llegan a ser significativas, mientras que las que presentan más frecuencia de CNCA son las asiáticas. La distribución de especies, incluyendo los aislamientos múltiples, de las pacientes procedentes de las áreas más representadas se describe en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Las tasas más elevadas (>30%) se han observado en mujeres procedentes de Europa Oriental y de África Subsahariana, pero las diferencias no son significativas en función del área de origen, ni en conjunto ($p=0,204$) ni por subgrupos.

López-Olmos, en Valencia en 2009 [11], tampoco observa diferencias significativas, un 19,1% en 131 extranjeras *versus* 26,0% en 292 españolas. Una cifra muy similar al 25,7% observado en nuestro estudio en las mujeres españolas. En cambio, Benito Vilella *et al*, describen una tasa inferior, del 18%, en 549 gestantes de bajo riesgo de Santander [12].

La tasa de candidiasis de las inmigrantes de nuestro estudio es mayor que la descrita en Valencia (28,5% *versus* 19,1%) en 131 inmigrantes [11], y en Gerona, un 20% en 260 pacientes, principalmente marroquíes (77), sudamericanas (71) y europeas orientales (65) [13].

Se observan tasas de CVV muy variadas en distintos países, y aún dentro de un mismo país. En Marruecos se han descrito tasas entre un 20,7% (144/697 pacientes) y un 26% (30/114

[14, 15], cercanas a las observadas en nuestro estudio. Sin embargo, en diferentes estudios realizados en Nigeria las tasas pueden variar desde un 14% (28/200) en mujeres no gestantes hasta el 36% (36/100) y el 60,8% (175/288) en gestantes de otras áreas del país [16-18]. También discrepan entre sí las tasas observadas en varios países americanos, con un 10,7% en un amplio estudio sobre 6.447 mujeres colombianas [19], un 16,2% (60/370) en Perú [20], un 24,8% (52/210) en gestantes de Argentina [21] y un 33,1% en 3.978 mujeres de varios estados de E.E.U.U. [22]. Nuestra tasa del 26,6% en mujeres latinoamericanas se situaría en la zona más alta de las descritas. Las discrepancias también se encuentran en Europa, con un 5,3% en 954.186 mujeres atendidas en consultas ginecológicas de Alemania [23] y un 18,1% en 27.172 mujeres italianas no gestantes [24].

Las diferencias entre distintos países y entre los diferentes estudios dentro del mismo país, probablemente se relacionan con criterios de selección de las pacientes en los estudios, la presencia de gestación o diabetes, la toma de antibióticos, o diferentes hábitos socioculturales (uso de anticonceptivos orales, uso de medios de barrera y espermicidas, actividad sexual, hábitos sexuales, higiene personal, etc...) [1, 2, 19, 22-24].

Dentro de las especies, el aislamiento mayoritario, con gran diferencia, corresponde a *C. albicans* (>80%), seguida de *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Esta diferencia se mantiene estable a lo largo de los cuatro años del estudio.

En nuestro trabajo, las mujeres extranjeras procedentes de América latina, Europa oriental o África del Norte tienen más frecuencia relativa de infecciones por *C. albicans* que las españolas, aunque las diferencias no son significativas. Los porcentajes relativos de *C. albicans* descritos en la literatura varían ampliamente entre países, y también dentro de un mismo país. García Heredia *et al* observan un 90,4% (85/94) en mujeres gestantes en Argentina [25], mientras que el porcentaje baja al 39,0% (200/512) en México, en mujeres atendidas por posible infección vaginal [26]. En Nigeria se han descrito tasas del 46,4% en mujeres no gestantes (13/28) [16] y del 73,7% (129/175) en gestantes [18]. En Marruecos, Sdoudi *et al* observan un 47,2% (68/144) y Benchellal *et al*, un 69,2% (79/114) [14, 15], cifras muy inferiores al 92% (58/63) descrito en Libia [27]. Las asiáticas de nuestro estudio tienen con más frecuencia infecciones por CNCA, aunque el resultado resulta poco válido debido al muy pequeño tamaño de la muestra (sólo 5 mujeres) y a la heterogeneidad de las pacientes. Aquí también las tasas publicadas pueden variar desde el 85,0% (2.705/3.181) de *C. albicans* descrito en el Sur de China [28] hasta el 54,8% (34/62) de la India [29] o al 43,4% (43/99) de Libano [30].

Destaca la ausencia de *C. parapsilosis* en las pacientes extranjeras. El aislamiento de *C. parapsilosis* es relativamente poco frecuente en la CVV. Liu *et al* solo la observan en el 1,5% de 3.181 aislados en China [28], mientras que en el trabajo de

Trama *et al* [22] se encuentra en el 5,9% de 1.316 mujeres de 6 estados de los EEUU. En la mayoría de los países de los que proceden la mayor parte de las inmigrantes de nuestro estudio son escasas las publicaciones sobre la etiología de la CV [31]. Sólo en Nigeria, de donde proceden una gran parte de nuestras pacientes subsaharianas, se encuentra un número abundante de publicaciones, pero, como en el caso de la frecuencia relativa de *C. albicans*, aquí también se observan amplias discrepancias. Obisesan *et al* no aislan ninguna en 369 pacientes [32], Okungbowa *et al* observan un 5% en 517 mujeres de 7 ciudades [33], mientras que en otro trabajo realizado en una de estas mismas ciudades no se describe ninguna en 439 muestras [34]. En los tres trabajos se utilizaron métodos de identificación similares: en los dos primeros se identificaron las especies mediante los mismos medios de cultivo cromógeno y galerías API 20C System, y en el tercero se utilizó también el mismo medio cromógeno y una prueba de asimilación de azúcares no especificada.

La ausencia de *C. parapsilosis* en nuestras inmigrantes podría ser un hecho casual atribuible a la escasa frecuencia de la especie.

Las diferencias metodológicas entre los distintos estudios complican las comparaciones. Aparte de las técnicas utilizadas, de la presencia de diabetes o gestación, de la ingesta previa de antibióticos y de otros factores predisponentes, otras características de la población estudiada también pueden influir en la proporción relativa de las especies. Por ejemplo, Trama *et al* observan una disminución progresiva del porcentaje de *C. albicans* a medida que aumenta la edad de las pacientes de su estudio, pasando de un 83,1% (932/1.122) en las pacientes de edad ≤ 45 años a un 62,9% (122/194) en las mayores de esa edad [22].

Con respecto a la demanda de estudios vaginales, aunque las mujeres extranjeras representan sólo el 12,9% del total de mujeres de nuestra zona, el 25,4% de los estudios se ha realizado en ellas (OR = 2,91; $p < 0,0001$). Sin embargo, el porcentaje de positividad no difiere de forma significativa con respecto a las españolas.

La mayoría de los estudios publicados en nuestro país no observan una mayor utilización de los recursos sanitarios en la población inmigrante, sobre todo en el ámbito de la atención primaria [35, 36]. Con respecto a la atención especializada, Soler-González *et al* han descrito un mayor número de visitas ginecológicas en las mujeres inmigrantes, quizá como consecuencia de un mayor número de embarazos [37]. En los trabajos consultados no se desglosan las mujeres que acuden a la consulta de Ginecología por gestación u otras causas, lo que puede dificultar las comparaciones, pero en un estudio realizado en Cartagena se observa que la gestación es uno de los motivos de consulta más frecuente en mujeres procedentes de África y América [38]. A este respecto, puede ser interesante resaltar que en nuestra área se observa un elevado porcentaje de gestantes extranjeras (23,2%; 1.405/6.053) [39].

También se podría considerar que la población inmigrante en nuestra área fuese más joven que la española y podría tener

una representación mucho mayor en el grupo de edad mayoritario del estudio, en el que las infecciones son más frecuentes. Pero al analizar los datos demográficos de la población, las mujeres extranjeras sólo suponen el 13,8% de las comprendidas en el grupo de los 16-64 años.

Las posibles diferencias en la presencia de los factores predisponentes conocidos, gestación, hábitos sexuales y socio-culturales, actividad sexual, etc... [1, 2, 4] podrían justificar la mayor demanda de estudios en las mujeres extranjeras.

En función de nuestros resultados, podemos concluir que no se han observado diferencias significativas entre las tasas de los aislamientos de españolas *versus* extranjeras, ni tampoco entre las frecuencias relativas de las especies de *Candida* aisladas. Si se ha observado una demanda proporcionalmente mayor de estudios en las mujeres inmigrantes.

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. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(6): 905-27. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
2. Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2): 253-73. DOI: 10.1128/CMR.00076-09.
3. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (11): e339-47. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
4. Cararach Tur M, Comino Delgado R, Davi Armengol E, Marimon García E, Martínez Escoriza JC, Palacios Gil-Antuñano S et al. La vulvovaginitis candidiásica recurrente. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56(2): 108-6. DOI: 10.1016/j.pog.2012.05.014
5. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in 5 European Countries and the United States: Results From an Internet Panel Survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17(3): 340-5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf.
6. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (5): 2155-62. DOI:10.1128/JCM.43.5.2155-2162.2005.

7. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An Update on the Roles of Non-albicans *Candida* Species in Vulvovaginitis. *J. Fungi* 2018; 4, 121. DOI: 10.3390/jof4040121.
8. Vecchione A, Florio W, Celandroni F, Barnini S, Lupetti A, Ghelardi E. Comparative evaluation of six chromogenic media for presumptive yeast identification. *J Clin Pathol* 2017; 70: 1074-8. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204396.
9. Instituto Nacional de Estadística. <https://www.ine.es/>.
10. Ayuntamiento de Fuenlabrada. <http://www.ayto-fuenlabrada.es/index.do?MP=14&MS=0&MN=1&TR=C&IDR=292&textobuscado=padron>.
11. López-Olmos J. Mujeres inmigrantes versus autóctonas. Diferencias en disfunciones sexuales, infecciones vaginales y lesiones cervicales. *Clin Invest Gin Obst*. 2013; 40(6): 242-52. DOI: 10.1016/j.gine.2012.09.002.
12. Benito Vilella FJ, Aguilera Zubizarreta E, Cuesta Pérez-Camino A, Pardo Valcarce R, Gómez Queipo B, Rodríguez Patiño E, et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en una población obstétrica de bajo riesgo en Santander. *Aten Primaria* 2000; 25: 103-6. DOI: 10.1016/S0212-6567(00)78471-X.
13. Regata Cuesta C. Enfermedades ginecológicas y salud reproductiva en mujeres inmigrantes. *Matronas hoy* 2017; 5 (3): 11-4. ISSN: 2340-0161. <https://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/124/enfermedades-ginecologicas-y-salud-reproductiva-en-mujeres-inmigrantes/>
14. Sdoudi K, El Hamoui R, Chaïb N, El Mdaghi N, Razki A. Candidoses vaginales a Casablanca: implication des especes non albicans et particularites etiologiques. *Eur Sci J* 2014; 10 (18): 167-82. <https://ejournal.org/index.php/esj/article/view/3590>.
15. Benchellal M, Guelzim K, Lemkhente Z, Jamili H, Dehainy M, Rahali Moussaoui D, et al. La candidose vulvo-vaginale à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Maroc). *J Mycol Med* 2011; 21 (2): 106-12. DOI: 10.1016/j.mycmed.2011.03.003.
16. Emeribe AU, Nasir IA, Onyia J, Ifunanya AL. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among nonpregnant women attending a tertiary health care facility in Abuja, Nigeria. *Res Rep Trop Med* 2015; 6: 37-42. DOI: 10.2147/RRTM.S82984.
17. Olowe OA, Makanjuola OB, Olowe R, Adekanle DA. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in southwestern Nigeria. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2014; 4(4): 193-7. DOI: 10.1556/EUJMI-D-14-00027.
18. Nnadi DC, Singh S. The prevalence of genital *Candida* species among pregnant women attending antenatal clinic in a tertiary health center in North-west Nigeria. *Sahel Med J* 2017; 20: 33-7. DOI: 10.4103/1118-8561.204333.
19. Valencia-Arredondo M, Yepes-López WA. Prevalencia y factores asociados con Vaginosis bacterianas, candidiasis y tricomoniasis en dos hospitales de los municipios de Apartadó y Rionegro-Antioquia, 2014. *Iatreia*. 2018; 31(2): 133-44. DOI: 10.17533/udea.iatreia.v31n2a02.
20. Medina R, Rechkemmer A, Garcia-Hjarles M. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana en pacientes con flujo vaginal anormal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered* 1999; 10:144-50.
21. Mucci MJ, Cuestas ML, Landanburu MF, Mujica MT. Prevalence of *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* and *Candida africana* in pregnant women suffering from vulvovaginal candidiasis in Argentina. *Rev Iberoam Micol*. 2017; 34(2): 72-6. DOI: 10.1016/j.riam.2016.09.001.
22. Trama JP, Adelson ME, Raphaelli I, Stemmer SM, Mordechai E. Detection of *Candida* species in vaginal samples in a clinical laboratory setting. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2005; 13(2): 63-7. DOI: 10.1080/10647440400025629.
23. Jacob L, John M, Kalder M, Kostev K. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients. *Curr Med Mycol*. 2018; 4 (1): 6-11. DOI: 10.18502/cmm.4.1.27
24. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, Masuelli G, Marini S, Benedetto C. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 670-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02842.x
25. García Heredia M, García SD, Copolillo EF, Cora Eliseth M, Barata AD, Vay CA, et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas. Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *Rev Argent Microbiol* 2006; 38(1): 9-12. PMID: 16784126.
26. Rivera-Sánchez R, Flores-Paz R, Arriaga-Alba M. Identificación de especies de *Candida* causantes de vaginitis en la población mexicana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (10): 634-6. DOI: 10.1157/13095375.
27. Altayyar IA, Alsanosi AS, Osman NA. Prevalence of vaginal candidiasis among pregnant women attending different gynecological clinic at South Libya. *Euro J Exp Bio* 2016; 6(3): 25-9.
28. Liu XP, Fan SR, Peng YT, Zhang HP. Species distribution and susceptibility of *Candida* isolates from patient with vulvovaginal candidiasis in Southern China from 2003 to 2012. *J Mycol Med*. 2014; 24(2): 106-11. DOI: 10.1016/j.mycmed.2014.01.060.
29. Namarta Kalia N, Singh J, Sharma S, Kamboj SS, Arora H, Kaur M. Prevalence of Vulvovaginal Infections and Species Specific Distribution of Vulvovaginal Candidiasis in Married Women of North India. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2015; 4(8): 253-66.
30. Ghaddar N, El Roz A, Ghssein G, Ibrahim JN. Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019, 2019:5016810. DOI:10.1155/2019/5016810.
31. Pineda-Murillo J, Cortés-Figueroa AA, Uribarren-Berrueta TNJ, Castañón Olivares LR. Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. *Rev Méd Rissaralda* 2017; 23 (1): 38-44.
32. Obisesan OJ, Olowe OA, Taiwo SS. Phenotypic Detection of Genitourinary Candidiasis among Sexually Transmitted Disease Clinic Attendees in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. *J Environ Public Health* 2015; 2015: 401340. DOI: 10.1155/2015/401340

33. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede APO. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 60-3. PMID: 15456373.
34. Akortha EE, Nwaugo VO, Chikwe NO. Antifungal resistance among *Candida* species from patients with genitourinary tract infection isolated in Benin City, Edo state, Nigeria. *Afr J Microbiol Res* 2009; 3 (11): 694-9.
35. Fuertes MC, Elizalde L, de Andrés MR, García Castellano P, Urmeneta S, Uribe JM, et al. Atención al paciente inmigrante: realidad y percepción de los profesionales de 6 zonas de Atención Primaria de Navarra. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (2): 179-90.
36. Carmona R, Alcázar Alcázar R, Sarria Santamera A, Regidor E. Frecuentación de las consultas de medicina general y especializada por población inmigrante y autóctona: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública* 2014; 88: 135-55. DOI: 10.4321/S1135-57272014000100009.
37. Soler-González, J, Serna Arnáiz C, Rué Monné M, Bosch Gaya A, Ruiz Magaz MC, Gervilla Caño J. Utilización de recursos de atención primaria por parte de inmigrantes y autóctonos que han contactado con los servicios asistenciales de la ciudad de Lleida. *Aten Primaria* 2008; 40(5):225-33. DOI: 10.1157/13120019
38. Muñoz Ureña AM, Guillén Pérez JJ, Fontcuberta Martínez J, Manrique Medina R, Pérez Aguilar F, Barragán Pérez A. Hiperfrecuentación e inmigración en los servicios de Atención Primaria en Cartagena, España. *Aten Fam* 2010; 17(1): 4-9.
39. Álvarez-Santás EM, Jaqueti-Aroca J, García-Arata I, Molina-Esteban L, García-Martínez J, Prieto-Menchero S. Tasas de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestantes españolas y extranjeras en el Hospital Universitario de Fuenlabrada. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31(3): 274-7. PMID: 29806766.



Itziar Angulo López^{1*}
Mikel Urrutikoetxea-
Gutiérrez^{1*}
Julia Aragón-Díez¹
Mercedes Fraca Padilla²
José Luis Díaz de Tuesta Del
Arco¹

Evaluación del citómetro de flujo Sysmex UF-1000i® como método de cribado de bacteriuria asintomática y estreptococo grupo B en la mujer embarazada

¹Servicio de Microbiología Clínica y Control de Infección, Hospital Universitario Basurto (Bilbao, Bizkaia, España).

²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Basurto (Bilbao, Bizkaia, España).

Article history

Received: 14 February 2020; Revision Requested: 27 April 2020; Revision Received: 2 May 2020; Accepted: 5 May 2020; Published: 11 May 2020

RESUMEN

Objetivos. Aunque se ha generalizado el uso de la citometría de flujo como método automatizado de cribado previo al urocultivo, los puntos de corte óptimos para cada grupo poblacional no están homogéneamente establecidos. El objetivo del presente estudio ha sido determinar el rendimiento del sistema Sysmex UF-1000i® en la detección de bacteriuria asintomática (BA) y la colonización por estreptococo grupo B (EGB) en la población gestante.

Material y métodos. Las orinas recibidas entre enero y julio de 2019 se analizaron mediante Sysmex UF-1000i® y paralelamente se cultivaron. Se recogieron variables demográficas, parámetros del citómetro y el resultado del urocultivo. El análisis del rendimiento del citómetro se realizó mediante curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para la variable BACT/ μ L respecto a la detección de BA y EGB.

Resultados. De 33.687 muestras de orina recibidas, 1.443 (4,3%) correspondían a embarazadas. El urocultivo fue positivo en 82 (5,7%) muestras, 1.295 (89,7%) negativas y 66 (4,6%) contaminadas. El EGB se identificó en 69 (4,8%) gestantes, siendo el recuento inferior a 10^4 UFC/mL en 46 (66,7%) casos. Utilizando el punto de corte de 550 BACT/ μ L (sensibilidad, 91,5%; valor predictivo negativo, 99,3%) en la detección de la BA se evitaría sembrar el 74,1% de las muestras. Sin embargo, no se pudo establecer ningún punto de corte para EGB.

Conclusiones. Aunque Sysmex UF-1000i® es una herramienta válida para el cribado de BA en la mujer embarazada en nuestro medio, no es útil para detectar EGB; por lo que continúa siendo necesario realizar el urocultivo convencional en este subgrupo poblacional.

Palabras clave: embarazo, bacteriuria asintomática, citómetro de flujo, EGB.

Correspondencia:
Itziar Angulo López.
Avenida Montevideo 18, Pabellón Gurtubay, 2ª Planta - Microbiología, 48013 (Bilbao, Bizkaia).
Teléfono particular: 679120135,
Fax: 944006180.
E-mail: itzupitzu@gmail.com

*Ambos autores han contribuido por igual como primeros autores.

Evaluation of Sysmex UF-1000i® flow cytometer as a screening method for asymptomatic bacteriuria and detection of Group B *Streptococcus* in pregnancy

ABSTRACT

Objectives. Nowadays, the use of flow-cytometry for the screening of urine samples is extended, but appropriate cut-off points for each population group are yet to be established. The objective of this study was to evaluate the Sysmex UF-1000i® cytometer as a screening method for detection of asymptomatic bacteriuria (AB) and Group B *Streptococcus* (GBS) in pregnant women.

Material and methods. Urine samples obtained during pregnancy between January-July 2019 were both processed with the Sysmex UF-1000i® and also cultured. Demographic data, flow-cytometry parameters and the result of the urine culture were collected. To assess the performance of the flow-cytometer for detection of AB and GBS, *receiver operating characteristic* (ROC) curves for the BACT/ μ L variable were applied.

Results. A total of 33,687 urine samples were received, among which 1,443 (4.3%) belonged to pregnant women. Urine culture was positive in 82 (5.7%) samples, 1,295 (89.7%) were negative and 66 (4.6%) were considered contaminated. GBS was isolated in 69 (4.8%) patients and 46 (66.7%) with a microbial count below 10^4 CFU/mL. For AB detection, the cut-off point of 550 BACT/ μ L yielded a sensitivity of 91.5%, a negative predictive value of 99.3% and could avoid culturing 74.1% of the samples. No cut-off value could be established for GBS detection.

Conclusions. Although the Sysmex UF-1000i® system is a valid screening method for the AB detection in pregnant population, it is not useful for the identification of GBS bacteriuria in our area. Therefore, the conventional urine culture is still required during pregnancy.

Key words: pregnancy, asymptomatic bacteriuria, flow cytometry, GBS.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo, ya que se produce en el 5-10% de las embarazadas. Se asocia a problemas para el feto (parto pretérmino, bajo peso al nacer...) así como para la salud materna (anemia, hipertensión arterial...).

La entidad más prevalente (2-11%) es la bacteriuria asintomática (BA), definida por la aparición de bacteriuria significativa ($>10^5$ UFC/mL de un único uropatógeno) en una orina recogida por micción espontánea en una mujer embarazada asintomática. Las infecciones sintomáticas como la cistitis y la pielonefritis son menos comunes, con prevalencias estimadas del 1,5% y de 1-2%, respectivamente [1].

Debido a que es posible detectar la BA desde las primeras semanas de embarazo y que la BA puede favorecer la aparición de pielonefritis aguda hasta en un 35% de las gestantes, se recomienda realizar el cribado universal de BA mediante cultivo de orina durante el primer trimestre.

Según la última actualización del protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) del año 2013, es primordial que los laboratorios de Microbiología detecten *Streptococcus agalactiae* (EGB) en la orina de las mujeres embarazadas; ya que si se confirma su presencia, se podrá administrar la profilaxis antibiótica intraparto para evitar la infección neonatal por EGB, sin necesidad de realizar el cribado con el frotis vaginorrectal en las semanas 35-37 [2].

Por otra parte, aunque el cultivo de orina se considera aún el *gold standard* para el diagnóstico microbiológico de la ITU, debido al elevado número de orinas que se reciben diariamente en los Laboratorios de Microbiología y a que un 60-80% de los urocultivos son negativos, se ha generalizado el uso de métodos automatizados de *screening*.

Uno de los sistemas más utilizados es el basado en la citometría de flujo, como el analizador Sysmex UF-1000i®, que permite cuantificar bacterias, leucocitos, hematíes o células epiteliales en la orina. Presenta una serie de ventajas: disminución de las cargas de trabajo y de costes, al reducir en un 40-50% el número de orinas que hay que sembrar y el número de pruebas de identificación y antibiograma de microorganismos por lo demás contaminantes; además de adelantar los resultados y, en suma, evitar la administración de antibióticos de forma innecesaria [3-5].

El principal problema para implantar este método de *screening* radica en establecer los puntos de corte óptimos en función de los diferentes tipos de pacientes que se van a estudiar. Existen pocos trabajos en los que se evalúe esta tecnología en mujeres embarazadas, por lo que el objetivo de este estudio ha sido determinar el rendimiento del sistema Sysmex UF-1000i® en la detección de BA y EGB en población gestante, como método de cribado previo a la siembra convencional de la orina.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en el Servicio de Microbiología Clínica y Control de la Infección del Hospital Universitario de Basurto (Bilbao), durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de julio de 2019. El laboratorio ofrece cobertura a la organización sanitaria integrada (OSI) Bilbao-Basurto que atiende a 366.000 personas y también a la Atención Primaria de la comarca de Las Encartaciones de la OSI Enkarterri-Cruces con 31.984 habitantes. Se incluyeron en el estudio todas aquellas orinas recogidas mediante micción espontánea en las que constaba en la solicitud de forma expresa que la paciente estaba embarazada.

Las muestras de orina se analizaron inicialmente mediante el sistema Sysmex UF-1000i®. Este sistema es un citómetro de flujo con enfoque hidrodinámico que, a través de 2 canales, uno para bacterias y otro para el resto de células, y previa tinción fluorescente, cuenta las partículas de la muestra integrando 3 señales de medición: tamaño, estructura y fluorescencia. No se procesaron por el sistema UF 1000i® las orinas hemáticas ni aquellas en las que se observaba una alta turbidez, tal y como indican las especificaciones técnicas del sistema a estudio. Seguidamente, las orinas se sembraron con un asa calibrada de 1 μ L en el medio cromogénico BD Chromagar Orientation Medium y se incubaron en aerobiosis a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 horas. En aquellos urocultivos en los que se observó crecimiento de uno o dos uropatógenos se realizó el recuento de las colonias, considerando como criterio de positividad un recuento microbiano de $\geq 10^5$ UFC/mL (criterio de bacteriuria significativa del protocolo SEGO 2013). De este modo, las orinas con recuentos $<10^5$ UFC/mL fueron informadas como negativas y las que presentaron crecimiento de 3 o más microorganismos se consideraron contaminadas, excluyéndose del análisis comparativo del presente estudio. Por otra parte, se valoró cualquier recuento de EGB con el fin de detectar bacteriuria por EGB en esta población [2].

La identificación bacteriana se realizó mediante el sistema de espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Microflex LT, Bruker Daltonics, Bremen, Alemania) u otros métodos fenotípicos habituales; y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante el sistema automatizado de identificación y antibiograma BD Phoenix (Becton-Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD) o el método de disco-difusión en agar.

El rendimiento del Sysmex UF-1000i® para la variable recuento de bacterias (BACT/ μ L) se analizó mediante el análisis de curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para calcular el punto de corte óptimo con la mejor sensibilidad y especificidad en la clasificación de las muestras. Asimismo, se calculó, mediante el programa estadístico SPSS v.20.0., la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo que proporcionaron otros puntos de corte que utilizamos de forma habitual en el laboratorio para el resto de orinas recibidas (≥ 50 BACT/ μ L en orinas de pacientes ingresados y Urgencias, ≥ 100 BACT/ μ L en orinas de hombres de Atención Primaria y ≥ 500 BACT/ μ L en mujeres de Atención Primaria).

RESULTADOS

Entre el 01/01/2019 y el 31/07/2019 se estudiaron 33.687 muestras de orina; de las cuales, 1.443 (4,3%) eran orinas obtenidas por micción espontánea de mujeres embarazadas (una única muestra por paciente). La edad media de las pacientes fue de 32,4 años (DE: 5,7).

Considerando el resultado del urocultivo, 1.295 orinas fueron negativas (89,7%), 66 se informaron como contaminadas (4,6%) y 82 cumplían el criterio de bacteriuria significativa de $\geq 10^5$ UFC/mL (5,7%). Por orden de frecuencia se aislaron los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* (n=50; 61%), *Enterococcus faecalis* (n=10; 12,2%), *Klebsiella pneumoniae* (n=5; 6,1%), *Streptococcus mitis/oralis* (n=4; 4,9%), *Staphylococcus epidermidis* (n=3; 3,6%), *Enterobacter cloacae* (n=2; 2,4%), *Staphylococcus saprophyticus* (n=2; 2,4%), *Proteus mirabilis* (n=1; 1,2%), *Citrobacter koseri* (n=1; 1,2%), *Morganella morganii* (n=1; 1,2%), *Staphylococcus aureus* (n=1; 1,2%), *Streptococcus agalactiae* (n=1; 1,2%) y *Streptococcus gallolyticus* (n=1; 1,2%). En 3 de las 50 (6%) cepas de *E. coli* se detectó la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Respecto a la presencia de EGB en la orina, este microorganismo se identificó en 69 orinas (4,8%). En 46 (66,7%) el recuento de EGB estaba entre 10^3 y 10^4 UFC/mL, mientras que en 22 (31,9%) el recuento fue superior a 10^4 UFC/mL; y sólo en una orina el recuento fue $\geq 10^5$ UFC/mL. De las 69 mujeres

embarazadas con aislamiento de EGB en la orina, se realizó el *screening* posterior de EGB en frotis vaginorrectal en la semana 35-37 a 7 pacientes (10,1%); en 6 de las cuales se repitió el aislamiento de EGB.

El análisis del rendimiento del citómetro de flujo Sysmex UF-1000i® mediante curvas ROC para la variable BACT/ μ L respecto a la detección de BA y colonización por EGB se muestra en las figuras 1 y 2. Se excluyeron del análisis ROC las orinas informadas como contaminadas.

Para el cribado de BA (figura 1), la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0,93, por lo que se podría establecer un punto de corte óptimo de 550 BACT/ μ L (sensibilidad 91,5%, especificidad 78,2%). En la tabla 1 se muestra el rendimiento del citómetro Sysmex UF-1000i® para diferentes *cut-off*, exponiéndose también, para cada punto de corte, el número de orinas que se dejan de procesar para el cultivo y el número de falsos positivos y negativos en el cribado.

En el caso de la determinación de la bacteriuria por EGB (figura 2), el área bajo la curva ROC fue de 0,49; por lo que no se pudo identificar ningún punto de corte de BACT/ μ L útil para el cribado en la detección de EGB en orinas de mujeres gestantes.

DISCUSIÓN

Desde hace varios años los sistemas de cribado de orina mediante citometría de flujo se han integrado en una gran

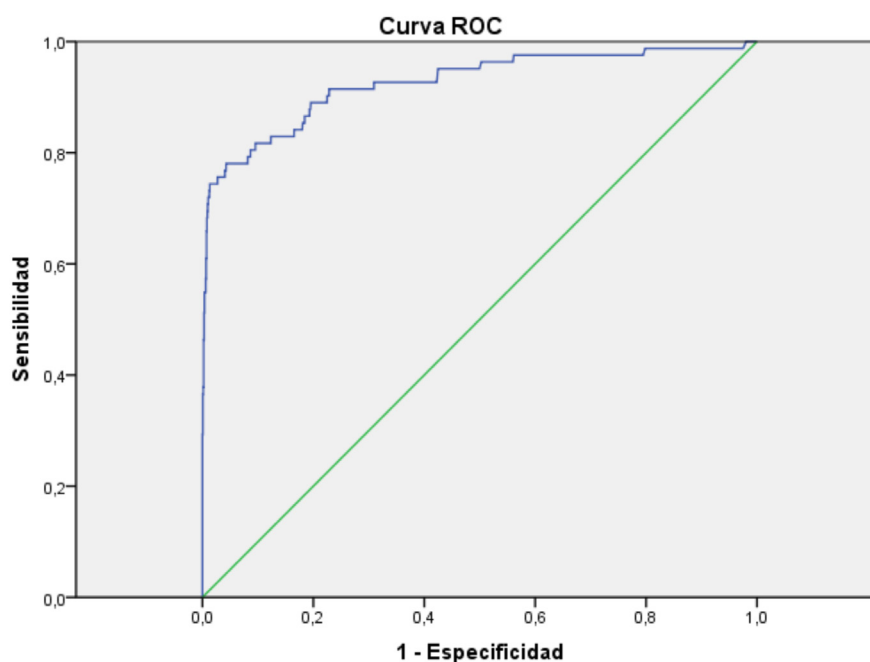
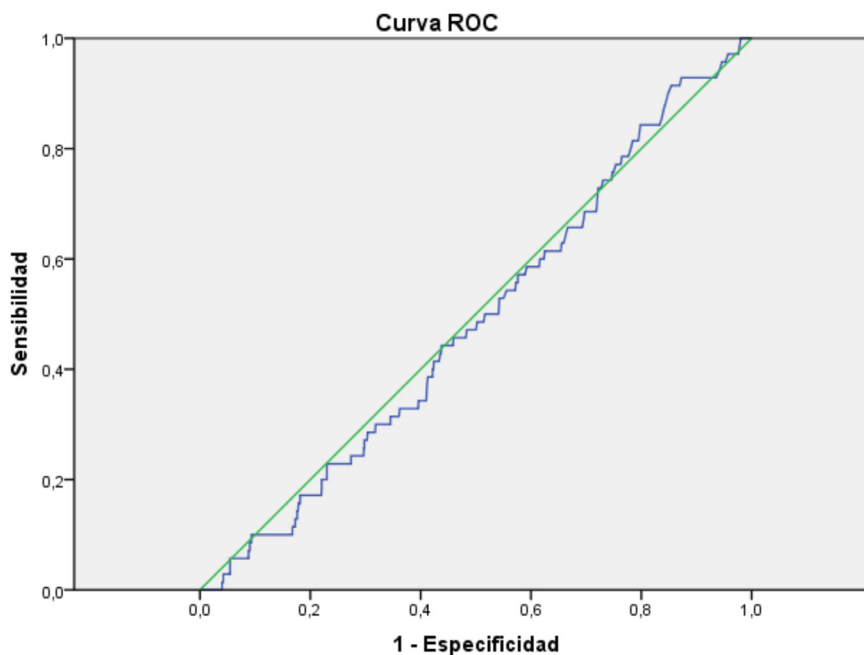


Figura 1 | Análisis mediante curva ROC para la variable BACT/ μ L en la detección de BA.

Tabla 1 Rendimiento del citómetro Sysmex UF-1000i® en función del parámetro BACT/ μ L para detección de BA en la mujer gestante.

	Punto de corte de BACT/ μ L en Sysmex UF-1000i®			
	≥ 50 BACT/ μ L	≥ 100 BACT/ μ L	≥ 500 BACT/ μ L	≥ 550 BACT/ μ L
Sensibilidad (%)	97,56%	97,56%	91,46%	91,46%
(IC 95%)	(90,65% - 99,58%)	(90,65% - 99,58%)	(82,66% - 96,21%)	(82,66% - 96,21%)
Especificidad (%)	22,63%	35,98%	76,99%	78,22%
(IC 95%)	(20,39% - 25,02%)	(33,38% - 38,68%)	(74,58% - 79,24%)	(75,85% - 80,42%)
VPP (%)	7,39%	8,8%	20,11%	21,01%
(IC 95%)	(5,94% - 9,16%)	(7,08% - 10,88%)	(16,23% - 24,61%)	(16,97% - 25,68%)
VPN (%)	99,32%	99,57%	99,30%	99,31%
(IC 95%)	(97,3% - 99,88%)	(98,29% - 99,93%)	(98,5% - 99,69%)	(98,52% - 99,7%)
Orinas no cultivadas (%)	295 (21,42%)	468 (33,98%)	1004 (72,9%)	1020 (74,07%)
Falsos positivos (%)	1002 (72,77%)	829 (60,2%)	298 (21,64%)	282 (20,48%)
Falsos negativos (%)	2 (0,14%)	2 (0,14%)	7 (0,51%)	7 (0,51%)

IC: intervalo de confianza. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 2 Análisis mediante curva ROC para la variable BACT/ μ L en la detección de colonización por EGB.

parte de los laboratorios de microbiología clínica de tamaño moderado a grande, debido al gran número de muestras diarias que se procesan y a la elevada sensibilidad y especificidad que presentan estos equipos para el cribado de las ITU.

Existen numerosos trabajos publicados a nivel nacional en los que se analiza el rendimiento del citómetro de flujo Sysmex

UF-1000i® en diferentes poblaciones. En la tabla 2 se reflejan los diferentes puntos de corte óptimos y las características operacionales que establecieron en cada centro en los que se evaluó esta tecnología.

Sin embargo, el *screening* de BA y la detección de EGB en la orina en la población gestante representa un reto adi-

Tabla 2 Rendimiento del citómetro Sysmex UF-1000i® en trabajos publicados de centros hospitalarios nacionales.

Autor/año	Población diana	Recuento en urocultivo indicativo de ITU (UFC/mL)	Puntos de corte Sysmex UF-1000i®	Sensibilidad/Especificidad (%)	VPP/VPN (%)
Gutiérrez-Fernández et al. 2012 [9]	Población general	$\geq 10^4$	≥ 380 BACT/ μ L o ≥ 20 WBC/ μ L	81,1/51,5	40,9/86,8
		$\geq 10^5$	≥ 690 BACT/ μ L o ≥ 38 WBC/ μ L	91,9/65	38,7/97,1
Muñoz-Algarra et al. 2013 [3]	Población general	$\geq 10^4$	50 BACT/ μ L	91,3/73,1	67,6/93,2
De Frutos-Serna et al. 2014 [4]	Mujeres de 15 a 45 años y varones	$\geq 10^4$	53,1 BACT/ μ L	92,2/60	47,8/95,3
	Mujeres fuera del rango anterior	$\geq 10^5$	128,35 BACT/ μ L	86,4/87,7	82,9/91
Martín-Gutiérrez et al. 2015 [10]	Pacientes ≥ 65 años ambulatorios	$\geq 10^5$ en mujeres (75,4%) y $\geq 10^4$ en varones (24,6%)	200 BACT/ μ L	99,1/91,6	86,2/99,5
March-Rosselló et al. 2016 [5]	Mujeres y varones >5 años	$\geq 10^5$	$\geq 247,85$ BACT/ μ L	87,2/85,2	66,7/95,1
			$\geq 31,8$ WBC/ μ L	70,9/73,7	47,8/88,2
			$\geq 247,85$ BACT/ μ L o $\geq 31,8$ WBC/ μ L	90,6/66,3	47,8/95,4
Iñigo et al. 2016 [11]	Población general	$\geq 10^2$	≥ 460 BACT/ μ L o ≥ 40 WBC/ μ L	98,1/79,2	--/99,2
Jarabo et al. 2017 [12]	Población general	$\geq 10^4$	21 BACT/ μ L	93,3/35,7	30,2/94,5
			2 WBC/ μ L	88,4/15,8	25,2/63
Millán-Lou et al. 2018 [13]	Población general	$\geq 10^5$	$\geq 138,8$ BACT/ μ L	92,9/73,4	42,5/98,0
			$\geq 119,8$ WBC/ μ L	51,2/92,5	59,2/89,2
			$\geq 138,8$ BACT/ μ L o $\geq 119,8$ WBC/ μ L	95,3/70,4	40,5/98,6
	Mujeres		159,3 BACT/ μ L	94,8/60,9	36/98,1
			3,8 WBC/ μ L	94,8/32,0	24,4/96,4
Gallego Angui et al. 2019 [14]	Varones	10^2 - 10^4	$\geq 13,1$ BACT/ μ L o $\geq 2,1$ WBC/ μ L	95,3/32,5	21,4/97,3
	Mujeres	$\geq 10^4$; excepto mujeres con síntomas de ITU o sondadas: 10^2 - 10^4	$\geq 34,4$ BACT/ μ L o $\geq 14,1$ WBC/ μ L	95,1/31,8	27,8/95,9

cional, ya que en los trabajos anteriormente citados la población estudiada era heterogénea con relación al sexo, edad o situación basal, y en ninguno se evaluaba la utilidad del Sysmex UF-1000i® específicamente en la subpoblación de mujeres embarazadas.

A la luz de los resultados obtenidos, es evidente que el citómetro de flujo Sysmex UF-1000i es útil en el *screening* de la BA en la mujer embarazada ya que se valoran recuentos elevados de bacterias en la orina ($\geq 10^5$ UFC/mL); pudiéndose establecer un *cut-off* de 550 BACT/ μ L, que además evitaría tener que sembrar hasta un 74,1% de las muestras recibidas de mujeres gestantes.

Por el contrario, para el *screening* de EGB en las orinas de embarazadas —en el que cualquier recuento aun siendo muy bajo tiene valor clínico—, no se pudieron establecer puntos de corte fiables en el citómetro Sysmex UF1000i®; por lo que no es útil para este tipo de cribado.

La búsqueda sistemática de EGB, en cualquier recuento de

UFC/mL, en la orina de la gestante está actualmente recomendada en varias guías de práctica clínica y documentos de consenso, como son las guías americanas de los CDC 2010 (Centers for Disease Control and Prevention)[6] o a nivel nacional en el documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC de 2012 de "Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012" [7].

En este último documento de consenso se establece que debe informarse la presencia de EGB en orina en cualquier número de UFC/mL si se detecta en el cribado de la BA de la gestante; y que no se deben usar antibióticos para intentar erradicar el estado de portadora vaginorrectal de EGB, aunque sí requiere la administración de profilaxis antibiótica intraparto, no siendo necesario realizar cultivo vaginorrectal en la semana 35-37. De hecho, tal y como se refleja en nuestros datos, de 7 (10,1%) de las pacientes con crecimiento de EGB en la orina a las que se recogió frotis vaginorrectal en la semana 35 - 37, se

repitió el aislamiento de EGB en 6 de ellas. Como excepción, si se detecta BA por EGB ($\geq 10^5$ UFC/mL) en el transcurso del embarazo o una infección urinaria por EGB ($\geq 10^5$ UFC/mL con piuria y/o clínica compatible de ITU), debe instaurarse tratamiento [7].

Según los CDC, la bacteriuria por EGB se encuentra en el 2-7% de las mujeres embarazadas —similar a la prevalencia observada en nuestro estudio (4,8%)— y es el reflejo de una colonización vaginal intensa que se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad neonatal precoz por EGB (CDC 2010). Sin embargo, esta guía se cuestiona si la recomendación de la búsqueda de EGB en la orina en cualquier número de UFC/mL es coste-efectiva en el contexto actual del cribado universal de EGB en frotis vaginorrectal en la semana 35-37. Sobre todo, teniendo en cuenta que la investigación exhaustiva de EGB en la orina supone una carga adicional de trabajo para el laboratorio, pues habitualmente no se suele informar el crecimiento de otros microorganismos en recuentos tan bajos (en nuestro estudio, en el 66,7% de los casos el recuento fue de 10^3 - 10^4 UFC/mL); y que, además, con frecuencia, el laboratorio desconoce que la orina pertenece a una mujer gestante. Por otra parte, la misma guía señala que al estar el *screening* de BA recomendado en toda mujer embarazada, la identificación de EGB en la orina del primer trimestre supone una oportunidad de detectar mujeres con alto riesgo de transmitir EGB al neonato y siguen recomendando informar cualquier recuento de EGB en la orina.

Centelles-Serrano *et al.* demostraron en 2009 que la estrategia de incorporar la búsqueda exhaustiva de EGB en todas las muestras de orina de gestantes tenía mayor rendimiento en la identificación de mujeres colonizadas que realizar únicamente el cultivo de cribado rectovaginal al final del último trimestre de la gestación. Esta táctica permitía detectar aproximadamente a un 4% de mujeres que, a pesar de tener crecimiento de EGB en alguna orina durante el embarazo, presentaban un cultivo negativo en el cribado vaginorrectal, probablemente como consecuencia del carácter intermitente de la colonización vaginal, que ya había sido demostrado previamente. Por otro lado, esta estrategia evita la realización del *screening* con el frotis vaginorrectal, lo que supone una ventaja añadida tanto para el personal sanitario encargado de la toma de muestras o de procesarlas como, sobre todo, para la mujer gestante [8].

En vista a los resultados obtenidos, podemos afirmar que el sistema Sysmex UF-1000i® es una buena herramienta para el cribado de BA en la mujer embarazada cuando utilizamos el punto de corte de 550 BACT/μL; pudiéndose establecer, probablemente, puntos de corte incluso más elevados que los establecidos para el diagnóstico de ITU en la población general.

Sin embargo, según nuestros resultados, la citometría de flujo no parece una herramienta útil en la detección de EGB en la orina de mujeres embarazadas. Debido a que el tamaño muestral es pequeño (69 urocultivos positivos a EGB), sería recomendable confirmar nuestros resultados con estudios más amplios a lo largo del tiempo e incluso mediante estudios multicéntricos.

La observación de las directrices actuales de las diferentes guías de práctica clínica sobre la prevención de la enfermedad neonatal por EGB, sigue haciendo, por tanto, necesario realizar el urocultivo convencional.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

REFERENCIAS

1. Herráiz MÁ, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:40-46. doi: 10.1157/13091447
2. Obstetricia SE de G y. Infección urinaria y gestación (actualizado Febrero 2013). *Prog Obstet Ginecol.* 2013;56(9):489-495. doi: 10.1016/j.pog.2013.09.001
3. Muñoz-Algarra M, Martínez-Ruiz R, Orden-Martínez B. Evaluación del sistema automatizado UF-1000i® en el diagnóstico de infección urinaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):29-31. doi:10.1016/j.eimc.2012.05.017
4. 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 Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(3):147-151. doi:10.1016/j.eimc.2013.02.015
5. March-Rosselló GA, Gutiérrez-Rodríguez MP, Simarro-Grande M, Orduña-Domingo A, Bratos-Pérez MÁ. Evaluación del analizador de orinas Sysmex UF-1000i como método de cribado en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. *Rev Lab Clínico.* 2016;9(1):3-8. doi:10.1016/j.labcli.2015.12.001
6. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36. PMID: 21088663
7. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25(1):79-88. PMID: 22488547
8. Centelles-Serrano MJ, Pérez-Moreno MO, Llovet-Lombarte MI, Cortell-Ortolá M, Jardí-Baiges AM, Buj-González JI. Impacto de la investigación sistemática de estreptococo del grupo B en orina en la identificación de gestantes colonizadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(7):394-398. doi:10.1016/j.eimc.2008.10.004
9. Gutiérrez-Fernández J, Lara A, Bautista MF, de Dios Luna J, Polo P, Miranda C, et al. Performance of the Sysmex UF1000i system

in screening for significant bacteriuria before quantitative culture of aerobic/facultative fast-growth bacteria in a reference hospital. *J Appl Microbiol.* 2012;113(3):609-614. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05369.x

10. Martín-Gutiérrez G, Porras-González A, Martín-Pérez C, Lepe JA, Aznar J. Evaluation and optimization of the Sysmex UF1000i system for the screening of urinary tract infection in primary health care elderly patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):320-323. doi:10.1016/j.eimc.2014.07.010
11. Íñigo M, Coello A, Fernández-Rivas G, Carrasco M, Marcó C, Fernández A, et al. Evaluation of the SediMax automated microscopy sediment analyzer and the Sysmex UF-1000i flow cytometer as screening tools to rule out negative urinary tract infections. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2016;456:31-35. doi:10.1016/j.cca.2016.02.016
12. Jarabo MM, Asencio MA, Carranza R, Herráez O, Huertas M, Arias-Arias A, et al. Proyecto URISCAM: Evaluación multicéntrica del citómetro UF-Series en el despistaje de infecciones urinarias. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):13-20. PMID: 29376622
13. Millán-Lou MI, García-Lechuz JM, Ruiz-Andrés MA, López C, Aldea MJ, Revillo MJ, et al. Validation and Search of the Ideal Cut-Off of the Sysmex UF-1000i® Flow Cytometer for the Diagnosis of Urinary Tract Infection in a Tertiary Hospital in Spain. *Front Med (Laussane).* 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00092
14. Gallego Angui P, Cuadros González J, Romanyk J, Gómez Herruz P, González R, Arroyo T, et al. Eficacia y optimización de la citometría de flujo en el cribado universal de la infección del tracto urinario. *Rev Lab Clínico.* 2019;12(2):78-83. doi:10.1016/j.labcli.2018.12.004

Laura Ruiz-Azcona¹
Miguel Santibañez²
Adelina Gimeno³
Francisco Javier Roig⁴
Hermelinda Vanaclocha⁴
Maria Paz Ventero³
Vicente Boix^{5,6}
José Sánchez-Payá^{6,7}
Joaquín Portilla-Sogorb⁵⁻⁶
Esperanza Merino⁵
Juan Carlos Rodríguez^{3,6}

Etiology of bloodstream infections at a population level during 2013-2017 in the Autonomous Community of Valencia, Spain

¹Global Health research group, Universidad de Cantabria-IDIVAL, Santander, Spain

²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria), Spain.

³Servicio Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL). Alicante, Spain

⁴Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat Universal y Salud Pública. Comunidad Valenciana, Valencia, Spain

⁵Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL). Alicante, Spain.

⁶Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, Spain.

⁷Unidad de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL). Alicante, Spain

Article history

Received: 26 February 2020; Revision Requested: 23 March 2020; Revision Received: 15 April 2020; Accepted: 22 April 2020; Published: 29 April 2020

ABSTRACT

Introduction. Bloodstream Infections has become in one of the priorities for the antimicrobial stewardship teams due to their high mortality and morbidity rates. Usually, the first antibiotic treatment for this pathology must be empirical, without microbiology data about the microorganism involved. For this reason, the population studies about the etiology of bacteremia are a key factor to improve the selection of the empirical treatment, because they describe the main microorganisms associated to this pathology in each area, and this data could facilitate the selection of correct antibiotic therapy.

Material and methods. This study describes the etiology of bloodstream infections in the Southeast of Spain. The etiology of bacteremia was analysed by a retrospective review of all age-ranged patients from every public hospital in the Autonomous Community of Valencia (approximately 5,000,000 inhabitants) for five years.

Results. A total of 92,097 isolates were obtained, 44.5% of them were coagulase-negative staphylococci. Enterobacteriales was the most prevalent group and an increase in frequency was observed along the time. *Streptococcus* spp. were the second microorganisms more frequently isolated. Next, the most prevalent were *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp., both with a stable incidence along the study. Finally, *Pseudomonas aeruginosa* was the fifth microorganism more frequently isolated.

Conclusions. These data constitute a useful tool that can help in the choice of empirical treatment for bloodstream infections, since the knowledge of local epidemiology is key to prescribe a fast and appropriate antibiotic therapy, aspect capital to improve survival.

Key-words: Bacteremia, blood cultures, bloodstream infections, etiology.

Etiología de las bacteriemias a nivel poblacional durante 2013-2017 en la Comunidad Autónoma de Valencia, España

RESUMEN

Introducción. Las bacteriemias se han convertido en una de las prioridades de los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) debido a sus altas tasas de morbi-mortalidad. Normalmente, el tratamiento antibiótico tiene que ser pautado de forma empírica, sin datos del microorganismo implicado. Por esto, los estudios poblacionales sobre la etiología de las bacteriemias son un factor clave para mejorar la elección del tratamiento empírico, ya que describen los principales microorganismos asociados a esta patología en cada área, lo que facilita en gran medida la selección del antibiótico correcto.

Material y métodos. Este estudio describe la etiología de las bacteriemias en el sureste de España durante los años 2013-2017. La etología fue analizada de forma retrospectiva estudiando los microorganismos implicados en todas las bacteriemias diagnosticadas en la Comunidad Valenciana (5.000.000 de habitantes).

Resultados. Se obtuvieron un total de 92.097 aislados clínicos, de los cuales un 44,5% fueron *Staphylococcus* coa-

Correspondence:
Maria Paz Ventero
Servicio Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL). C/ Pintor Baeza 10. 03010 Alicante, Spain
Phone: +34-651533025
E-mail: maripazvm@gmail.com

gulas negativas. Las enterobacterias fueron el grupo más prevalente, su frecuencia se incrementó durante el estudio. Los cocos grampositivos, tipo *Streptococcus*, fueron los siguientes microorganismos que se aislaron de forma más frecuente, su frecuencia disminuyó a lo largo del periodo estudiado. A continuación, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp. les siguieron en prevalencia, manteniéndose sus tasas estables a lo largo del estudio. Por último, el quinto microorganismo más prevalente fue *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusiones. Los datos obtenidos en este estudio constituyen una herramienta que puede facilitar la elección correcta del tratamiento empírico inicial que debe aplicarse en estos procesos.

Palabras clave: Bacteremia, hemocultivos, infecciones del torrente sanguíneo, etiología.

INTRODUCTION

Bacteremia diagnosis is one of the priorities of Clinical Microbiology Laboratories due to its high morbidity and mortality despite the improvements of antibiotic therapy [1, 2]. Owing to this reason, the stewardship groups are choosing this pathology as a prior axis of their performance [3]. Most treatments must be started empirically, with the choice based on the clinical and epidemiological characteristics of the patients, and the local epidemiology. A key point for the manage of this pathology is the availability of empirical therapy guides for each environment, and to achieve this goal it is essential to obtain the etiological data of this pathology in every geographical area [4].

In Autonomous Community of Valencia (AVC, Spain), there is an informatic system to store the etiological data of these processes from all the public hospitals in the region, and so it is possible to perform population studies. The aim of this work was to analyze the etiology of bloodstream infections in Eastern Spain in the period 2013–2017.

MATERIAL AND METHODS

Design. All positive blood cultures from all the public hospitals of the ACV (population: 4,397,476.9) were analyzed from January of 2013 to December of 2017.

Source of information. Data were obtained from "Red-MIVA", a microbiological network that connects and unifies the information provided by Microbiological laboratories of Public Hospitals [5]. One isolated was studied per patient.

Statistical analyses. We expressed categorical variables as counts (percentage) and continuous variables as mean and standard deviation (SD) or median and InterQuartile Range (IQR), where appropriate. We assessed statistical differences between groups using the chi-square or Fisher's exact test,

for categorical variables. We used the T-Student's test for the continuous variables. To estimate the rate per 100,000 inhabitants/year, the overall population was obtained from official statistic census. The alpha error was set at 0.05, and all p values were two-tailed. We conducted all statistical analyses using IBM SPSS Statistics version 22.0.

RESULTS

During the period studied (2013–2017) 92,097 clinical isolates were obtained. Global data were analyzed excluding coagulase-negative staphylococci (CNS), because in this study it was not possible to differentiate between culture contamination and true bacteremia caused by this microorganism. The data obtained for CNS were analysed separately.

Global rate and prevalence of the main microorganisms and their clusters. The distribution of the main microorganisms classified by year, age, sex and type of hospital is shown in figure 1. The overall incidence rates of bloodstream infections per 100,000 inhabitants caused by bacteria and yeast are shown in table 1, the rates of bacteremia classified by microorganism are shown in table 2.

Excluding coagulase-negative staphylococci, Enterobacterales was the most frequently isolated family (49% of the cases) for the period studied and this group showed a trend to increase along the years ($p < 0.0001$). *Streptococcus* spp. were the second group isolated most often. However, the percentage of this group decreased ($p < 0.0001$). The next most frequently isolated microorganism was *Staphylococcus aureus* followed by *Enterococcus* spp. both maintained their prevalence along the period studied. *Pseudomonas aeruginosa* decreased slightly in the last years ($p < 0.0001$) (figure 1A).

When the global data were classified by sex, Enterobacterales were frequently isolated in women ($p < 0.0001$), while *S. aureus* ($p < 0.0001$), *Enterococcus* spp. ($p < 0.0001$), and *P. aeruginosa* ($p < 0.0001$) were more frequently isolated in men (figure 1B).

By age, the isolates of Enterobacterales reached 26.8% in people between 0 and 17 years old, versus 58.8% in people older than 85 years and *Streptococcus* spp. represented the 12.5% in people older than 85 years versus 32.9% in people between 0 and 17 years ($p < 0.0001$) (figure 1C). In hospitals with less than 500 beds, Enterobacterales was the most prevalent family ($p < 0.0001$) (figure 1D). Yeast were more prevalent in hospitals with more than 500 beds, 4.7% against to 2.4% in the smaller hospitals ($p < 0.0001$).

Specific distribution of the most clinically relevant microorganisms. The prevalence of *Escherichia coli* decreased during the studied. This microorganism was more frequently isolated in women ($p < 0.0001$), it was also the most frequently isolated in older patients ($p < 0.0001$). On the other hand, *E. coli* was also more frequently isolated in



Figure 1 Distribution of the main microorganisms by year (A), sex (B), age (C) and type of hospital (D).

hospitals with less than 500 beds than in larger hospitals ($p<0.0001$). It was more frequently isolated in summer, and spring, and less in winter($p<0.0001$).

Klebsiella pneumoniae increased from 2013 to 2016, in contrast, in 2017 its prevalence decreased until 17.8%. It was more prevalent in men when compared to women

Table 1	Overall rate of bloodstream infections per 100,000 inhabitants-year by year (excluding coagulase-negative staphylococci).				
	Year				
	2013	2014	2015	2016	2017
Number of isolates	9,450	9,737	10,203	10,573	11,177
ACV total population	5,117,190	5,129,266	5,011,797	5,004,171	4,974,769
Overall rate of bacteremia	184.67	189.83	203.58	211.28	224.67
Overall rate of fungemia	6.40	6.16	6.06	8.27	7.67

AVC: Autonomous Community of Valencia.

Table 2	Overall rate of bloodstream infection per 100,000 inhabitants-year due to main Gram-positive and Gram-negative microorganisms by year.					
	Year					
	2013	2014	2015	2016	2017	Average
Gram-positive						
<i>Streptococcus</i> spp.	27.45	25.30	27.79	28.17	30.85	27.91
<i>S. aureus</i>	17.04	17.95	19.85	19.24	20.26	18.87
<i>Enterococcus</i> spp.	15.9	17.13	17.61	17.72	18.79	17.43
<i>E. faecalis</i>	9.92	11.60	11.59	10.91	11.81	11.17
<i>S. pneumoniae</i>	4.80	6.10	6.48	6.71	7.83	6.38
<i>E. faecium</i>	4.80	4.38	4.66	5.55	5.66	5.01
Gram-positive bacilli	7.62	6.99	6.50	6.37	7.61	7.02
Gram-negative						
Enterobacterales	86.43	92.29	99.94	107.07	111.04	99.35
<i>E. coli</i>	54.05	55.03	59.16	62.74	67.07	59.61
<i>K. pneumoniae</i>	12.15	15.28	18.03	21.02	20.28	17.35
<i>Pseudomonas</i> spp.	11.04	11.36	11.59	10.89	11.87	11.35
<i>P. aeruginosa</i>	6.40	6.16	6.96	8.27	7.67	7.09
Anaerobes	5.10	4.40	4.92	5.17	6.53	5.22
Gram-negative bacilli	4.06	4.36	4.90	5.37	6.47	5.03
<i>Acinetobacter</i> spp.	3.06	3.33	2.71	2.19	2.47	2.75
Gram-negative cocci	0.50	0.50	0.75	0.77	1.06	0.72

($p<0.0001$); in patients between 45 and 64 years old, and in hospitals with more than 500 beds ($p<0.0001$). It was more frequently isolated in autumn and summer, and less in winter ($p<0.0001$).

P. aeruginosa was more frequently isolated in men than women ($p<0.0001$); in patients between 18 and 44 years old when compared to patients older than 80 years old ($p<0.0001$); and in hospitals with more than 500 beds ($p<0.0001$). It was more frequent in summer than in winter ($p<0.0001$).

When the main Gram-positive microorganisms were analyzed, a decrease of *Streptococcus pneumoniae* annual prevalence was observed. This microorganism was more frequently isolated in men, in young patients ($p<0.0001$), and in hospitals with less than 500 beds ($p<0.0001$). It was more frequently isolated in winter than in summer ($p<0.0001$).

Enterococcus faecalis showed a small decrease along the study ($p<0.0001$), while *Enterococcus faecium* isolation rate remained constant. Both microorganisms were more prevalent in men ($p<0.0001$, both). *E. faecalis* was more frequently iso-

Table 3 Distribution of the most clinical significance microorganisms by year, sex, age, hospital size and season. Data are expressed in percentage.

		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Salmonella</i>
Year	2013	61.1	13.7	11.2	7.3	5.5	1.4
	2014	58.9	16.4	12.4	6.5	4.6	1.1
	2015	58.6	18.0	11.5	6.4	4.6	0.9
	2016	58.3	19.5	10.1	6.2	5.3	0.7
	2017	58.9	17.8	10.4	6.9	4.9	1.1
Sex	Men	53.1	19.5	13.3	7.0	5.9	1.5
	Women	66.6	14.2	8.4	6.3	3.8	0.7
	No stated	50.3	26.7	6.0	10.3	6.0	1.5
Age	0–17	37.3	14.9	20.7	15.5	3.7	2.4
	18–44	40.3	14.6	8.8	7.7	5.6	1.8
	45–64	40.6	20.6	9.5	6.1	6.2	0.9
	65–84	45.3	12.6	9.9	5.6	4.9	0.9
	≥ 85	70.1	9.5	8.6	5.4	3.3	0.5
Hospital size	<500 beds	62.2	15.4	10.4	7.1	3.8	1.3
	≥500 beds	55.4	19.3	11.9	6.2	6.4	1.1
Seasonally	Spring	17.0	4.1	3.3	1.9	1.4	0.3
	Summer	17.3	5.3	3.1	0.6	1.4	0.4
	Autumn	16.6	5.5	3.0	1.8	1.3	0.3
	Winter	14.3	4.0	2.8	3.1	1.4	0.1

Table 4 Distribution of coagulase-negative staphylococci by year, age and hospital size.

Year				
2013	2014	2015	2016	2017
46.1%	46.3%	44.3%	43.5%	42.4%
Age				
0–17	18–44	45–64	65–84	≥80
58.1	50.0	45.2	42.2	39.4
Hospital Size				
<500		≥500		
40.5		48.3		

lated in young patients than in older patients ($p<0.0001$). On the other side *E. faecium* was more prevalent in patients between 45 and 64 years. Both were more frequently isolated in hospitals with more than 500 beds ($p<0.0001$).

S. aureus showed minimal changes along the study. Its prevalence was higher in men than women ($p<0.0001$), in patients younger than 17 years old, and in patients between 45

and 64 years old ($p<0.0001$). It was more frequent in winter and autumn. These data are shown in table 3.

Analysis of coagulase-negative staphylococci. During the study period (2013–2017) 40,957 isolates (44.5%) of coagulase-negative staphylococci were obtained. In every year, the percentage of the isolates of these microorganisms remained above 40% but decreasing ($p<0.0001$). The presence of these microorganisms was age-related, it represented 58.1% between 0–17 years, and 39.4% in older than 85 years ($p<0.0001$). Besides, it is important to remark that these microorganisms were more prevalent in hospitals with more than 500 beds (48.3% vs 40.5%; $p<0.0001$) (table 4).

DISCUSSION

Bloodstream infections are associated to high mortality and morbidity rates, generating a high cost [6]. However, despite their relevance, there is a low number of population studies that determine the etiology of these processes in wide geographic areas. Studies performed in the 70's revealed rates of these pathologies between 80 and 189 cases per 100,000 inhabitants/year, and were higher in industrialized countries, in line with population aging and increased healthcare needs

[7]. These prevalence rates are lower than the rates found in this study, that shows a rate of bloodstream infections above 200 cases per 100,000 inhabitants/year.

A great variability has been observed between geographic areas and calendar year due to population demographic changes, antibiotic prophylaxis, climatic reasons, socioeconomic status or type of study [8, 9]. Classically, it has been considered that the three most common etiologies are *E. coli*, *S. aureus*, and *S. pneumoniae*, which occur at approximate rates of 35, 25 and 10 per 100,000 inhabitants/year, respectively. In our environment, the prevalence rates of these pathogens were 59.61, 18.87 y 6.38 cases per 100,000 inhabitants/year. *S. pneumoniae* seems to be displaced by *Enterococcus* spp. (16.18 cases per 100,000 inhabitants/year) probably due to great number of nosocomial bloodstream infections and the use of anti-pneumococcal vaccine [10, 11].

In our area, Enterobacterales (99.35 cases per 100,000 inhabitants/year) are the microorganisms most frequently involved in this pathology, for that reason it is mandatory to consider the inclusion of drugs active against these pathogens in empiric treatments. It was the most frequently isolated pathogen in women and older patients, probably due to bacteremia with urinary origin, and in small hospitals. *K. pneumoniae* was more prevalent in hospitals with more than 500 beds, probably because the important number of nosocomial infections caused by this pathogen, and its association to ICU admission [12]. This phenomenon is also characteristic of *P. aeruginosa*, which has a high mortality rate (29.1%) related to previous comorbidity [13]. These data suggest that empirical treatment for bacteremia in large hospitals should include drugs against these pathogens.

On the main Gram-positive microorganism, it was observed a decrease in the prevalence of *S. pneumoniae*. Despite of this decrease, *S. pneumoniae* is a pathogen to consider in the empirical treatment because of the invasive pneumococcal disease has a high prevalence in specific collectives as immunosuppressed patients, particularly in patients with HIV infection (331 cases per 100,000 inhabitants/year); in patients with an autologous or allogeneic stem cell transplantation (812 cases per 100,000 inhabitants/year), with a solid organ transplantation (465 per 100,000), and in patients with chronic inflammatory diseases (65 per 100,000), and is associated with high morbidity and mortality [14].

S. pneumoniae were more prevalent in winter, as expected due to the fact that these microorganisms are associated to respiratory pathologies, it has been published that the estimated proportion of pneumococcal pneumonia that is bacteremic is 24.8% [15]. *S. pneumoniae* was more frequently isolated in young patients due to its high incidence in children, in fact this pathogen is the most prevalent in this age-range (30.5%) [16]. These results show that the empirical treatment for young people in winter with bacteremia

derived from pneumonia must be treated with antibiotics against this pathogen.

S. aureus were isolated more frequently in hospitals with less than 500 beds, probably because of the changes in nosocomial infection rates related to this pathogen. Our area rate (18.87 cases per 100,000 inhabitants/year) is in line with the range previously published in occidental countries (16–41 cases per 100,000 inhabitants/year). Other geographical areas have communicated an increase of this microorganism, as has occurred in our study [17].

Globally, the data obtained in this study are in line with a population study performed in Denmark. *E. coli* is also the most prevalent microorganism, followed by *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* and *Candida albicans*. Besides, results are in agreement with the seasonality of *S. pneumoniae*, and the association between men patients and bacteremia due to *S. aureus*, *Enterococcus* spp. and *K. pneumoniae* [18].

Our data revealed many isolates of coagulase-negative staphylococci, but a lot of them are associated with patients' skin microbiome contamination during sample collection. Previous studies, which use the Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection (LCBI) criteria, showed that 85% of isolates are contaminants [19]. Despite this limitation we think that there is a high incidence of contaminated blood-cultures in our environment, and for that reason it is mandatory to start formative programs focused on the control of this phenomenon, as our percentage of isolations is higher than the reported in other geographical areas (37.1%) [20, 21].

In the age of antibiotic resistance, this study reveals unknown data to date about the situation of bloodstream infections in our geographical area. These results are useful for designing antibiotic policies in stewardship programs and remark the importance of knowing this type of information in every geographic area. Countries as Denmark have already started strategies in this line by the development of The Danish Collaborative Bacteremia Network (DACOBAN) research database, which is able to report data from 1.7 million residents (32% of the Danish population) [22].

FUNDING

This article has been funded by a grant (IISP 57739) from "MERCK & CO., INC" to Juan Carlos Rodriguez.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain,

- process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:513–20. doi: 10.1111/1469-0691.12180.
2. Vila J, Gómez MD, Salavert M, Bosch J. Métodos de diagnóstico rápido en microbiología clínica: necesidades clínicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35:41–6. doi:10.1016/j.eimc.2016.11.004.
 3. Merino E, Caro E, Ramos JR, Boix V, Gimeno A, Rodríguez JC, et al. Impact of a stewardship program on bacteraemia in adult inpatients. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:257–63. PMID: 28597623
 4. Blot S. Setting the baseline to fight Gram-negative bacteraemia: the necessity of epidemiological insights. *Infect Dis (Auckl)* 2018;1–3. doi:10.1080/23744235.2018.1492150.
 5. Muñoz I, Vanaclocha H, González F. [The importance of microbiological surveillance networks in monitoring resistant bacteria. Red-MIVA]. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:193–202. PMID: 17893755.
 6. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Castells X, Knobel H, et al. Impacto económico de las bacteriemias nosocomiales. Comparación de tres metodologías de cálculo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:620–5. doi:10.1016/j.eimc.2015.09.007.
 7. Poolman JT, Anderson AS. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: leading bacterial pathogens of healthcare associated infections and bacteremia in older-age populations. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:607–18. doi:10.1080/14760584.2018.1488590.
 8. Storm L, Schnegelsberg A, Mackenhauer J, Andersen LW, Jessen MK, Kirkegaard H. Socioeconomic status and risk of intensive care unit admission with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;62:983–92. doi:10.1111/aas.13114.
 9. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:841–50. doi:10.1007/s10096-013-1819-7.
 10. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:492–500. doi:10.1111/1469-0691.12144.
 11. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1073–88. doi:10.1586/14787210.2015.1063418.
 12. Chetcuti Zammit S, Azzopardi N, Sant J. Mortality risk score for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Eur J Intern Med* 2014;25:571–6. doi:10.1016/j.ejim.2014.04.008.
 13. Callejas-Díaz A, Fernández-Pérez C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Sánchez-Romero I, Vargas Núñez JA. Impacto de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores pronósticos. *Med Clin (Barc)* 2019;152:83–9. doi:10.1016/j.medcli.2018.04.020.
 14. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2018;24:89–100. doi:10.1016/j.tmaid.2018.05.016.
 15. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, et al. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One* 2013;8:e60273. doi:10.1371/journal.pone.0060273.
 16. Gangoiti I, Valle JR, Sota M, Martínez-Indart L, Benito J, Mintegi S. Characteristics of children with microbiologically confirmed invasive bacterial infections in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2018;25:274–80. doi:10.1097/MEJ.0000000000000453.
 17. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Auckl)* 2018;50:175–92. doi:10.1080/23744235.2017.1392039.
 18. Gubbels S, Nielsen J, Voldstedlund M, Kristensen B, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Utilization of blood cultures in Danish hospitals: a population-based descriptive analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:344.e13–344.e21. doi:10.1016/j.cmi.2014.11.018.
 19. Karakullukçu A, Kuşkuç MA, Ergin S, Aygün G, Midilli K, Küçükbaşmaci Ö. Determination of clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;87:291–4. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.12.006.
 20. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Bla-bac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2015;43:1222–37. doi:10.1016/j.ajic.2015.06.030.
 21. Laupland KB, Niven DJ, Pasquill K, Parfitt EC, Steele L. Culturing rate and the surveillance of bloodstream infections: a population-based assessment. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:910.e1–910.e4. doi:10.1016/j.cmi.2017.12.021.
 22. Gradel K, Arpi M, Knudsen J, Schønheyder H, Ostergaard C, Sogaard M. The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. *Clin Epidemiol* 2014;6:301. doi:10.2147/CLEP.S66998.

Belén Rodríguez de Castro
Cristina Martínez-Múgica
Barbosa
Rubén Pampín Sánchez
Beatriz Fernández González
Francisco Javier Barbazán
Vázquez
Carlos Aparicio Carreño

Dosificación de cefazolina prequirúrgica en pacientes obesos y no obesos. ¿Importa el peso?

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cabueñes. Gijón (Asturias). España.

Article history

Received: 1 March 2020; Revision Requested: 23 March 2020; Revision Received: 28 March 2020; Accepted: 9 April 2020; Published: 15 April 2020

RESUMEN

Objetivo. Actualmente no existe evidencia clara que guíe la dosificación de cefazolina en pacientes obesos en profilaxis quirúrgica. El objetivo fue evaluar la efectividad de este antibiótico con una dosis estándar de 2 g en la prevención de infección de herida quirúrgica (IHQ) en pacientes obesos en comparación con no obesos.

Material y métodos. Revisión retrospectiva de varones ≥ 100 kg con cefazolina profiláctica entre 1 enero y 30 junio de 2019 en un hospital universitario en el servicio de traumatología. Los pacientes fueron estratificados en 2 grupos: obesos (≥ 100 kg e índice masa corporal (IMC) > 30 kg/m²) y no obesos. Fueron excluidos aquellos que carecían de seguimiento en los 90 días posteriores a la intervención quirúrgica (IQ), aquellos con infección activa en el momento de la IQ o tratados con inmunosupresores. Se recogieron datos demográficos, altura, peso real, tabaquismo, diabetes, uso concomitante de inmunosupresores, datos de la IQ y presencia de infección hasta el día 90.

Resultados. 57 pacientes fueron sometidos a IQ traumática con cefazolina profiláctica, 26 no obesos y 23 obesos. Ambos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a peso, IMC y uso de cefazolina post-IQ. No se observaron diferencias significativas en el resto de variables. Dos (8,7%) obesos y dos (7,7%) pacientes no obesos desarrollaron IHQ, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente no significativa, tras 63 días post-IQ de media.

Conclusión. Este estudio demuestra que no existe diferencia significativa en IHQ con la dosis profiláctica de 2 g de cefazolina entre obesos y no obesos.

Palabras clave: cefazolina, profilaxis, infección de herida quirúrgica

Correspondencia:
Belén Rodríguez de Castro
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cabueñes. Los Prados, 395, 33394 Gijón (Asturias). España.
Tfno.: 628682610
E-mail: b.rocas23@gmail.com

Dosage of presurgical cefazolin in obese and non-obese patients. Does weight matter?

ABSTRACT

Objective. Evaluation of the effectiveness of a standard dose of cefazolin 2 grams for surgical site infection (SSI) prevention in obese patients compared to non-obese patients. There is no still controversy surrounding which is the best dosage of this antibiotic in obese patients for surgical prophylaxis.

Material and methods. Retrospective review of men who received prophylactic cefazolin between January 1st, 2019 and June 30th, 2019 in a traumatology department of a university hospital. Patients were stratified into 2 groups: obese (≥ 100 kg and body mass index (BMI) > 30 kg / m²) and non-obese. Patients without a 90 days follow-up after surgery and/or with an active infection at the time of surgery and/or treated with immunosuppressants were excluded. Demographic data, height, real weight, smoking, diabetes, concomitant use of immunosuppressants, surgery data and presence of infection until day 90 were collected.

Results. A total of 57 patients underwent traumatic surgery with prophylactic cefazolin, 26 non-obese and 23 obese, were studied. Both groups presented statistically significant differences in weight, BMI and post-surgery use of cefazolin. No significant differences were observed in the other variables. Two obese (8.7%) and two non-obese (7.7%) patients developed SSIs after 63 days post-surgery on average, following the difference between the groups being statistically non-significant.

Conclusion. This study shows that there is no significant difference in SSI with a standard prophylactic dose of two grams of cefazolin between obese and non-obese patients.

Keywords: cefazolin, prophylaxis, surgical site infection.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica declarada el mayor problema de salud crónica mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Si las tendencias continúan el 60% de la población podría tener sobrepeso u obesidad para 2030, con consecuencias en mortalidad, discapacidad y calidad de vida, riesgo de desarrollar comorbilidades y mayor susceptibilidad a adquirir infecciones comunitarias y nosocomiales [2].

Los cambios fisiopatológicos observados en pacientes obesos producen alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que condicionan la correcta administración de determinados antibióticos, si se emplea la dosificación habitual. En ellos, el volumen de distribución y el aclaramiento se encuentran aumentados. Por ello, para establecer la dosis del fármaco se necesita conocer el peso de dosificación adecuado para el mismo (peso total, peso ideal o peso ajustado) en función de su hidro/lipofilia, la gravedad de la infección y el microorganismo causante [3].

En este contexto, la población obesa sometida a cirugía presenta mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, incluyendo las infecciones de herida quirúrgica (IHQ), además de hospitalización prolongada, reingresos más frecuentes y mayor consumo de recursos sanitarios. Sin embargo, la administración de un antibiótico adecuado para cubrir los microorganismos más habituales, en la dosis apropiada antes de la cirugía reduce significativamente este riesgo [4, 5].

La IHQ es una infección relacionada con la cirugía que se presenta en los 30 días posteriores del procedimiento o dentro de los 90 días con colocación de implante. El objetivo de la profilaxis antimicrobiana es prevenir la IHQ al reducir la carga de microorganismos en el sitio quirúrgico [6].

Las cefalosporinas son fármacos hidrofílicos, con un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, características que limitan su penetración en tejido adiposo [7].

Cefazolina es el agente antimicrobiano más ampliamente empleado para la profilaxis antimicrobiana por su semivida adecuada, su amplio espectro de actividad, buena penetración tisular, excelente perfil de seguridad y bajo coste [6].

En 2013, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (ASHP), Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), publicaron una guía colectiva [8] para profilaxis quirúrgica, sugiriendo la necesidad de una mayor dosis de cefazolina (3 g por vía intravenosa) en pacientes obesos ≥ 120 kg, con una recomendación similar en el Manual de Medicamentos de Australia (AMH) [4].

Actualmente no existe evidencia clara que guíe la dosificación de cefazolina en pacientes obesos. No obstante, datos farmacocinéticos sugieren que 2 g profilácticos de cefazolina pueden producir concentraciones subterapéuticas en esta población [5].

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad de la profilaxis quirúrgica con una dosis estándar de 2 g de

cefazolina en la prevención de IHQ en pacientes obesos (≥ 100 kg) en comparación con no obesos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes varones (mayores de 18 años), hospitalizados en el Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), entre el 1 de enero al 30 de junio de 2019, sometidos a una intervención quirúrgica (IQ) traumatológica, en la que se prescribiera cefazolina profiláctica. Fueron excluidos aquellos pacientes sin seguimiento en los 90 días posteriores a la cirugía, aquellos con infección activa en el momento de la intervención quirúrgica o tratados con inmunosupresores.

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva y anonimizados de acuerdo a la ley de Protección de Datos de carácter personal, con la conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica del centro (proyecto 63/19).

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos, obtenidos del registro electrónico del hospital. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, peso real, altura, IMC, tabaquismo, diabetes, uso concomitante de inmunosupresores, fecha de IQ, sistema de clasificación American Society of Anesthesiologists (ASA), tipo de IQ, duración de la cirugía, administración postoperatoria de cefazolina, grado de contaminación de la herida quirúrgica (en base a las categorías establecidas por el Centro para el Control y la prevención de Enfermedades (CDC): limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia/infectada), y presencia de infección con documentación microbiológica hasta el día 90. Los pacientes fueron estratificados en obesos (peso ≥ 100 kg e IMC > 30 kg/m²) y no obesos. La duración de la cirugía se calculó como el tiempo entre la incisión cutánea y el cierre de la piel y la prevalencia de infección como aquella con documentación microbiológica en los 90 días posteriores a la IQ. Además, se analizó la incidencia de IHQ en base a la clase de obesidad que establece la OMS [9]: Clase 1 (IMC 30.0-34.9 kg/m²), Clase 2 (IMC 35.0-39.9 kg/m²) y Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m²).

Todos los pacientes recibieron dosis única de cefazolina profiláctica de 2 g, vía intravenosa, dentro de la hora previa a la intervención, pudiendo mantenerse hasta un máximo de 24 horas después del procedimiento quirúrgico, según criterio del prescriptor.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS. Los datos y resultados se expresan como medianas (IQR) o medias (SD) para variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Se empleó la t de Student para comparar variables continuas y chi-cuadrado para variables categóricas. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 57 pacientes fueron sometidos a IQ traumatológica con cefazolina profiláctica; 26

Tabla 1		Datos de pacientes varones		
		No Obesos (n=26)	Obesos (n=23)	p
Edad	Mediana	62,5	62	0,02926
	Q1	47,5	54	
	Q3	72,75	67	
Peso	Mediana	73	106	< 0,00001
	Q1	61,25	101,75	
	Q3	84	114,5	
IMC	Mediana	25,49	35,12	< 0,00001
	Q1	23,39	32,77	
	Q3	29,24	38,41	
Fumadores	N	3	5	0,4481
	%	11,54%	21,74%	
Diabetes	N	3	5	0,4481
	%	11,54%	21,74%	
ASA				0,4459
1	N	9	4	
	%	34,62%	17,39%	
2	N	9	11	
	%	34,62%	47,83%	
3	N	6	8	
	%	23,08%	34,78%	
4	N	2	0	
	%	7,69%	0,00%	
Ingreso post-IQ	Mediana	3,00	6,00	
	Q1	2,00	2,50	
	Q3	9,00	6,00	
Antibiótico Post-IQ	N	10	20	0,001
	%	38,46%	86,96%	
Duración IQ	Mediana	61,50	127,50	0,09296
	Q1	45,00	60,25	
	Q3	117,25	175,00	
Infección		2	2	0,8981

ASA: American Society of Anesthesiologists

pacientes no obesos y 23 obesos cumplieron con los criterios de inclusión. Ambos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a peso corporal medio (106 kg vs 73 kg, $p < 0,00001$), IMC (35,12 kg/m² vs 25,49 kg/m², $p < 0,00001$) y uso de cefazolina post-IQ (en 20 pacientes obesos y 10 no obesos ($p = 0,001$)). No se observaron diferencias significativas en las variables: edad, tabaquismo, diabetes, tiempo de ingreso y duración de la IQ (tabla 1).

La cirugía ortopédica representó el 65,2% en obesos y el 42,3% en no obesos, siendo la cirugía traumatológica sin implante de dispositivos el 34,8% y el 57,7% respectivamente. Los tipos de procedimientos quirúrgicos fueron similares en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas entre ellos, presentando todos ellos el mismo riesgo de IHQ (categoría "contaminada" de las CDC)". Las intervenciones ortopédicas en ambos grupos fueron de mayor duración que las traumatológicas.

Dos (8,7%) obesos (clase I y clase II según la OMS) y 2 (7,7%) pacientes no obesos desarrollaron IHQ, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se observó relación entre el peso o el IMC y las IHQ. Los pacientes que desarrollaron un IHQ tuvieron una ASA alto (uno 4, dos 3 y uno 2), mayor duración de la cirugía (media de 3h30) y mayor hospitalización (media: 30,3 día) en comparación a pacientes que no desarrollaron un IHQ.

El tiempo medio hasta los cultivos positivos fue de 63 días post-IQ, con aislamiento de: *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

DISCUSIÓN

El objetivo final de la profilaxis antibiótica es la prevención de la IHQ. Los resultados de este estudio retrospectivo no muestran diferencias significativas en la incidencia de IHQ con la dosis estándar de 2 g de cefazolina, entre pacientes obesos y no obesos. Estudios previos publicados y guías de distintas sociedades científicas cuestionan la necesidad de ajustar la dosificación de antibioterapia al peso del paciente en el contexto de profilaxis preoperatoria, recomendando la dosis de 3 g en población obesa [10].

Al igual que en el estudio de William J. et al, también hemos considerado las comorbilidades y antecedentes de los pacientes (diabetes mellitus, tratamiento con inmunosupresores y tabaquismo), con el fin de conocer si estos factores pueden también condicionar la incidencia de infección postoperatoria [11].

Nuestros resultados muestran concordancia con lo publicado previamente en estos estudios. Existe una revisión sistemática que incluye cuatro estudios en los que se analizó la efectividad de cefazolina como antibiótico profiláctico en población obesa [12]. En los estudios de casos y controles realizados en población obesa, se evaluaron las diferencias que existían en la incidencia de IHQ al recibir tratamiento profiláctico con 2 g y 3 g de cefazolina, obteniendo resultados similares [13, 14]. Otro estudio en el que se trató con 2 g de cefazolina a pacientes no obesos (n=96) y obesos (n=99), no evidenció diferencias significativas en cuanto a IHQ entre ambos grupos [15]. Un estudio aleatorizado mostró la ausencia de diferencias en la incidencia de IHQ con el incremento de dosis de cefazolina a 4 g respecto a la dosis estándar de 2 g en pacientes obesas. Sin embargo, la población de este trabajo difiere de la del presente estudio, al incluir población femenina en cirugía ginecológica [16].

En una población similar de mujeres obesas sometidas a cesárea, Kram et al. [17] analizaron la concentración tisular de cefazolina tras una dosis de 2 g en pacientes con peso inferior a 120 kg, o de 3 g en aquellas de 120 kg o más. Aunque sólo el 8% de la población presentaba niveles plasmáticos infraterapéuticos (8 mg/ml), el 90% presentó concentraciones tisulares de cefazolina inferiores a 8 mg/g.

Resulta interesante que a pesar de no existir diferencias en

cuanto a IHQ entre ambos grupos, se ha prolongado el tratamiento post-IQ en la población obesa. Esto quizás responda a la percepción subjetiva del prescriptor de una cierta infradosificación en estos pacientes con IMC elevados.

La principal limitación de nuestro estudio es el escaso número de pacientes, y su carácter retrospectivo. Además, habría sido deseable monitorizar la concentración plasmática de cefazolina alcanzada en ambos grupos, para demostrar que la dosis estándar de 2 g realmente es suficiente para evitar infección de la herida quirúrgica. Serían necesarios estudios aleatorizados controlados, que incluyan monitorización farmacocinética, para establecer la necesidad de una dosis superior de cefazolina en pacientes obesos.

Aunque los resultados de este estudio indican que en pacientes obesos es suficiente la dosis profiláctica de cefazolina de 2 g previo a la cirugía, cabe destacar que el peso medio de este grupo (106 kg) es significativamente inferior al de los estudios que consideran insuficiente la dosis estándar de 2 g (tanto la guía colectiva del SIS y SHEA [7] como la de AMH [8]) establecen el umbral a partir del cual habría que aumentar la dosis en 120 kg). Por ello, es necesario precaución a la hora de interpretar los resultados, y considerar que 2 g podrían ser insuficientes en pacientes con pesos superiores, siendo necesario en esos casos incrementar la dosis.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ*. 2015;93(7):446-56. DOI: 10.2471/BLT.14.150565
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402-24. DOI: 10.1159/000442721
3. Muñoz Burgos M, Herrera Hidalgo L, Martín Sastre S, Gil Navarro MV. Dosificación de antibióticos en pacientes obesos. *GUIA PRIOAM*. 2019. Disponible en: <http://www.guiaprioam.com>
4. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg*. 2019;29(1):159-65. DOI: 10.1007/s11695-018-3497-0
5. Unger NR, Stein BJ. Effectiveness of Pre-operative Cefazolin in Obese Patients. *Surg Infect*. 2014;15(4):412-6. DOI: 10.1089/sur.2012.167
6. Anderson DJ, Sexton DJ. Uptodate antimicrobial prophylaxis for

prevention of surgical site infection in adults. UptoDate; 2019 [Accessed 11/30/2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

7. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacother*. 2017; 37:1415-31. DOI: 10.1002/phar.2023]
8. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*. 2013;14:73-156
9. Perreault MD. Uptodate obesity in adults: prevalence, screening and evaluation. UptoDate; 2019 [Accessed 15/11/2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
10. Rondon AJ, Kheir MM, Tan TL, Shohat N, Greenky MR, Parvizi J. Cefazolin Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: Obese Patients Are Frequently Underdosed and at Increased Risk of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3551-54. DOI: 10.1016/j.arth.2018.06.037
11. Peppard WJ, Eberle DG, Kugler NW, Mabrey DM, Weigelt JA. Association between Pre-Operative Cefazolin Dose and Surgical Site Infection in Obese Patients. *Surg Infect*. 2017;18(4): 485-90. DOI: 10.1089/sur.2016.182
12. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Zaidi STR. Peri-operative Medication Dosing in Adult Obese Elective Surgical Patients: A Systematic Review of Clinical Studies. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(8):673-93. DOI: 10.1007/s40261-018-0662-0
13. Ahmadzia HK, Patel EM, Joshi D, Liao C, Witter F, Heine RP, et al. Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 126:708-15. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001064
14. Peppard WJ, Eberle DG, Kugler NW, Mabrey DM, Weigelt JA. Association between pre-operative cefazolin dose and surgical site infection in obese patients. *Surg Infect*. 2016; 18:485-90. DOI: doi: 10.1089/sur.2016.182
15. Unger NR, Stein BJ. Effectiveness of pre-operative cefazolin in obese patients. *Surg Infect*. 2014; 15:412-6. DOI: 10.1089/sur.2012.167
16. Stitely M, Sweet M, Slain D, Alons L, Holls W, Hochberg C, et al. Plasma and tissue cefazolin concentrations in obese patients undergoing cesarean delivery and receiving differing pre-operative doses of drug. *Surg Infect*. 2013; 14:455-9. DOI: 10.1089/sur.2012.040
17. Kram JJF, Greer DM, Cabrera O, Burlage R, Forgie MM, Siddiqui DS. Does current cefazolin dosing achieve adequate tissue and blood concentrations in obese women undergoing cesarean section? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210:334-41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.022

Irene Sánchez-Miranda
Román^{1,2}
Laura Suárez-Hormiga¹
María-Araceli Hernández-
Betancor³
José-Luis Pérez-Arellano^{1,4}

¿Afectación hepática en la listeriosis? Considere una coinfección por virus E de la hepatitis

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

⁴Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de las Palmas de Gran Canaria

Article history

Received: 18 November 2019; Accepted: 12 February 2020; Published: 3 April 2020

Sr. Editor: Comunicamos un caso de un varón de 77 años diabético e hipertenso bien controlado con su medicación habitual. Como antecedente epidemiológico destacable, empleaba como abono estiércol procedente de una vaquería, que manipulaba sin guantes ni otras medidas de protección. En junio de 2018 acudió a Urgencias por presentar lesiones eritemato-descamativas pruriginosas interpretadas como eccema de contacto, prescribiendo tratamiento corticoideo oral y tópico. Un mes después volvió a Urgencias por dolor abdominal cólico en hipocondrio derecho de tres días de evolución e intensidad creciente asociado a fiebre de hasta 39°C e ictericia. Analíticamente, destacaba leucocitosis leve ($11.3 \times 10^3/\mu\text{L}$), alteración de la coagulación (INR 1.68), y del perfil hepático (bilirrubina total de 5.77 mg/dL [directa: 3.56, indirecta: 2.21], GPT 2756 UI/L, GOT 1495 UI/L, GGT 179 UI/L). El paciente fue ingresado y en 17 horas se aisló en hemocultivos *Listeria monocytogenes* iniciándose tratamiento con ampicilina 4 g por vía intravenosa cada 6 horas y gentamicina 6 mg/kg diarios, desapareciendo la fiebre y la bacteriemia, manteniéndose el tratamiento inicial una semana y desescalando a ciprofloxacino oral 500 mg/12 horas durante 10 días. Se realizaron hemocultivos de control que fueron negativos y analíticas de control seriadas (tabla 1). La importante afectación hepática planteó la posibilidad de una coinfección, solicitándose una batería analítica de los principales virus hepatotropos, observándose únicamente IgG e IgM positivas frente a VHE (Virclia, Vircell), con índices de 8.25 y 5.44 respectivamente, que se confirmó posteriormente en el Centro Nacional de Microbiología mediante inmunoblot y detección de RNA viral (RT-PCR), con un genotipo 3f (técnica de amplificación y secuenciación de la región ORF 2). La ecografía abdominal no mostraba alteraciones significativas. Se añadió

tratamiento con ribavirina 400 mg cada 12 horas mejorando el cuadro clínico, suspendiendo este antivirico a las siete semanas. El paciente se encuentra en la actualidad asintomático y con datos bioquímicos hepáticos normales.

La listeriosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por *L. monocytogenes*, un bacilo grampositivo, facultativo e intracelular [1]. Existen 13 serotipos, siendo los principales responsables de enfermedad en humanos el 1/2 en los casos esporádicos y el 4b en los brotes de listeriosis [1]. Es una enfermedad de distribución mundial, cuya incidencia en Europa y específicamente en España ha aumentado de forma progresiva [2, 3]. Su distribución en la naturaleza es amplia y guarda relación con las heces de mamíferos. La forma habitual de transmisión al ser humano es digestiva, por consumo de alimentos (p. ej. carne, verduras, lácteos) contaminados [1]. La capacidad de supervivencia de *L. monocytogenes* en alimentos con un amplio rango de pH, concentración de sal o bajas temperaturas facilita la posibilidad de transmisión. En personas inmunocompetentes, la infección suele pasar desapercibida o manifestarse como una gastroenteritis aguda invasiva. Sin embargo, en hospedadores especiales (mujeres embarazadas, mayores de 60 años y/o con deterioro de la inmunidad celular por alteraciones subyacentes o tratamientos inmunosupresores) el cuadro presenta una mayor gravedad cursando con dos tipos de manifestaciones polares: bacteriemia o infección del sistema nervioso central.

En la práctica clínica, se emplea de forma más o menos explícita el principio de Occam, intentando atribuir a un único proceso causal todas las manifestaciones clínicas y biológicas que presenta el paciente. Sin embargo, en el anciano o inmunodeprimido, no es infrecuente la presencia de varias entidades concomitantes. En el caso comunicado, el cuadro clínico corresponde a dos infecciones bien documentadas: *L. monocytogenes* y virus E de la hepatitis [1]. Las infecciones por ambos microorganismos presentan varias características comunes: *i*) son zoonosis (VHE genotipo 3 y 4) *ii*) se transmiten por vía oral, en relación con la ingesta de agua o alimentos contaminados *iii*) tienen un periodo de incubación largo y *iv*) revisten mayor

Correspondencia:
José Luis Pérez Arellano.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
35080 Las Palmas de Gran Canaria.
Tfno.: 928441251
Fax 928451413
E-mail: jlperez@demq.ulpgc.es

Tabla 1

Evolución de los datos analíticos

	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7	Día 10	Día 30	Día 104
Hemoglobina (g/dL)	14,9	14,3	14,6	13,5	14,3	12,4	14,3
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	11,3	7,3	5,6	6,5	8,2	7,80	5,8
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	165	184	184	233	304	197	130
INR	1,68		1,29		1,18		
Ratio TTPA	1,1		1,07		0,97		
VSG (mm)				15	30	14	14
PCR (mg/dL)	4,27	12,82	12,2		1,59	0,41	0,26
Bilirrubina T (mg/dL)	5,77	5,02	6,68	5,04	4,14	1,73	0,59
Bilirrubina D (mg/dL)	3,56	2,96	3,86	2,66	1,94	0,58	
Bilirrubina I (mg/dL)	2,21	2,06	2,82	2,38	2,2	1,15	
GPT (U/L)	2.756	847	416	246,3	175,6	20,5	10,4
GOT (U/L)	1.495	236,8	130	105,4	96,3	27,1	18,4
GGT (U/L)	179	168,3	194	412,7	544,8	203,2	60,8
PCT (ng/mL)		3,73	2,04		0,23		

INR: International Normalized Ratio; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; GOT: Glutámico oxalacético transaminasa; GPT: Glutámico pirúvico transaminasa; GGG: Gamma glutamil transpeptidasa; PCT: procalcitonina

gravedad en la mujer embarazada y el sujeto inmunodeprimido. Por todo esto, es plausible una coinfección como la indicada. La afectación hepática es excepcional en la listeriosis y habitualmente corresponde a una infección en paciente con hepatopatía previa [4] por lo que un cuadro de hepatitis debe hacer sospechar un proceso concomitante. La identificación precoz de una infección por VHE no sólo tiene un interés académico, sino también puede evitar la cronificación mediante tratamiento adecuado (ribavirina) [5]. Por ello, sugerimos que en un paciente con listeriosis y alteración hepática notable debe investigarse la posibilidad de una coinfección por virus E de la hepatitis.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernandez-Milian A, Payaras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int*. 2014; 2014:358051. doi: 10.1155/2014/358051.
- Parrilla Valero F, Vaqué Rafart J. Estudio de la incidencia de listeriosis en España. *Gac Sanit*. 2014; 28: 74-6. doi: 10.1016/j.gaceta.2013.03.004
- Herrador Z, Gherasim A, López-Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Euro Surveill*. 2019; 24; 1800271. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800271.
- Pagliano P, Boccia G, De Caro F, Esposito S. Bacterial meningitis complicating the course of liver cirrhosis. *Infection*. 2017;45:795-800. doi: 10.1007/s15010-017-1039-7.
- Documento de consenso de GEHEP perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el diagnóstico, manejo y prevención de la infección por el virus de la hepatitis E. [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gehep-seimc-dc-2018-Hepatitis E](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gehep-seimc-dc-2018-Hepatitis_E). 2018 [consultada 8.1.2019].

Ana Betrán¹
M^aJosé Lavilla¹
Rosa Roselló²
Luis Torres¹

Infección tuberculosa de localización infrecuente

¹Servicio de Microbiología, Hospital San Jorge, Huesca

²Servicio de Reumatología, Hospital San Jorge, Huesca

Article history

Received: 19 November 2019; Revision Requested: 18 December 2019; Revision Received: 14 January 2020; Accepted: 21 February 2020; Published: 10 April 2020

Sr. Editor: La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo. En 2017 se declararon en torno a 10 millones de casos nuevos que, junto a los 12 ya existentes, suponen más de 20 millones de casos anuales [1]. Procesos como neoplasias, diabetes, cirrosis, tratamientos inmunosupresores o infecciones como VIH, predisponen al paciente a la diseminación de la infección [2]. Alrededor del 1 % de los enfermos con TB presentan daño óseo y/o articular. A menudo, la tuberculosis osteoarticular (TBOA) es una combinación de osteomielitis y artritis. En el 50% de los casos se afecta la columna vertebral, seguida de las grandes articulaciones como la cadera o la rodilla y en menor medida, el tobillo o la muñeca.

Presentamos el caso de un paciente de 76 años que acude al Servicio de Urgencias por inflamación y dolor articular de codo izquierdo de unos 15 días de evolución. Como antecedentes, el paciente presentaba enfermedad de Crohn ileal desde hacía tres años en tratamiento con metotrexato semanal. En el examen físico el paciente estaba febril y presentaba signos de artritis con tumefacción, calor e intenso dolor a la flexoextensión en codo izquierdo. La radiografía de tórax no presentaba alteraciones de interés y en el estudio radiológico del codo no se apreciaron signos de afectación ósea. La resonancia magnética del codo mostraba abundante derrame articular con signos de osteomielitis y probable absceso a nivel del cóndilo humeral, hallazgos compatibles con la sospecha clínica de artritis séptica.

Se realizó artrocentesis del codo obteniéndose líquido inflamatorio y se inició tratamiento con vancomicina y cefuroxima. El líquido articular se envió al Servicio de Microbiología donde se procesó para cultivo bacteriano y estudio de micobacterias. En la tinción de Gram no se observaron microorga-

nismos y en la tinción de Ziehl Neelsen se observaron bacilos ácido alcohol resistentes.

Ante la mala evolución clínica, se cambió el esquema antibiótico inicial por ceftriaxona y linezolid y se realizó limpieza y sinovectomía quirúrgica de la articulación.

A los trece días de incubación, se detectó crecimiento en cultivo líquido para micobacterias (BD BACTECTM MGIT TM 960), realizándose detección molecular de *Mycobacterium tuberculosis complex* mediante Xpert® MTB/RIF (Cepheid®) no detectándose mutaciones en *rpo-beta* que condicionaran resistencia genotípica a rifampicina. Se procedió a realizar antibiograma en BD BACTECTM MGIT TM 960 SIRE. No se detectaron resistencias fenotípicas a isoniazida, rifampicina, estreptomycin, pirazinamida y etambutol, por lo que se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y el paciente evolucionó favorablemente, disminuyendo el dolor y la rigidez articular.

Describimos un caso raro de artritis tuberculosa en paciente español sin antecedentes documentados de tuberculosis. La TBOA es la tercera localización más común de tuberculosis extrapulmonar [3] y representa el 2,2-4,7% de todos los casos de TB en Europa y EEUU [4]. Generalmente, las formas extrapulmonares son secundarias a una TB pulmonar diseminada por vía hematológica o linfática; sin embargo, está descrito que hasta 50% de los casos no presentaría foco pulmonar previo [5]. En el caso presentado, queda en discusión el origen de la artritis tuberculosa. El paciente negó síntomas, diagnóstico o tratamientos previos de tuberculosis pulmonar; tampoco refirió infecciones previas ni soluciones de continuidad en la piel.

La presentación de la TBOA es usualmente insidiosa, con dolor, inflamación e impotencia funcional. Los signos sistémicos estuvieron ausentes en este paciente, como en otros casos descritos en la literatura [6].

Los cambios radiográficos se describen como inespecíficos y no concluyentes [6]; actualmente tomografía axial compute-

Correspondencia:
Ana Betrán
Servicio de Microbiología, Hospital San Jorge, Huesca
E-mail: abetrane@salud.aragon.es

rizada y la resonancia magnética son pilares en el diagnóstico de TBOA [6], como en el caso presentado.

Se necesita un alto nivel de sospecha clínica para situar a esta forma de TB en el diagnóstico diferencial de una monoartritis. El diagnóstico diferencial incluye otras infecciones subagudas o crónicas causadas por *Brucella* spp., *Candida* spp. [7] o tumores tisulares. En nuestro caso, los cultivos del líquido articular para bacterias aerobias, anaerobias y hongos fueron negativos.

En el estudio histopatológico pueden encontrarse granulomas asociados a necrosis caseosa que respaldarían el diagnóstico [8]. En este caso no se evidenció presencia de granulomas ni de necrosis caseosa en el estudio anatomopatológico.

Se reconocen factores de riesgo para el desarrollo de TB como tratamientos inmunosupresores prolongados [9]. El paciente se encontraba bajo tratamiento con metotrexato previo a la aparición del cuadro clínico, constituyendo este el principal factor de riesgo para el desarrollo de TB. En la historia clínica no constaba realización de PPD o quantiferón anteriores al inicio del tratamiento.

Dado que la demora en el diagnóstico como en el tratamiento adecuado se asocian con una alta morbilidad y riesgo de complicaciones graves, la TB debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la patología osteoarticular en zonas no endémicas. También debemos destacar la importancia de buscar TB latentes durante tratamientos inmunosupresores, a efectos de realizar quimioprofilaxis y evitar reactivaciones.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. [accessed 15 octubre 2019] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
2. Gardam M, Lim S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin N Am*. 2005;19:819-830. DOI:10.1016/j.idc.2005.07.008
3. Chen S, Zhao L, Dong W, Gu Y, Li Y, Dong L, et al. The clinical features and bacteriological characterizations of bone and joint tuberculosis in China. *Sci Rep*. 2015;5:11084. DOI: 10.1038/srep11084
4. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J*. 2013;22 Suppl. 4:S556-66. DOI:10.1007/s00586-012-2331-y
5. Lidder S, Lang K, Haroon M, Shahidi M, El-Guindi M. Tuberculosis of the knee. *Orthop Rev (Pavia)*. 2009; 1(2):e24. DOI:10.4081/or.2009.e24
6. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:288-98. DOI:10.2106/00004623-199602000-00019
7. 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*. 2012;55:1338-1351. DOI:10.1093/cid/cis660
8. Castaño MJ, Calabuig E, Comas I, Gil-Brusola A. Tuberculosis of the elbow: A rare form of presentation of extrapulmonary tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(8):550-551. DOI:10.1016/j.eimc.2018.08.002
9. Arenas MM, Hidalgo C, Jimenez J. La infección tuberculosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: situación en España. *Reumatol Clin*. 2012; 9 (6): 369- 372. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.06.011

Lina Martín Hita
Isabel Casanovas Moreno-Torre
Jaime Borrego Jiménez
Carla Foronda García-Hidalgo
Vicente Guillot Suay
Jose María Navarro Mari

Listeria monocytogenes, a rare cause of endophthalmitis

Department of Microbiology. Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada.

Article history

Received: 29 November 2019; Revision Requested: 3 March 2020; Revision Received: 29 March 2020; Accepted: 3 April 2020; Published: 13 May 2020

Sir,

Listeria monocytogenes is a ubiquitous Gram-positive rod that is found in food and is responsible for gastrointestinal infections due to the consumption of unpasteurized dairy products or contaminated meat and vegetables. Rarely, it produces invasive disease that primarily affects immunosuppressed patients, chronic diseases, intravenous drug use, malignancies, the elderly and pregnant women; mainly causing bacteremia and meningitis [1-3]. *L. monocytogenes* is a rare and serious cause of endophthalmitis, which can lead to vision loss [3]. The first case reported in the literature of endophthalmitis due to *L. monocytogenes* was in 1967 by Goodner and Okumoto [4], since then have been published 25 cases. Endophthalmitis of endogenous cause, less frequent than the exogenous one, is due to blood-borne seeding from a place far from the eye and is related to the presence of predisposing factors, such as cirrhosis or haemochromatosis [5].

We present a case report of endogenous endophthalmitis due to *L. monocytogenes* in a cirrhotic patient. A 55-year-old patient presented a painful red eye and visual disturbance in the right eye for 1 month. His personal history includes liver cirrhosis due to Hepatitis C virus (HCV) and ethanol, having started 2 weeks before the antiviral treatment for HCV. The temporal relationship between the initiation of antiviral treatment and the clinical uveitis made the physicians suspect a causal relationship (there are cases described), so the treatment was suspended. Several serological tests were requested in the aqueous humor for screening of acute infectious pathology in an immunosuppressed patient. Valganciclovir oral

plus ophthalmological treatment was empirically initiated, without clear improvement. In view of the poor evolution of panuveitis, a vitrectomy was performed and sent for culture and virus study to microbiology.

The sample was cultured on aerobic and anaerobic blood agar (Beckton Dickinson Columbia Agar 5%), chocolate agar and thioglycolate. The study of the virus in the vitreous humor (simple herpes virus, virus varicella zoster and cytomegalovirus) was negative. In Gram stain, Gram-positive bacilli were observed and after 18 hours of incubation, gram-positive bacilli grew in pure culture on both, blood and chocolate agar, catalase positive and oxidase negative. They were identified by mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker Biotyper) as *L. monocytogenes* with a 2,25 score. The minimum inhibitory concentration (MIC) to the different antibiotics was performed by the MIC test method on Mueller Hinton agar with 5% sheep blood and incubated at 37 °C 24 h. The MIC values were interpreted following the EUCAST cutoffs for *Listeria*. *L. monocytogenes* was susceptible to ampicillin (0.5 mg/L), erythromycin (0.25 mg/L) and meropenem (0.19 mg/L) and resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole (0.19 mg/L). Treatment was started intravenously with ampicillin for 3 weeks, associating gentamicin for 2 weeks. At the ophthalmologic level, the treatment was changed to intravitreal ofloxacin (every 6 hours for 10 days). The sample was sent to the National Center of Microbiology for its characterization and the result was *L. monocytogenes* group 4 (IVb). Blood cultures were negative and the origin of the infection could not be established, although it could be ruled out that it was due to an exogenous cause due to the absence of previous treatment or eye surgery.

Most of patients who present endophthalmitis due to *L. monocytogenes* have poor visual acuity results even with adequate antibiotic treatment, especially due to a delay in the diagnosis since it is not a frequent pathology [1]. Because of

Correspondence:
Isabel Casanovas Moreno-Torre
Department of Microbiology. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 18014.
E-mail: isabelcmt@hotmail.com

this, a diagnosis and early treatment of endophthalmitis due to *L. monocytogenes* is crucial, and should be considered in the differential diagnosis of immunosuppressed patients with anterior uveitis and high intraocular pressure [6]. In our case, the diagnosis was delayed one month after presenting the symptoms, which explains the non-recovery of visual acuity, even with the appropriate antibiotic treatment. In endogenous endophthalmitis it is common not to find the source of the infection, despite taking samples for its search, as it happened in our case.

Ampicillin is the treatment of choice, and it was the antibiotic used in this patient [7]. In summary, it is crucial to highlight the importance of taking samples for microbiological culture for the diagnosis of endophthalmitis due to *L. monocytogenes*, since they are the key to the diagnosis and early treatment of this pathology so difficult to diagnose due to its rare but serious presentation.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Weber Adam C, Levison Ashleigh L, Srivastava Sunil K, Lowder Carreen Y. A case of *Listeria monocytogenes* endophthalmitis with recurrent inflammation and novel management. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015; 5:28. doi: 10.1186/s12348-015-0058-8.
2. Gaskell K, Williams G, Grant K, Lightman S. *Listeria monocytogenes*: a rare cause of endophthalmitis, a case report. *IDCases* 2017; 8: 45-46. doi: 10.1016/j.idcr.2017.03.004
3. Betriu C, Fuentemilla S, Méndez R, Picazo J., García-Sánchez J. Endophthalmitis caused by *Listeria monocytogenes*. *J Clin Microbiol*. 2001;39(7):2742-4. doi: 10.1128/JCM.39.7.2742-2744.2001.
4. Goodner EK, Okumoto M. Intraocular listeriosis. *Am J Ophthalmol*. 1967; 64:682-686.
5. Pérez-Carro G., García-Alonso A., Corte-Torres G., Viejo G. Endoftalmitis por *Listeria monocytogenes*: A propósito de un caso. *Arch Soc Canar Oftal*. 2011; 22: 62-65.
6. Bajor A, Luhr A, Brockmann D, Suerbaum S, Framme C, Sedlacek L. *Listeria monocytogenes* endophthalmitis-case report and review of risk factors and treatment outcomes. *BMC Infectious Diseases* 2016, 16: 332. doi: 10.1186/s12879-016-1680-2.
7. Shoughy SS, Tabbara KF. *Listeria monocytogenes* endophthalmitis following keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:301-4. doi: 10.2147/OPHTH.S55710.

David Alonso Menchén
José María Barbero Allende
Javier Balsa Vázquez
Carlos Ignacio Jacob
García-Asenjo
Guiomar Hernández García
Rebeca Font González

Infección de prótesis articular por *Pseudomonas stutzeri*: Reto terapéutico asociado a múltiples graves complicaciones

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Article history

Received: 13 December 2019; Revision Requested: 12 February 2020; Revision Received: 20 February 2020; Accepted: 24 February 2020; Published: 13 April 2020

Señor Editor: Dado el aumento progresivo de artroplastias en los últimos años, conviene recordar que la infección de prótesis articular (IPA), aunque infrecuente (3,3% de incidencia en prótesis de rodilla según el VINCat [1]), supone la complicación más importante y potencialmente devastadora para el paciente que se ha sometido a un implante. Presentamos el caso de una paciente que sufrió esta y otras graves complicaciones secundarias al tratamiento antibiótico, como ejemplo de una patología que puede suponer un reto diagnóstico y terapéutico.

Se trata de una mujer de 78 años, obesa y portadora de prótesis total de rodilla izquierda desde 2016 como antecedentes más relevantes. Posteriormente precisó drenaje de hematoma articular (2016) y recambio en dos tiempos (2017) por infección de prótesis articular por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Todos ellos son conocidos factores de riesgo para el desarrollo de IPA [2]. Ingresa por un nuevo episodio de infección de prótesis articular. En este caso, dado un antecedente de posible alergia a vancomicina y tratarse de una prótesis de revisión (con el consiguiente riesgo de betalactamasas de espectro extendido), se optó por la estrategia de retención del implante con intención curativa (*Debridement, Antibiotics and Implant Retention*) usando imipenem y daptomicina empíricamente, para salvar la artroplastia y mantener su funcionalidad [3].

Se realizó limpieza quirúrgica, aislándose en dos de tres muestras operatorias de tejido sinovial y una de líquido articular *Pseudomonas stutzeri* resistente a quinolonas. Dado que la resistencia a las quinolonas es un factor de riesgo conocido de mala evolución [4], se decidió tratamiento parenteral dirigido con ceftazidima en perfusión continua (como betalactámico

antipseudomónico de menor espectro) y colistina intravenosa (9 MU/día) por su conocida actividad sinérgica en casos de bacterias multirresistentes [5].

Consecuencia del uso de antibioterapia, desarrolló asimismo un cuadro de diarrea severa por *C. difficile* (GDH y toxina A y B positiva por enzimo-inmuno ensayo), por lo que precisó tratamiento con vancomicina oral. Coincidiendo con el episodio de diarrea, se objetivó deterioro progresivo y severo de la función renal (creatinina sérica máxima de 5,5 mg/dl), asumiéndose una etiología prerrenal secundaria a pérdidas digestivas.

Sin embargo, tras aporte de sueroterapia, suspensión de colistina y a pesar de la mejoría del cuadro diarreico, persiste tras 4 semanas con un deterioro importante de la función renal, por lo que se sospechó episodio de necrosis tubular aguda y se inició estudio para descartar asimismo otras causas de fracaso renal. Ante la posibilidad de necrosis tubular inmunológica secundaria al uso de antibioterapia, se contactó con el servicio de Nefrología, y se decidió iniciar empíricamente prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, para intentar evitar la realización de biopsia renal dada la fragilidad de la paciente.

Desafortunadamente, no se objetivó mejoría una semana más tarde, por lo que finalmente se realizó biopsia renal (figura 1) que muestra hallazgos compatibles con la sospecha de nefritis intersticial inmunológica con focos de necrosis tubular aguda. Desde la realización de la biopsia se objetiva en análisis anemia progresiva (hemoglobina 5,5 g/dl) que llegó a producir un cuadro de shock hemorrágico, realizándose TAC abdominal urgente (figura 2) que mostró un gran hematoma perirrenal con punto de sangrado activo. Se realizó arteriografía que demostró un pequeño pseudoaneurisma dependiente de arterias intrarrenales que se consiguió cateterizar y embolizar. Tras el inicio de corticoterapia y la sustitución de ceftazidima por meropenem, se objetivó una mejoría progresiva hasta la normalización de función renal, niveles de hemoglobina y

Correspondencia:
David Alonso Menchén
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid).
E-mail: damenchen90@gmail.com

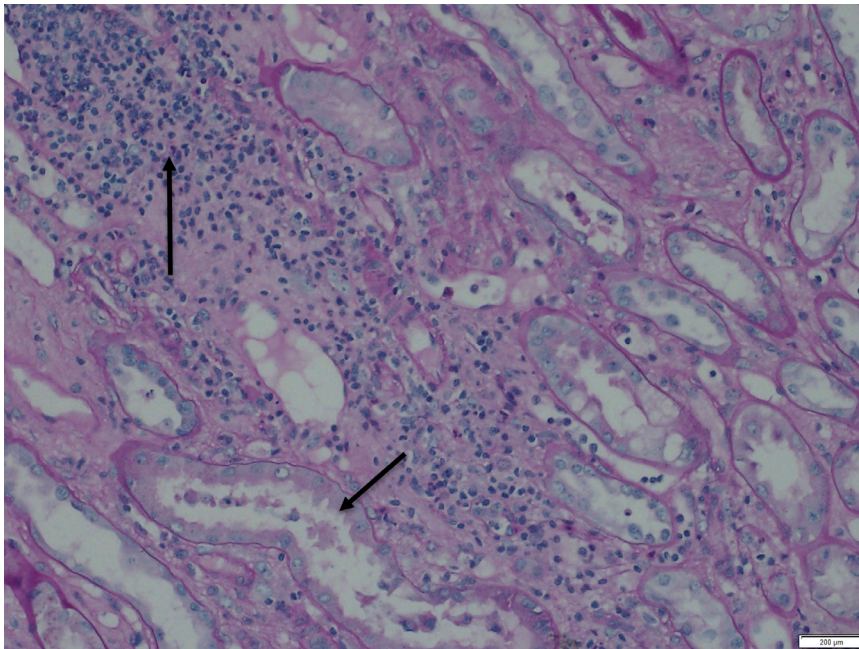


Figura 1 Tinción de hematoxilina/eosina de biopsia renal que muestra infiltrado inflamatorio compatible con nefritis tubulointersticial, y túbulos con detritus en la luz y cambios regenerativos en el epitelio, sugestivos de necrosis tubular aguda.



Figura 2 Extensa colección perirrenal y pararrenal posterior izquierda, heterogénea, hiperdensa (67UH) compatible con hematoma, que asocia un marcado engrosamiento de las fascias pararrenales anterior y posterior y trabeculación de la grasa locorregional.

de reactantes de fase aguda, procediéndose al alta hospitalaria para continuar tratamiento ambulatoriamente.

Pseudomonas spp. supone el 8,8% de los casos de infecciones de prótesis articular en la serie más grande publicada

hasta ahora [6]. Cabe destacar que las quinolonas, por su capacidad de difusión en hueso y en el biofilm, su gran efecto bactericida en la fase estacionaria, su actividad intracelular y su buena biodisponibilidad oral, constituyen el tratamiento

de continuación de elección en el caso de las infecciones por *Pseudomonas* [4]; los casos de resistencia, alergia o intolerancia a quinolonas, como el que nos ocupa, tienen por todas estas razones un peor pronóstico, motivo por el cual se han evaluado distintas combinaciones de antibióticos (principalmente, betalactámico con colistina o fosfomicina) [7].

En cuanto a la insuficiencia renal, es bien conocido el papel nefrotóxico de fármacos como la colistina, y no es una complicación infrecuente de episodios de diarrea por *C. difficile*. Sin embargo en este caso, tras descartarse ambas causas, fue el uso de ceftazidima el responsable del fracaso renal, en forma de un cuadro de nefritis tubular inmunoalérgica severo. Los fármacos suponen hasta el 75% de los casos de nefritis intersticial, siendo los antibióticos, particularmente penicilinas y cefalosporinas, las causas más frecuentes [8]. La interrupción del tratamiento responsable y una pauta de esteroides suele producir una resolución total del cuadro en la mayoría de pacientes [9]. El diagnóstico definitivo de esta entidad viene dado por la biopsia renal, que queda reservada para pacientes en los que es necesario esclarecer la etiología del fracaso renal si no se produce mejoría tras tratamiento adecuado, dado que no es una técnica exenta de complicaciones, como en este caso.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Contreras J, Limon E, Matas L, et al. Epidemiology of surgical site infections after total hip and knee joint replacement during 2007-2009: a report from the VINCat Program. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30 Suppl 3:26-32. DOI: 10.1016/S0213-005X(12)70093-9
2. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1004-14. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30345-1
3. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect* 2019; 78:40-47. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.07.014
4. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. A Large Multi-center Study of Gramnegative Prosthetic Joint Infections: outcome of debridement, antibiotics and implant retention approach. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):0911-9. DOI: 10.1111/1469-0691.12649
5. Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, Tubau F, Pedrero S, Cabo X, Ariza J, Murillo O. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3357-65. DOI: 10.1093/jac/dkv281
6. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732.e1-732.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004
7. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 ;35(3):189-195. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.08.012
8. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77(11):956. DOI: 10.1038/ki.2010.89
9. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67:2527. PMID: 12825841

Jorge Ligeró López
María Concepción Gómez
Criado

Artritis séptica por neumococo en paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid). España.

Article history

Received: 16 January 2020; Revision Requested: 3 March 2020; Revision Received: 3 March 2020; Accepted: 9 March 2020;
Published: 15 April 2020

Sr. Editor: La artritis séptica es una manifestación poco frecuente de la infección por *Streptococcus pneumoniae*, siendo la neumonía y la meningitis las más frecuentes, representando entre un 3-8% del total de artritis infecciosas [1, 2]. Suele cursar con fiebre, tumefacción y limitación funcional de la articulación [3]. Presentamos un caso clínico de una paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y crioglobulinemia mixta de tipo III con artritis séptica neumocócica.

Mujer de 81 años que acude a urgencias por un cuadro de 2 semanas de duración de malestar general y dolor articular intenso en el hombro izquierdo de un día de evolución que le impide movilizar la extremidad superior. Presenta dolor a la palpación, tumefacción y eritema, sin fiebre. Antecedentes personales de artritis en el contexto de EMTC, hepatitis C, fibrilación auricular paroxística en tratamiento con amiodarona y déficit de vitamina B12 en tratamiento con Optovite B12.

En la analítica, presentaba PCR 258 mg/L, leucocitos 13.100 células/ μ L y 81,10% de polimorfonucleares. Se realiza una artrocentesis evacuadora de la articulación acromioclavicular y el líquido sinovial es enviado para análisis bioquímico y microbiológico iniciándose antibioterapia empírica con cefazolina y gentamicina. Al día siguiente, se observa una tumefacción en las rodillas con dolor a la flexión y a la extensión. Se lleva a cabo una nueva artrocentesis tanto de hombro como de rodilla y se le cambia el tratamiento a cloxacilina y ceftriaxona.

El análisis bioquímico del líquido sinovial de la primera artrocentesis mostraba 30.000 leucocitos/ μ L con un 97% de polimorfonucleares. En la tinción de Gram se observaron abundantes células inflamatorias y presencia de cocos grampositivos en cadenas cortas. A las 24 horas crecen tanto en hemocultivos

como en el cultivo del líquido sinovial, unas colonias redondas, alfa-hemolíticas con aspecto umbilicado compatibles con *S. pneumoniae*. La identificación se confirma con la sensibilidad a optoquina y con test de aglutinación (Dryspot™ Pneumo Test, Oxoid). Se determinó la sensibilidad antibiótica según criterios EUCAST, siendo sensible a penicilina, ceftriaxona, cotrimoxazol, levofloxacino, vancomicina, telitromicina, tetraciclinas y linezolid, y resistente a eritromicina y clindamicina.

En función de la identificación microbiana y la sensibilidad, se mantiene únicamente la ceftriaxona intravenosa durante dos semanas. En las muestras de la segunda artrocentesis no hubo crecimiento. La evolución clínica fue satisfactoria con disminución progresiva de la PCR y mejoría del resto de parámetros clínicos, procediéndose al alta de la paciente cambiando a terapia oral con levofloxacino durante 6 semanas.

La artritis séptica neumocócica es una entidad clínica poco habitual, generalmente monoarticular cuya localización más frecuente es la rodilla, seguido de la cadera y del hombro [4], que se presenta principalmente en personas de edad avanzada y/o con factores de riesgo, siendo la artritis reumatoide y el alcoholismo los más importantes [5].

Suele cursar con fiebre y dolor articular, pero los síntomas pueden no manifestarse en inmunodeprimidos y personas de edad avanzada [5] como fue nuestro caso. Además, no siempre es demostrable un foco primario como neumonía [6], de hecho, Ross et al. [4] encontraron que hasta en un 50% de los pacientes no se les objetivaba un foco claro. Nuestra paciente no tenía clínica sugerente de otra focalidad.

Más de un 70% de las artritis sépticas por *S. pneumoniae* son hematógenas, se recomienda tomar siempre hemocultivos y buscar un foco primario [7]. Inocular directamente el líquido sinovial en frascos de hemocultivos aumenta la rentabilidad diagnóstica de la muestra.

Un diagnóstico y tratamiento precoz disminuye la mortalidad y los daños articulares asociados.

Correspondencia:
Jorge Ligeró López
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Severo Ochoa,
Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid.
E-mail: liger999@hotmail.com

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. James Paul, G. Thomas Mark. *Streptococcus pneumoniae* Septic Arthritis in Adults. *Scan J Infect Dis.* 2000; 32:5, 491-494. DOI:10.1080/003655400458758
2. Belkhir L, Rodríguez-Villalobos H, Vandercam B, et al. Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review. *Acta Clin Belg.* 2014;69:40-6. DOI: 10.1179/0001551213Z.00000000015
3. Hidalgo Tenorio C, Sánchez González MD, Araceli Molina Medina A. Colecistitis y artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin(Barc).* 2009;132(7):288-289. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.03.004
4. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 cases. *Clin Infect Dis.* 2003;36:319-27. DOI:10.1086/345954
5. Ispahani P, Weston VC, Turner DP, Donald FE. Septic arthritis due to *Streptococcus pneumoniae* in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1450-1454. DOI:10.1086/313526
6. Whitehead-Clarke TI, Singavarapu R, Gulihar A, Chettiar K. Bilateral, simultaneous pneumococcal septic arthritis of the knees: a normal immune system, an unknown source. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-214980
7. Barahona L, Soriano F, Fernández-Robles R, Granizo JJ, López-Durán JC. Artritis neumocócica bacteriémica en un Hospital Universitario de Madrid (1993-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:22-4. DOI:10.1157/13070405

Tatiana Khaliulina
Ushakova¹
Ana Isabel Perera Lerin¹
Juan Sahagún Pareja¹
Raquel Dolz Aspas²
Marta Puyal Barcelona¹
Alejandra Sancho García¹
Beatriz Jiménez Moraleda¹
Cristina Matovelle Ochoa¹
Soledad Salvo Gonzalo¹

Identificación de *Brucella melitensis* como *Ochrobactrum anthropi* mediante MALDI-TOF MS

¹Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

Article history

Received: 4 February 2020; Accepted: 3 March 2020; Published: 20 April 2020

Sr. Editor: La brucelosis es la zoonosis más extendida en el mundo [1]. La enfermedad es endémica en países de la cuenca mediterránea, oriente medio, Asia central, India, África subsahariana y algunos países de Latinoamérica [1, 2]. En España, los programas de control han contribuido al descenso de la brucelosis, observándose una evolución de las tasas de incidencia de 5,3 casos /100.000 habitantes en 1996 a 0,22 casos/100.000 habitantes en 2011 [3], aunque se registran casos importados favorecidos por el turismo y la migración.

Presentamos un caso de brucelosis importada. Varón de 42 años, de origen magrebí. Residente en España desde hace 20 años, de profesión tractorista. Sin antecedentes clínicos de interés. Acudió a Urgencias del Hospital por fiebre de 39°C de 7 días de evolución. En la exploración física, temperatura 38,5°C, leve elevación de enzimas hepáticas y microproteinuria en las pruebas complementarias. Se obtuvieron hemocultivos y fue dado de alta con antitérmicos. A las 48 horas se observó desarrollo en los hemocultivos de cocobacilos Gram negativos, identificados como *Ochrobactrum anthropi* mediante MALDI-TOF-MS Bruker®. Cinco días más tarde el paciente volvió a Urgencias por cuadro de astenia, fiebre vespertina y sudoración profusa. Comentó haber viajado a Marruecos, a una zona rural, un mes antes del inicio del cuadro y haber tenido contacto con animales (ovejas, cabras, vacas), con ingesta de productos lácteos y cárnicos. En las pruebas complementarias, anemia normocítica (Hb 11,8 g/dL, VCM 81 fl, VSG 55 mm), hipertransaminasemia leve (AST 55 U/L, ALT 63 U/L, GGT 127 U/L, FA 71 U/L), actividad de protrombina de 60%, sedimento urinario patológico con microproteinuria. Radiografía de tórax y ecografía abdominal sin alteraciones. Se solicitaron nuevos hemocultivos y a las 38 horas de incubación se aislaron pe-

queños cocobacilos gramnegativos, ureasa y oxidasa positivos que no crecieron en agar MacConkey. No se identificó mediante MALDI-TOF. Informamos de la persistencia de hemocultivos positivos y de las características del microorganismo al clínico responsable del paciente quien nos confirmó la sospecha de brucelosis. Se realizaron pruebas serológicas objetivándose Rosa de Bengala positivo, aglutinación a título de 1/10240 y Brucella Capt® 1/5120. Solicitamos a la casa comercial responsable del mantenimiento de MALDI-TOF la captura del espectro del microorganismo que se identificó como *Brucella melitensis* y se remitió la cepa al Centro Nacional de Microbiología donde confirmaron el diagnóstico microbiológico. Se inició antibioterapia oral con doxiciclina 100 mg cada 12 horas y rifampicina 600 mg cada 24 horas que se mantuvo 6 semanas. Ante la persistencia de picos febriles ondulantes vespertinos, a partir del día 5 se añadió estreptomicina 1 g intramuscular cada 24 horas durante 7 días. Se realizó TAC toracoabdominal que descartó infección localizada, o absceso asociado, observándose esplenomegalia. Tras desaparecer la fiebre, asintomático, fue dado de alta. Sigue control en consultas externas del Hospital, permaneciendo asintomático con descenso progresivo de los títulos serológicos.

B. melitensis es la especie más frecuente en humanos [3, 4] siendo además la más virulenta. La infección puede adquirirse por consumo de productos de animales infectados (ovejas, y cabras), como leche sin pasteurizar, queso y carne cruda o insuficientemente cocinada pero también por contacto directo con secreciones de animales infectados a través de la piel o de la conjuntiva, por inhalación de polvo o aerosoles contaminados [3, 5]. La transmisión interhumana es inusual, sin embargo, se han descrito casos asociados a transfusión sanguínea, trasplante de médula ósea y transmisión sexual [5]. La brucelosis es la infección bacteriana adquirida en el laboratorio más común, asociada a aerosoles o precauciones de laboratorio inadecuadas. La dosis infecciosa es baja y la tasa de ataque tras la exposición alta, entre el 30% y el 100% [6, 7]. La manipulación de cultivos requiere niveles de bioseguridad tipo 3 por lo que

Correspondencia:
Tatiana Khaliulina Ushakova
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).
Avenida San Juan Bosco, 15, 50009, Zaragoza, España.
Tfno.: +34637790274.
E-mail: umkadesamara@gmail.com;

los profesionales del laboratorio deben estar informados de la sospecha de brucelosis para implementar las medidas de seguridad. *Brucella* y *Ochrobactrum* son géneros de la familia *Brucellaceae*. *Ochrobactrum anthropi* es un bacilo Gram negativo oportunista cuyo hábitat es el suelo y el agua y que se asocia a bacteriemia relacionada con catéter intravascular e infecciones en inmunocomprometidos. Está documentada la identificación errónea de este microorganismo en casos de brucelosis, tanto mediante el sistema MALDI-TOF-MS Vitek® como Bruker® [6, 8]. *B. melitensis* no se encuentra en la biblioteca general Bruker® sino en la de agentes de bioterrorismo (Bruker Security Relevant SR) [9], por lo que la identificación solo es posible si se dispone de ésta.

Aunque la brucelosis es infrecuente en nuestro medio, no debe descartarse la posibilidad de aislamiento, más aún cuando el sector sanitario atiende a una importante población inmigrante. Queremos incidir en la relevancia de una historia clínica detallada, de la comunicación clínico-microbiólogo, del control de las medidas de seguridad en el laboratorio sobre todo ante sospecha de infecciones producidas por patógenos inusuales y recordar la posibilidad de identificación errónea de *B. melitensis* mediante MALDI-TOF-MS.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(2):91-99. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6.
2. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(10): e1865. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001865.
3. Rodríguez E, Ordoñez P, Sánchez LP. Situación de la Brucelosis humana en España. *BES*. 2012; 20(17):177-190.
4. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. *PLoS Med*. 2007; 4(12):e317. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040317.
5. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* - a systematic review. *Trop Med Int Heal*. 2017; 22(5):539-46. DOI: 10.1111/tmi.12856.
6. Poonawala H, Conner TM, Peaper DR. The brief case: Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Clin Microbiol*. 2018; 56(6):e00914-17. DOI: 10.1128/JCM.00914-17.
7. Begum F, McGregor A, Kava S, Tilsed C, Gopal Rao G. A laboratory *Brucella* exposure in a UK hospital: a Swiss cheese model? *J Hosp Infect*. 2019; 103(4):477-478. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.08.010.
8. Vila A, Pagella H, Bello GV, Vicente A. *Brucella suis* bacteremia misidentified as *Ochrobactrum anthropi* by the VITEK 2 system. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10(4):432-36. DOI: 10.3855/jidc.7532.
9. Mesureur J, Arend S, Cellière B, Courault P, Cotte-Pattat PJ, Totty H et al. A MALDI-TOF MS database with broad genus coverage for species-level identification of *Brucella*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(10):e0006874. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006874.

Fe de erratas

En el artículo "Prevalencia en varones de la población general de agentes productores de infecciones no ulcerativas del aparato genital, asistidos en atención especializada" de los autores " Foronda-García-Hidalgo C, Liébana-Martos C, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. publicado en la Revista Española de Quimioterapia 2019;32(6):545–550:

En la página 546, donde dice:

"...que se valoró microbiológicamente en caso de ser un crecimiento monomicrobiano de un patógeno oportunista o en presencia de un patógeno estricto), investigación de parásitos, si procedía por existir eosinofilia, y PCR multiplex..."

debe decir

"...que se valoró microbiológicamente en caso de ser un crecimiento monomicrobiano de un patógeno oportunista o en presencia de un patógeno estricto), investigación de parásitos y PCR multiplex..."