



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 34

Número 2

Abril 2021

Páginas: 72-168



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)

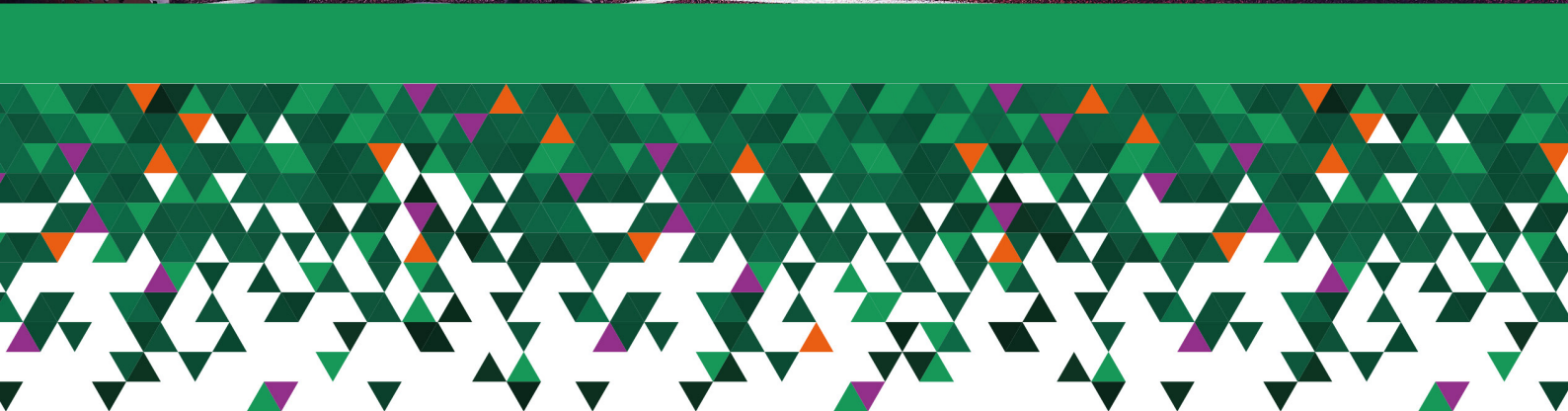
Consejo Editorial

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)

Xydalba®
dalbavancina



**XYDALBA®, EL ÚNICO ANTIBIÓTICO
QUE PERMITE TRATAR TODO EL CURSO
DE LA INFECCIÓN* CON 1 SOLA DOSIS
INTRAVENOSA EN 30 MINUTOS^{1,2}**

Xydalba®

*Indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos. ¹


ANGELINI
PHARMA

BIBLIOGRAFÍA:

1- Ficha técnica Xydalba

2- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Criterios de búsqueda: Principio activo (dalbavancina), cantidad de principios activos (1) y comercializado. Disponible en [último acceso febrero 2021]: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 34
Número 2
Abril 2021

Revisión	Neumonía aguda comunitaria: similitudes y diferencias entre las guías Europeas y Americanas. Revisión narrativa	72
	José Barberán, Rubén Restrepo, Pablo Cardinal-Fernández	
	Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19	81
	Rafael Cantón	
Originales	Correlación entre un alto nivel de complejidad farmacoterapéutica y peor calidad de vida en pacientes con VIH	93
	Enrique Contreras-Macías, Antonio Gutiérrez-Pizarra, María Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo	
	Evolución de la resistencia antimicrobiana y mortalidad en la endocarditis por <i>Staphylococcus aureus</i> durante 15 años en un hospital universitario	100
	Marcos Rodríguez Esteban, Jesús Ode Febles, Sara Isabel Miranda Montero, María Ramos López, Marcos Farraís Villalba, Luis Álvarez Acosta, Alejandro Quijada Fumero, Julio Hernández Afonso, Antonio Cabrera León	
	Variabilidad entre áreas sanitarias en el consumo extrahospitalario de antibióticos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias, España (2005-2018)	107
	Laura Calle-Miguel, Gracia Modroño Riaño, Ana Isabel Iglesias Carbajo, María Agustina Alonso Álvarez, Celia Vicente Martínez, Gonzalo Solís Sánchez	
	Ceftarolina fosamil: experiencia clínica tras 23 meses de uso en un hospital de tercer nivel	115
	Alicia Alonso Álvarez, Lucía Ramos Merino, Laura María Castelo Corral, Ana Padín Trigo, Dolores Sousa Regueiro, Enrique Míguez Rey, Efrén Sánchez Vidal	
	Pacientes con aislamientos de micobacterias no tuberculosas en muestras respiratorias: un estudio epidemiológico de 5 años	120
	Cristina Matesanz López, Cristina Loras Gallego, Juana Cacho Calvo, Israel John Thuissard Vassallo, María Teresa Río Ramírez	
	Carga económica de la infección por <i>Clostridioides difficile</i> en pacientes adultos tratados en hospitales españoles. Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico	126
	Emilio Bouza, Javier Cobo, M ^a Jesús Rodríguez-Hernández, Miguel Salavert, Juan P Horcajada, José Antonio Iribarren, Engels Obi, Virginia Lozano, Stefano Maratia, Maribel Cuesta, Estefany Uria, Enric Limón	
	Uso en vida real de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19	136
	Carolina García-Vidal, Fernanda Meira, Alberto Cózar-Llistó, Gerard Dueñas, Pedro Puerta-Alcalde, Nicole García-Pouton, Mariana Chumbita, Celia Cardozo, Marta Hernández-Meneses, Rodrigo Alonso-Navarro, Verónica Rico, Daiana Agüero, Marta Bodro, Laura Morata, Carlota Jordan, Carlos Lopera, Juan Ambrosioni, Ferran Seguí, Nacho Grafía, Pedro Castro, Felipe García, Josep Mensa, José Antonio Martínez, Gemma Sanjuan, Alex Soriano, And Covid19-Researcher Group	

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 34
Número 2
Abril 2021

Originales breves	Trascendencia del uso de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de <i>Clostridioides difficile</i>	141
	Jerónimo Jaqueti Aroca, Laura M. Molina Esteban, Isabel García-Arata, Jesús García-Martínez, Isabel Cano de Torres, Santiago Prieto Menchero	
	Variables clínicas y farmacológicas de pacientes nonagenarios hospitalizados por COVID-19	145
	Sara Ortonobes Roig, Nuria Soler-Blanco, Isabel Torrente Jiménez, Eva Van Den Eynde Otero, Marc Moreno-Ariño, Mònica Gómez-Valent	
Cartas al Director	Dalbavancina como tratamiento antibiótico supresor. A propósito de 1 caso	151
	José María Barbero Allende, Marta García Sánchez, Ana María Culebras López, Rosa Agudo Alonso	
	Endoftalmitis endógena como primera manifestación clínica de enfermedad neumocócica invasiva	154
	Noemi Güemes-Villahoz, Cinthia Chocrón Benbunan, Ana Rocio Romero Paternina, David Díaz-Valle, Juan Donate-López, María José Núñez-Orantos	
	Canaliculitis por <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	156
	María Nieves Carmona Tello, Michele Hernández Cabrera, Eduardo Jerez Olivera, Margarita Bolaños Rivero	
	Criptococosis en receptores de trasplante renal: presentación de dos casos y revisión de la literatura	158
	María Dolores Rojo-Martin, Inmaculada de Toro Peinado, Juan Diego Ruiz Mesa, Begoña Palop Borrás	
	Reactivación de neurocisticercosis en paciente en estudio por sospecha de dengue	162
	María José Ruíz Márquez, Rocío Cabra Rodríguez, Diego Ruíz Márquez	
	Criptosporidiosis en paciente inmunodeprimida por trasplante renal	164
	Irati Arregui García, Matilde Elía López, Aitziber Aguinaga Pérez, Joaquín Manrique Escola, Carmen Ezpeleta Baquedano	
	Fiebre paratifoidea dos meses después de un viaje a la India	167
	María Dolores Ortega Recio, Guillermo Gonzalo Ojeda Burgos, Rosario Palacios Muñoz, Cristina Gómez Ayerbe	



Creating Possible

Durante más de 30 años, en Gilead hemos conseguido avances que parecían imposibles, dirigidos a personas con enfermedades que amenazaban su vida. Somos una compañía biofarmacéutica puntera, con productos pioneros en sus áreas y con una, cada vez más, prometedora cartera de medicamentos en investigación.

Pero nuestro compromiso aún va más allá. Innovamos con el propósito de eliminar barreras y conseguir que las personas que más lo necesitan puedan tener acceso a los avances en el cuidado de la salud. Trabajamos para conseguir un mundo mejor y más saludable para todos.



GILEAD

Creating Possible

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 34
Number 2
April 2021

Review	Community-acquired pneumonia: similarities and differences between European and American guidelines – A narrative review –	72
	José Barberán, Rubén Restrepo, Pablo Cardinal-Fernández	
	Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19	81
	Rafael Cantón	
Originals	High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV	93
	Enrique Contreras-Macías, Antonio Gutiérrez- Pizarra, María Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo	
	Evolution of antimicrobial resistance and mortality in <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis during 15 years in a university hospital	100
	Marcos Rodríguez Esteban, Jesús Ode Febles, Sara Isabel Miranda Montero, María Ramos López, Marcos Farraís Villalba, Luis Álvarez Acosta, Alejandro Quijada Fumero, Julio Hernández Afonso, Antonio Cabrera León	
	Variability between health areas in antibiotic consumption among pediatric outpatients of Principado de Asturias, Spain (2005–2018)	107
	Laura Calle-Miguel, Gracia Modroño Riaño, Ana Isabel Iglesias Carbajo, María Agustina Alonso Álvarez, Celia Vicente Martínez, Gonzalo Solís Sánchez	
	Ceftaroline fosamil: clinical experience after 23-month prescription in a tertiary hospital	115
	Alicia Alonso Álvarez, Lucía Ramos Merino, Laura María Castelo Corral, Ana Padín Trigo, Dolores Sousa Regueiro, Enrique Míguez Rey, Efrén Sánchez Vidal	
	Patients with non-tuberculous mycobacteria in respiratory samples: a 5-year epidemiological study	120
	Cristina Matesanz López, Cristina Loras Gallego, Juana Cacho Calvo, Israel John Thuissard Vasallo, María Teresa Río Ramírez	
	Economic burden of recurrent <i>Clostridioides difficile</i> infection in adults admitted to Spanish hospitals. A multicentre retrospective observational study	126
	Emilio Bouza, Javier Cobo, M ^a Jesús Rodríguez-Hernández, Miguel Salavert, Juan P Horcajada, José Antonio Iribarren, Engels Obi, Virginia Lozano, Stefano Maratia, Maribel Cuesta, Estefany Uría, Enric Limón	
	Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19	136
	Carolina García-Vidal, Fernanda Meira, Alberto Cózar-Llistó, Gerard Dueñas, Pedro Puerta-Alcalde, Nicole García-Pouton, Mariana Chumbita, Celia Cardozo, Marta Hernandez-Meneses, Rodrigo Alonso-Navarro, Verónica Rico, Daiana Agüero, Marta Bodro, Laura Morata, Carlota Jordan, Carlos Lopera, Juan Ambrosioni, Ferran Seguí, Nacho Grafía, Pedro Castro, Felipe García, Josep Mensa, José Antonio Martínez, Gemma Sanjuan, Alex Soriano, and COVID19-researcher group	

Contents

Volume 34
Number 2
April 2021

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Brief report	Significance of a polymerase chain reaction method in the detection of <i>Clostridioides difficile</i>	141
	Jerónimo Jaqueti Aroca, Laura M. Molina Esteban, Isabel García-Arata, Jesús García-Martínez, Isabel Cano De Torres, Santiago Prieto Menchero	
	Clinical and pharmacological data in COVID-19 hospitalized nonagenarian patients	145
	Sara Ortonobes Roig, Nuria Soler-Blanco, Isabel Torrente Jiménez, Eva Van den Eynde Otero, Marc Moreno-Ariño, Mónica Gómez-Valent	
Letters to the editor	Suppressive antibiotic treatment with dalbavancin. A case report	151
	José María Barbero Allende, Marta García Sánchez, Ana María Culebras López, Rosa Agudo Alonso	
	Endogenous endophthalmitis as initial manifestation of invasive pneumococcal disease	154
	Noemi Güemes-Villahoz, Cinthia Chocrón Benbunan, Ana Rocio Romero Paternina, David Diaz-Valle, Juan Donate-López, María José Núñez-Orantos	
	<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> canaliculitis	156
	María Nieves Carmona Tello, Michele Hernández Cabrera, Eduardo Jerez Olivera, Margarita Bolaños Rivero	
	Cryptococcal infection in renal transplant: two case reports and a literature review	158
	María Dolores Rojo-Martin, Inmaculada de Toro Peinado, Juan Diego Ruiz Mesa, Begoña Palop Borrás	
	Reactivation of neurocysticercosis in patient under study on suspicion of dengue	162
	María José Ruíz Márquez, Rocío Cabra Rodríguez, Diego Ruíz Márquez	
	Cryptosporidiosis in immunosuppressed renal transplant patient	164
	Iratí Arregui García, Matilde Elía López, Aitziber Aguinaga Pérez, Joaquín Manrique Escola, Carmen Ezpeleta Baquedano	
	Paratyphoid fever two months after a trip to India	167
	María Dolores Ortega Recio, Guillermo Gonzalo Ojeda Burgos, Rosario Palacios Muñoz, Cristina Gómez Ayerbe	

José Barberán¹
Rubén Restrepo²
Pablo Cardinal-Fernández³

Community-acquired pneumonia: similarities and differences between European and American guidelines - A narrative review -

¹Internal Medicine Department, HM Montepíncipe University Hospital. Madrid, Spain.

San Pablo CEU University. Madrid, Spain.

²The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Texas, USA³Intensive Care Unit. HM Sanchinarro University Hospital. Madrid, Spain

Article history

Received: 1 October 2020; Revision Requested: 13 October 2020; Revision Received: 15 October 2020; Accepted: 19 October 2020; Published: 9 December 2020

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia (CAP) is severe disease. Early prescription of an adequate treatment has a positive impact in the CAP outcome. Despite the evidence of existing relevant differences between CAP across geographical areas, general guidelines can be designed to be applied everywhere. Eight years have passed between the publication of the European (EG) and American (AG) CAP guidelines, thus the aim of this narrative review is to compare both guidelines and summarize their recommendations. The main similarity between both guidelines is the antibiotics recommendation with the exception that AG mention new antimicrobials that were not available at the time of EG publication. Both guidelines recommend against routinely adding steroids as an adjuvant treatment. Finally, both guidelines acknowledge that the decision to hospitalize a patient is clinical and should be complemented with an objective tool for risk assessment. EG recommend the CRB-65 while AG recommend the Pneumonia Severity Index (PSI). EG and AG share a similar core of recommendations and only differ in minor issues such as new antibiotics. Likewise, both guidelines recommend against the routine prescription of steroids as an adjuvant therapy.

Key words: Community-Acquired Pneumonia; respiratory infections; European guidelines; American guidelines

Neumonía aguda comunitaria: similitudes y diferencias entre las guías Europeas y Americanas. Revisión narrativa

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad grave. La prescripción temprana de un tratamiento adecuado ha demostrado mejorar el pronóstico de esta enfermedad. A pesar de que existen evidentes diferencias entre las NAC de acuerdo al área geográfica en la cual es diagnosticada, es posible realizar recomendaciones generales capaces de ser aplicadas en todo el mundo. Han pasado ocho años entre la publicación de las guías Europeas (GE) y Americanas (GA) de la NAC por lo cual el objetivo de la presente revisión narrativa es comparar ambas guías y resumir sus recomendaciones. La principal similitud entre ambas guías son las recomendaciones en los planes de antibióticos, con la diferencia que las GA mencionan a los nuevos antimicrobianos que no estaban disponible al momento de la publicación de GE. Ambas pautas recomiendan contra de la prescripción rutinaria de esteroides como tratamiento adyuvante. Finalmente, ambas guías reconocen que la decisión hospitalizar a un paciente es clínica, aunque debe complementarse con una herramienta objetiva para la evaluación de riesgos. Las GE recomiendan a la escala CRB-65 mientras que las GA al índice de severidad de la neumonía (PSI). En suma, ambas guías comparten la mayoría de las recomendaciones solo difiriendo en aspectos menores como los nuevos antibióticos. Ambas guías recomiendan en contra de la prescripción rutinaria de esteroides como terapia adyuvante.

PALABRAS CLAVE: Neumonía aguda comunitaria, infección respiratoria, guías Europeas de neumonía aguda comunitaria, guías Americanas de neumonía aguda comunitaria.

Correspondence:
Pablo Cardinal-Fernández, MD, PhD
Unidad de Cuidados Intensivos - Hospital Universitario HM Sanchinarro
Calle Oña 10, Madrid, Spain. CP 28050
E-mail: pablocardinal@hotmail.com

BACKGROUND

Community-acquired pneumonia (CAP) is a serious health threat due to its high rate of complications and mortality [1-5]. Clinical practice guidelines (CPG) emerged to improve quality of care and standardization of patients' management [6]. Ideally, these documents should cover all aspects of a disease and support their recommendations with high quality evidence allowing physicians to make the best decision. For example, early prescription of an appropriate antimicrobial treatment can positively impact the CAP outcome [7]. Although, it is evident that exists relevant differences between CAP microbiology across geographical areas [8, 9]; it is also true that it is possible to identify general rules to be applied everywhere.

Continental and well accepted scientific societies regularly publish CAP CPG, in Europe the newest were published in 2011 [10] and in the United States during 2019 [11]. The aim of this narrative review is to compare both guidelines and summarize their recommendations.

SCOPE AND DEFINITIONS

The scope of European Guidelines (EG) is the management of adult patients with lower respiratory tract infections (LRTI). LRTI is defined as an acute illness (present for 21 days or less), usually with a cough, lower respiratory tract symptoms (sputum production, dyspnea, wheeze or chest discomfort/pain) and without an alternative explanation. In other words, LRTI is considered as an umbrella that can include patients with specific (for example acute bronchitis, influenza, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [ECOPD], acute exacerbation of bronchiectasis [AEBX] and CAP) or non-specific respiratory entities. European guidelines provides two levels of certainty for the CAP definition, suspect ("an acute illness with cough and at least one of new focal chest signs, fever > 4 days or dyspnoea/tachypnea, and without other obvious cause") or definitive (the previous definition but "supported by chest radiograph findings of lung shadowing that is likely to be new"). Conversely, the American guidelines (AG) are more restrictive and focus their recommendations only in adult and immunocompetent patients with radiologically confirmed CAP from United States, who have not completed foreign travels especially to regions with emerging respiratory pathogens [11].

Diagnosing a pneumonia is usually more complex than it appears, especially in overcrowded emergency departments. Traditional approaches include three basic categories: community, hospital and health-care associated pneumonia. The first and second term have been used for a long time; the third was mainly based on early results published by Kollef et al [12] that were not reproduced [13,14]. Thus, both guidelines recommend abandoning this term as it is confusing and is not clear that this type of patients are associated with an increased risk of resistant microorganism.

CAP DIAGNOSIS AND MICROORGANISM IDENTIFICATION

In non-hospitalized patients suspected of having CAP (presence of at least one of the following clinical findings: new focal chest signs, dyspnea, tachypnea, pulse rate >100 or fever >4 days), EG propose to perform a serum-level of C-reactive protein (CRP). If the CRP level is lower than 20 mg/L at presentation and the symptoms have been present for more than 24 hours, the probability of having CAP is low. On the other hand, if the CRP level is higher than 100 mg/L, the probability is high. In the case of persisting doubt after CRP testing, a chest X-ray should be considered to confirm or reject the diagnosis.

Regarding the etiology, it was demonstrated that the proportion of causative microorganism isolated from CAP patients is 38%, despite the complexity or number of diagnose techniques applied. In most of the cases they are viruses (23%) followed by bacteria (11%), bacteria and viruses (3%), and fungi or mycobacteria (1%) [1].

Concerning tests for microorganism identification, both guidelines agree that they are not indicated in the out-patient setting. However, in those that require hospitalization the recommendations are the following (table 1):

- **Gram stain and culture of respiratory secretions.** The EG recommend obtaining sputum for Gram stain and culture when a purulent sample can be obtained and processed in timely manner. On the other hand, AG recommend these studies in the following situations: (a) in severe CAP (especially if they are intubated), (b) when an empirically treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *Pseudomonas aeruginosa* will be performed, (c) when the patient has been infected with MRSA and/or *P. aeruginosa* (especially those with prior respiratory tract infection) or (d) in patients who were hospitalized and received parenteral antibiotics during the last 90 days.

- **Blood culture.** The EG recommend obtaining two set of blood culture in all patients that require hospitalization. Meanwhile, AG recommend only culture the blood in the four previously described scenarios (*vide supra*).

- ***Streptococcus pneumoniae* urinary antigen.** Traditional assays based on immunochromatographic membrane have a sensitivity and specificity of 75% and 95%, respectively [15,16]. However, new luminex-technology-based multiplex urinary antigen tests have achieved a sensitivity of 97-98% and a specificity of 100% for proven pneumococcal CAP [17]. The EG recommend detecting this antigen only in hospitalized patients and AG in the subgroup of hospitalized patients with severe CAP.

- ***Legionella pneumophila* urinary antigen.** This test has a sensitivity of 75% to 80% and a specificity of nearly 100% [18,19]. Recommendations for this test are similar to previous with the exception that is also recommended when there is an epidemiologic risk factor (e.g. *Legionella* outbreak or recent travel to a risky geographical region).

Table 1 Comparison between microbiological analysis recommendations in European and American guidelines for hospitalized patients with a community acquired pneumonia

	European Guidelines – 2011	American Guidelines – 2019
Blood cultures	All patients with CAP who require hospitalization.	Not routinely recommended. Recommended when CAP is classified as severe; is empirically treated for MRSA or <i>P. aeruginosa</i> ; were previously infected with MRSA or <i>P. aeruginosa</i> , especially those with prior respiratory tract infection; were hospitalized and received parenteral antibiotics, whether during the hospitalization event or not, in the last 90 days.
Bronchoalveolar lavage	The preferred technique in non-resolving pneumonia.	Not mentioned.
Bronchoscopic sampling of the lower respiratory tract	When gas exchange status allows.	Not mentioned.
Purulent sputum examination	Gram stain: should be performed when can be obtained and processed in a timely manner. Culture: should be considered for confirmation of the species identification and antibiotic susceptibility testing.	Pretreatment Gram stain and culture is recommended in patients who: are classified as severe especially if they are intubated; are being empirically treated for MRSA or <i>P. aeruginosa</i> ; were previously infected with MRSA or <i>P. aeruginosa</i> , especially those with prior respiratory tract infection; were hospitalized and received parenteral antibiotics, whether during the hospitalization event or not, in the last 90 days.
<i>S. pneumoniae</i>	Urine antigen should be performed in patients admitted to the hospital for reasons of illness severity, whenever a pleural fluid sample is obtained in the setting of a parapneumonic effusion and quantitative molecular tests in sputum or culture blood may be valuable in CAP patients in whom antibiotic therapy has been initiated and may be a useful tool for severity assessment.	Not routinely testing urine for antigen, recommended in severe CAP.
<i>L. pneumophila</i>	Urinary detection should be performed in patients admitted to the hospital for reasons of severity or when is clinically or epidemiologically suspected.	Not routinely testing urine antigen; recommended when epidemiological factors (eg. Legionella outbreak or recent travel) or severe CAP is present.
<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> and <i>Legionella</i> serology	Mainly for epidemiological studies.	Not mentioned.
Influenza and respiratory syncytial virus	Molecular test should be considered during the winter season.	Testing influenza with a molecular assay (eg. PCR) when it is circulating in the community.
Thoracentesis	Hospitalized patients with CAP when a significant (as judged by the admitting physician) pleural effusion is present.	Not mentioned.
Transthoracic needle aspiration	Can be considered ONLY on an individual basis for some severely ill patients, with a focal infiltrate, in whom less invasive measures have been non-diagnostic.	Not mentioned.

- **Influenza virus.** Traditional rapid influenza diagnostic tests have a sensitivity of 60% and a specificity of 98% [20]. Newer tests, based on rapid nucleic acid amplification, have increased their sensitivity to more than 90% maintaining the high specificity [21]. Both guidelines recommend detecting influenza and respiratory virus guided by epidemiological factors.

- ***Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*** (only mentioned in EG). Only use these tests when a high clinical suspicion of atypical agent exists and always associated with PCR techniques.

- **Invasive techniques** (only mentioned in EG). Thoracentesis should be performed in hospitalized patients with CAP when a significant pleural effusion is present. Bronchoscopic protected specimen brush, bronchoalveolar lavage and quantitative endotracheal aspirate should be the preferred technique in non-resolving pneumonia. Transthoracic needle aspiration can be considered only in exceptional circumstances of severely ill patients, with focal infiltrates in whom less invasive techniques have been non-diagnostic.

Table 2 Comparison between empirical antibiotic recommendation in European and American guidelines for hospitalized patients with a community acquired pneumonia

	European Guidelines – 2011	American Guidelines – 2019
Non-severe CAP that require hospitalization without risk factors for <i>P. aeruginosa</i> or MRSA	(a) Combination therapy - Beta-lactam (penicillin G, aminopenicillin or aminopenicillin/ beta-lactamase inhibitor or ceftriaxone or cefotaxime) plus - Macrolide (b) Monotherapy - Non-antipseudomonal cephalosporin or respiratory fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin) or ertapenem (patients at risk of gram-negative enteric bacterium, particularly strains with extended-spectrum beta-lactamase, but without risk [or after exclusion] of <i>P. aeruginosa</i>)	(a) Combination therapy - Beta-lactam (ampicillin/sulbactam 1.5-3g every 6h, cefotaxime 1-2g every 8h, ceftriaxone 1-2g daily or ceftaroline 600mg every 12h) plus - Macrolide (azithromycin 500mg daily or clarithromycin 500mg every 12h) or doxycycline (100mg every 12h) (b) Monotherapy - Respiratory fluoroquinolone (levofloxacin 750mg daily or moxifloxacin 400mg daily) a- Only in case of contraindications to both macrolides and fluoroquinolones
Severe CAP that require hospitalization without risk factor for <i>P. aeruginosa</i> or MRSA	(a) Combination therapy - Non-antipseudomonal cephalosporins III plus - Macrolide (b) Monotherapy - Respiratory fluoroquinolone + non-antipseudomonal cephalosporins III	(a) Combination therapy - Beta-lactam (ampicillin/sulbactam 1.5-3g every 6h, cefotaxime 1-2g every 8h, ceftriaxone 1-2g daily or ceftaroline 600mg every 12h) plus - Macrolide (azithromycin 500mg daily or clarithromycin 500mg every 12h) or - Respiratory fluoroquinolone (levofloxacin 750mg daily or moxifloxacin 400mg daily)
Severe CAP that require hospitalization with risk factor for <i>P. aeruginosa</i>	(a) Combination therapy - Antipseudomonal cephalosporin or acylureidopenicillin/ beta-lactamase inhibitor or carbapenem plus - Ciprofloxacin or macrolide + aminoglycoside (gentamicin, tobramycin or amikacin) a- Ceftazidime has to be combined with penicillin G for coverage of <i>S. pneumoniae</i> . b- Meropenem preferred, up to 6 g possible, 3- 2 in 3-h infusion c- Levofloxacin 750 mg/24 h or 500 mg twice daily is an alternative and also covers Gram-positive bacteria if treatment is empirical	(a) Monotherapy - Antipseudomonal cephalosporin (cefepime 2g every 8h or ceftazidime 2g every 6h) or acylureidopenicillin/beta-lactamase inhibitor (piperacillin/tazobactam 4.5g every 6h), or carbapenem (imipenem 500mg every 6h or meropenem 1g every 6h) or aztreonam (2g every 8h)
CAP that require hospitalization with risk factor for MRSA	(a) Combination therapy - Teicoplanin ± rifampin (b) Monotherapy - Vancomycin, linezolid or clindamycin (if susceptible)	(a) Monotherapy - Vancomycin (15mg/kg every 12h) or linezolid (600mg every 12h)

DETERMINE WHERE THE PATIENT SHOULD BE TREATED

Deciding where the patient should be treated requires answering two questions: should the patient be admitted to the hospital? and then, should the patient be considered for intensive level of monitoring and treatment (e.g. intensive care unit [ICU], step-down or telemetry unit)? Every physician should always be aware that delay in ICU admission is an in-

dependent predictor of hospital mortality and longer length of stay [22,23]. Both guidelines acknowledge that the decision to hospitalize a patient is clinical. However, it should be complemented with objective tools for risk assessment. The EG recommend the CRB-65 while the AG recommend the Pneumonia Severity Index (PSI). Indeed, other factors exist in addition to clinical severity that should be considered at the moment of determining the need for hospital admission (e.g. inability to maintain oral intake, severe comorbid illness, impaired functions status, etc.) [7,24,25]. The EG recognized that biomarkers

(e.g. CRP or PCT) have a significant potential to improve assessment of severity, but have not been sufficiently evaluated to influence the hospitalization decision.

Regarding ICU admission, EG recommends admitting patients with acute respiratory failure, sepsis or septic shock, radiographic extension of infiltrate or severely decompensated comorbidities. The AG maintain the IDSA-2007 [26] recommendation for ICU admission but also mention that SMART-COP (a score for identifying patients who need vasopressor support and/or mechanical ventilation) [27] or SCAP (score for predicting the risk of adverse outcomes) [28] score could be applied.

ANTIMICROBIAL THERAPY

In most of the cases, antimicrobial therapy should be empiric and consider agents against major micro-organisms that cause CAP as well as the patient's features (e.g. presence of specific risk factor, allergies, intolerances, etc.). Regarding the micro-organisms, several observational data suggest that inpatient and outpatients CAP are caused by the same pathogens, except for *Legionella* and Gram-negative bacilli which are rarely documented in outpatient setting [11]. As bacterial pathogen often coexists with viruses and currently there is not a test accurate or fast enough to determine that the CAP is solely caused by a virus, AG recommend always empirically cover bacterial microorganism.

Comparison against antibacterial recommendation in EG versus AG can be appreciated in table 2. In addition, it is important to highlight that guidelines recommend initiating antimicrobial therapy as early as possible, within the first hour if the patient is in septic shock.

Antibacterial therapy. Although recommended antibacterial therapy is very similar in both guidelines, there are two main differences:

1. The AG recommend a list of antibiotics with a specific dose, meanwhile the EG limited their recommendation to the type of medication. In both cases, a list of possible antibiotics without any preference are reported. In 2017, the U.S. Healthcare Infections Control Practices Advisory Committee recommend that "when multiple therapeutics options are available, a hierarchy of antibiotics treatment recommendations should be provided with "first choice" options being those with adequate therapeutic efficacy, the lowest risk of facilitations antimicrobial resistance and the lowest risk of *C. difficile*..."[29]. The wide number, not hierarchical organized, options of antibiotics suggested by both guidelines have raised some concerns because they may not be in line with the previous statement [30]. Unfortunately, this problem seems difficult to be resolved in a short period of time because it is aroused by the fact that randomized clinical trials (RCTs) usually compare only two interventions, and a factorial RCT with all options is not feasible. Overall, almost all interventions are associated with high effectiveness for hard outcomes like mortality, thus conclusion about which is the best interventions should be drawn from weaker events like cure rate or frequency of side effects [31].

2. AG included ceftaroline as a beta-lactam to be combined with a macrolide (or respiratory fluoroquinolone in cases of severe CAP). At the time of EG publication, ceftaroline was not available. Ceftaroline is a fifth generation cephalosporin with a spectrum of activity similar to ceftriaxone but with an increased coverage over gram positive, particularly *S. pneumoniae* and *S. aureus* (MSSA and MRSA) [32]. Unfortunately, the evidence for recommending it, in severe patients (Fine V) or as a rescue therapy, is scarce as all RCTs that tested ceftaroline excluded these subgroup of patients [33-35]. Likewise, the AG recommend prescribing vancomycin or linezolid in case of risk factors for MRSA. A recommendation that is not well supported as ceftaroline has a good activity against MRSA as the benefit of this combination has not been demonstrated.

Although both guidelines consider the association of a beta-lactam with a macrolide or a respiratory fluoroquinolone at the same level for severe CAP without risk factors for MRSA and *P. aeruginosa*, the AG mentioned two meta-analysis based on observational studies that reported a benefit of macrolides over fluoroquinolones [36, 37].

Regarding patients with risk factors for *P. aeruginosa* and MRSA; three main scenarios could be possible. First, if the patient carried some of these microorganisms, the AG recommended to cover these micro-organisms regardless of the CAP severity. Second, if none of these micro-organisms were previously isolated but the CAP is severe, the plan of action should be obtaining cultures, starting empiric treatment with coverage for these microorganisms and deescalating if cultures are negative and the patient is stable (both conditions should be present). Finally, if none of the microorganisms were isolated but the CAP is not severe, cultures should be obtained and the coverage should be withheld until their results.

Regarding the duration of antibiotic therapy, both guidelines are relatively similar. The EG suggest at most 8 days in responder patients and the AG emphasize that shorter courses are as effective as longer courses. Thus, they recommend that the duration of antibiotics should be guided by the clinical response and a minimum of 5 days is necessary. Longer courses of antibiotics are recommended for pneumonia complicated by meningitis, bacteremia by *S. aureus*, endocarditis and other deep-seat infections or uncommon pathogens (eg. *Burkholderia pseudomallei*, *Mycobacterium tuberculosis* or endemic fungi).

Other antibiotics. AG guidelines mentioned two newest antibiotics, omadacycline and lefamulin. The former is a new aminomethylcycline antibiotic, derived from the tetracycline class that overcomes the efflux and ribosomal protection mechanisms of tetracycline resistance [38]. It has a high and sustained concentration in human pulmonary tissue and in vitro has activity against *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, and atypical pathogens (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, and *C. pneumoniae*)[39, 40]. The latter, is a new type of antibiotic denominated pleuromutilin. Lefamulin acts by binding to the peptidyl transferase center on the bacterial ribosome interfering with the protein production resulting in the inhibition of bac-

terial proteins and the cessation of bacterial growth. Lefamulin was approved for intravenous and oral use in humans and it is active against the most common CAP-causing pathogens, including some strains resistant to other antimicrobial classes [41-43]. Despite the fact that well-designed RCTs [41, 44, 45] have demonstrated that these two new antibiotics are non-inferior to moxifloxacin, the AG suggested that more evidence is required to recommend them. Additionally, it is worth mentioning that ceftobiprole, the other fifth generation cephalosporine, was not considered in any of the two guidelines despite having almost the same coverage as ceftaroline, is active against *P. aeruginosa* and one RCT, that included severe patients with CAP, demonstrated its efficacy [46].

Antiviral therapy. The interest in virus as a pathogen in CAP has increased since its high prevalence was demonstrated [1]. The cornerstone of the treatment are anti-viral drugs, mainly neuraminidase inhibitors such as oseltamivir or zanamivir. The AG recommends antiviral treatment for all patients with positive influenza test, independent of illness duration and the severity of the disease (outpatients and inpatients). On the contrary, the EG suggests treating only if the duration of symptoms is less than 48 hours.

According to the AG, antiviral therapy should be always associated to standard antibacterial treatment (see below). However, the latter treatment could be discontinued after 48 or 72 hours if no evidence of bacterial infection was confirmed (negative cultures and antigens), PCT is low, and the patient is clinically stable.

ADJUVANT THERAPIES

Currently, it is well accepted that local and systemic host response is absolutely necessary for the CAP resolution. However, if this mechanism is dysregulated, it can lead severe entities (e.g. multiorgan dysfunction and respiratory failure) able to cause the patient death despite the micro-organism had been eradicated.

Steroids is one of the oldest interventions prescribed with the aim reduce the host response. their prescription with the aim to improve the CAP outcome is not so clear and national societies have adopted opposite positions (e.g. British guidelines state that "... steroids are not recommended in the routine treatment of high severity CAP" while South African guidelines recommend "use of systemic corticosteroids should be considered in patients with severe CAP requiring intensive care unit (ICU admission)")[47, 48].

Resolving this contradiction is not only merely an academic exercise as this medication is associated with severe side effects such as hyperglycemia, hyperleukocytosis, increased rates of bleeding, secondary infection, etc. Although results from RCTs are inconclusive, or just improve soft outcomes [49-52], a recent meta-analysis reported that steroid could significantly decrease the mortality [53]. Both guidelines agree on not routinely recommending steroids in patients with CAP without septic shock or other disease that require steroids.

Macrolides have, in addition to their antimicrobial effect, several immunomodulatory properties (e.g. decrease the levels of proinflammatory cytokines such as IL-6 and increase levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 as well as affect the structural cells of the respiratory tract that may modifying the migration of inflammatory cells to the lungs). Both guidelines usually recommend this type of antibiotics in association to a beta-lactam (vide supra)

Other interventions proposed for host response immunomodulation but not mentioned in EG or AG are:

- Vitamin C. Low concentrations of ascorbic acid in patients with sepsis are inversely correlated with the incidence of multiple organ failure and directly correlated with survival[54, 55]
- Aspirin. Observational studies have shown that the mortality owing to CAP is lower in patients using aspirin and that the combination of aspirin and macrolides improves survival in patients who present with septic shock owing to pneumonia[56].
- Immunoglobulins. The effect of this kind of molecules have been linked to the bacterial opsonization improvement, prevention of nonspecific complement activation, protection against antibiotic-induced endotoxin release, and neutralization of endotoxin and superantigens. Although two meta-analyses have shown a benefit of immunoglobulin use in patients with severe sepsis and septic shock[57, 58], a phase II study failed to demonstrate a significant difference in ventilator free day and mortality between a human polyclonal antibody preparation (trimodulin) and placebo groups. However, the post hoc analyses supported improved outcome regarding mortality with trimodulin in subsets of patients with elevated CRP, reduced IgM, or both[59].

CONCLUSIONS

Despite EG and AG were published with almost one decade of difference, both have more points in common than differences. In term of antibiotics recommendation, both are nearly similar with the difference that ceftaroline was included in the latter. Probably, in the near future, the availability of current antibiotics and molecular diagnosis test as well as the outbreak of new micro-organism (e.g. SARS-COV2) will determine an update of both guidelines.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest

REFERENCES

1. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New Eng J Med*. 2015;373(5):415-27. DOI:

- 10.1056/NEJMoa1500245
2. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *New Eng J Med*. 2014;370(6):543-51. DOI: 10.1056/NEJMcp1214869
 3. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015;127(6):607-15. DOI: 10.1080/00325481.2015.1074030
 4. Collaborators GL. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1
 5. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
 6. Ferreira-Coimbra J, Tejada S, Campogiani L, Rello J. Levels of evidence supporting European and American community-acquired pneumonia guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1159-67. DOI: 10.1007/s10096-020-03833-8
 7. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J*. 2010;36(4):826-33. DOI: 10.1183/09031936.00154209
 8. Cardinal-Fernandez P, Garcia Gabarrot G, Echeverria P, Zum G, Hurtado J, Rieppi G. Clinical and microbiological aspects of acute community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(2):88-96. DOI: 10.1016/j.rce.2012.09.011
 9. Waterer GW. Community-acquired Pneumonia: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):799-805. DOI: 10.1055/s-0036-1592313
 10. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1-59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
 11. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
 12. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-62. DOI: 10.1378/chest.128.6.3854
 13. Attridge RT, Frei CR, Pugh MJ, Lawson KA, Ryan L, Anzueto A, et al. Health care-associated pneumonia in the intensive care unit: Guideline-concordant antibiotics and outcomes. *J Crit Care*. 2016;36:265-71. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.08.004
 14. Ewig S, Welte T. Adding fuel to the flames? It is time to leave HCAP. *Respir Med*. 2012;106(9):1309-10. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.002
 15. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, Hopewell PC, Janoff EN. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J Infect*. 2007;55(4):300-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.06.014
 16. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303-10. DOI: 10.1128/JCM.00137-13
 17. Huijts SM, Pride MW, Vos JM, Jansen KU, Webber C, Gruber W, et al. Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1283-90. DOI: 10.1183/09031936.00137412
 18. Ruf B, Schurmann D, Horbach I, Fehrenbach FJ, Pohle HD. Prevalence and diagnosis of Legionella pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis*. 1990;162(6):1341-8. DOI: 10.1093/infdis/162.6.1341
 19. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest*. 2009;136(6):1576-85. DOI: 10.1378/chest.08-2602
 20. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):500-11. DOI: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403
 21. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):394-409. DOI: 10.7326/M17-0848
 22. Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37(11):2867-74. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b02dbb
 23. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-7. DOI: 10.1378/chest.09-1547
 24. Labarere J, Stone RA, Scott Obrosky D, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):745-52. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00510.x
 25. Marrie TJ, Huang JQ. Low-risk patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am. J Med*. 2005;118(12):1357-63. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.035
 26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72. DOI: 10.1086/511159
 27. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin*

- Infect Dis. 2008;47(3):375-84. DOI: 10.1086/589754
28. Espana PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1249-56. DOI: 10.1164/rccm.200602-1770C
 29. (HICPAC) CfDCaPHICPAC. Antibiotics stewardship statements for antibiotics guidelines- recommendations of the Healthcare Infections Control Practices Advisory Committee 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/antibiotic-stewardship-statement.pdf> (accessed May 17,2020).
 30. Huttner B, Cappello B, Cooke G, Gandra S, Harbarth S, Imi M, et al. 2019 Community-acquired Pneumonia Treatment Guidelines: There Is a Need for a Change toward More Parsimonious Antibiotic Use. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1315-6. DOI: 10.1164/rccm.201911-2226LE
 31. Spellberg B, Talbot GH, Brass EP, Bradley JS, Boucher HW, Gilbert DN, et al. Position paper: recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47 Suppl 3:S249-65. PMC2827629
 32. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(9):915-31. DOI: 10.1007/s40262-015-0281-3
 33. File TM, Jr., Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 3:iii19-32. DOI: 10.1093/jac/dkr096
 34. Low DE, File TM, Jr., Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 3:iii33-44. DOI: 10.1093/jac/dkr097
 35. Zhong NS, Sun T, Zhuo C, D'Souza G, Lee SH, Lan NH, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):161-71. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7
 36. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-3182a66b9b
 37. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with beta-lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):234-41. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.002
 38. Honeyman L, Ismail M, Nelson ML, Bhatia B, Bowser TE, Chen J, et al. Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7044-53. DOI: 10.1128/AAC.01536-15
 39. Tanaka SK, Steenbergen J, Villano S. Discovery, pharmacology, and clinical profile of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(24):6409-19. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.07.029
 40. Pfaller MA, Rhomberg PR, Huband MD, Flamm RK. Activity of omadacycline tested against *Streptococcus pneumoniae* from a global surveillance program (2014). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(2):143-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.010
 41. Alexander E, Goldberg L, Das AF, Moran GJ, Sandrock C, Gasink LB, et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019. DOI: 10.1001/jama.2019.15468
 42. Paukner S, Sader HS, Ivezić-Schoenfeld Z, Jones RN. Antimicrobial activity of the pleuromutilin antibiotic BC-3781 against bacterial pathogens isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program in 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4489-95. DOI: 10.1128/AAC.00358-13
 43. Rodvold KA. Introduction: lefamulin and pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale to support the dose selection of lefamulin. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(Supplement_3):iii2-iii4. DOI: 10.1093/jac/dkz084
 44. File TM, Jr., Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP, et al. Efficacy and Safety of IV-to-Oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The Phase 3 LEAP 1 Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(11):1856-1867. DOI: 10.1093/cid/ciz090
 45. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *New Eng J Med*. 2019;380(6):517-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1800201
 46. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr., Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftibiprole medocartil with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(3):240-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005
 47. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434
 48. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, Cohen C, Dheda K, Maartens G, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1469-502. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.31
 49. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):242-8. DOI: 10.1164/rccm.200406-8080C
 50. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519-28. DOI: 10.7326/M15-0715

51. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(7):677-86. DOI: 10.1001/jama.2015.88
52. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8
53. Huang J, Guo J, Li H, Huang W, Zhang T. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13):e14636. DOI: 10.1097/MD.00000000000014636
54. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med*. 1996;24(3):392-7. DOI: 10.1097/00003246-199603000-00006
55. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12:32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32
56. Falcone M, Russo A, Farcomeni A, Pieralli F, Vannucchi V, Vullo V, et al. Septic shock from community-onset pneumonia: is there a role for aspirin plus macrolides combination? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):301-2. DOI: 10.1007/s00134-015-4139-9
57. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB, 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD001090. DOI: 10.1002/14651858.CD001090.pub2
58. Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2677-85.
59. Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, Ferrer M, Opal SM, Singer M, et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med*. 2018;44(4):438-48. DOI: 10.1007/s00134-018-5143-7

Rafael Cantón

Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

Article history

Received: 20 March 2021; Accepted: 21 March 2021; Published: 22 March 2021

RESUMEN

Desde un punto de vista microbiológico, tanto en el tratamiento antimicrobiano empírico como el dirigido en la infección respiratoria se fundamenta en el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados y los posibles mecanismos de resistencia que puedan presentar. Estos últimos pueden variar en diferentes áreas geográficas según los perfiles de prescripción y los programas de vacunación. Los antibióticos betalactámicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos son los antimicrobianos más empleados en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía adquirida en la comunidad. En su prescripción se deben tener en cuenta aspectos como la actividad intrínseca, el efecto bactericida y su capacidad para evitar el desarrollo de resistencias. Este último está relacionado con los parámetros PK/PD, la concentración preventiva de mutantes y la denominada ventana de selección. Más reciente ha crecido en importancia el potencial impacto ecológico, no solo sobre la microbiota intestinal, sino también sobre la respiratoria. El mantenimiento del estado de eubiosis requiere el uso de antimicrobianos con bajo perfil de actuación sobre los microorganismos anaerobios. Con ellos se facilita la resiliencia de las poblaciones bacterianas que integran la microbiota, el estado de resistencia de colonización y se limita el daño colateral relacionado con la emergencia de resistencia a los antimicrobianos en los patógenos que producen las infecciones y las poblaciones bacterianas que integran la microbiota.

Palabras clave: infección respiratoria comunitaria, tratamiento antimicrobiano, microbiología, patógenos, microbioma

Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19

ABSTRACT

From a microbiological point of view, both empirical and targeted antimicrobial treatment in respiratory infection is based on the sensitivity profile of isolated microorganisms and the possible resistance mechanisms that they may present. The latter may vary in different geographic areas according to prescription profiles and vaccination programs. Beta-lactam antibiotics, fluoroquinolones, and macrolides are the most commonly used antimicrobials during the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia. In their prescription, different aspects such as intrinsic activity, bactericidal effect or their ability to prevent the development of resistance must be taken into account. The latter is related to the PK/PD parameters, the mutant prevention concentration and the so-called selection window. More recently, the potential ecological impact has grown in importance, not only on the intestinal microbiota, but also on the respiratory one. Maintaining the state of eubiosis requires the use of antimicrobials with a low profile of action on anaerobic bacteria. With their use, the resilience of the bacterial populations belonging to the microbiota, the state of resistance of colonization and the collateral damage related to the emergence of resistance to the antimicrobials in pathogens causing the infections and in the bacterial populations integrating the microbiota.

Key words: community acquired respiratory infection, antimicrobial treatment, microbiology, pathogen, microbiome

INTRODUCCIÓN

Distintos autores han alertado del aumento de las resistencias a los antimicrobianos en el ámbito hospitalario debido a la pandemia de la COVID-19 [1,2]. El uso generalizado de

Correspondencia:
Rafael Cantón. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

antimicrobianos de forma empírica al ingreso y, en particular, en las unidades de cuidados intensivos ha sido señalado como uno de los factores más relevante responsables de este hecho. También las dificultades para el desarrollo de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (programas PROA) y de control de infección habrían favorecido esta situación. Por el contrario, en el medio extrahospitalario se habría reducido el consumo de antimicrobianos de manera drástica, siendo menor la presión selectiva ejercida por estos [3]. Esta reducción se habría producido principalmente por un confinamiento severo de los ciudadanos, un menor acceso de los pacientes a los sistemas de salud de atención primaria y una menor posibilidad de circulación de los patógenos que afectan al tracto respiratorio [4,5]. Esta situación ha evidenciado aún más la necesidad de una mejor política de prevención de las infecciones respiratorias y la utilización de antimicrobianos en la que se ha de evaluar los aspectos relacionados con los propios pacientes y sus factores de riesgo, los antimicrobianos disponibles y los relacionados con los patógenos que producen estas infecciones. En este trabajo revisaremos alguno de los elementos claves para la selección de los antibióticos orales en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.

Es ampliamente conocido que, al menos con anterioridad a la pandemia de COVID-19, la infección respiratoria era la primera causa de consulta médica en atención primaria y en el ámbito de la especializada, especialmente en periodo de invierno [6,7]. Antes de la pandemia se observaba una alta implicación de agentes víricos, esencialmente virus de la influenza, en los que no es preciso el tratamiento con antibióticos. Sin embargo, existen pacientes con infección respiratoria producidas por patógenos bacterianos en los que está recomendada su utilización, destacando la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) [8]. En ambas situaciones el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico sin esperar los resultados de los estudios microbiológicos atendiendo a la gravedad del episodio y de la propia enfermedad por lo que existen numerosas recomendaciones científicas de su manejo y elección del tratamiento antimicrobiano [7].

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS BAJAS

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y posiblemente *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* han sido tradicionalmente los patógenos más importantes aislados en los pacientes con NAC y exacerbación de la EPOC [9], pudiendo también aislarse en los cultivos microbiológico *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos del orden de los *Enterobacteriales* en pacientes con factores de riesgo, tales como una edad mayor de 65 años, con cuidados sociosanitarios o con bronquiectasias. También se aísla *Staphylococcus aureus* en pacientes con gripe previa procedentes de residencias o de hospitales de media y larga estancia, pudiendo estos últimos ser resistentes a meticilina (SARM) [10,11]. No obstante, la etiología de la

NAC puede no filiarse en casi el 50% de los casos y depende de los métodos diagnósticos empleados. Así, en un estudio reciente en el que participaron 24 centros de atención primaria en España en el que se incluyeron 456 pacientes con NAC (estudio CAPRIC), solo el 3,9% de los casos se asoció con *S. pneumoniae* [12]. Este bajo porcentaje en comparación con otros estudios podría ser debido a que el diagnóstico microbiológico se basó exclusivamente en la detección del antígeno de neumococo en orina. A pesar de este resultado, en la mayoría de las series *S. pneumoniae* sigue siendo el patógeno más frecuente, aunque la utilización de los nuevos métodos moleculares multidiana (paneles multiplex) puede aumentar la diversidad de los patógenos encontrados, incluyendo los virus [13,14]. Un hecho a tener en cuenta es el papel que han jugado las medidas de prevención frente a la infección por SARS-CoV-2 que han hecho que la enfermedad neumocócica invasiva haya disminuido en los países en los que se ha analizado esta circunstancia [5].

En los pacientes con EPOC, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae* se encuentran habitualmente en los cultivos microbiológicos durante las exacerbaciones, aunque su papel en las fases estables no está del todo dilucidado [15]. En este caso se discute el papel y la participación del microbioma y su composición, describiéndose que una reducción de su diversidad y el enriquecimiento en los microorganismos denominados "patógenos potencialmente patógenos" serían factores determinantes para la exacerbación [16]. Esta situación también ha sido descrita con el aislamiento de *P. aeruginosa*, sobre todo en pacientes de mayor edad y con bronquiectasias [17,18].

En los pacientes con EPOC se ha discutido si el uso de corticosteroides inhalados podría reducir la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Los resultados no son concluyentes debido a numerosos factores de confusión en el análisis de las series [19]. No obstante, se ha evidenciado que los pacientes con COVID-19 y EPOC tiene mayor probabilidad de presentar una coinfección bacteriana o fúngica que los pacientes sin EPOC y en los que es necesario una adecuación del tratamiento antimicrobiano [20]. El uso masivo de azitromicina en la primera ola de la pandemia podría haber ejercido un papel protector en estos pacientes en relación a las superinfecciones durante el ingreso [21].

PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA

El beneficio de la utilización de antimicrobianos en los pacientes con NAC y la exacerbación de la EPOC siempre que existan factores de riesgo para la infección por patógenos bacterianos o demostración de ellos en los estudios microbiológicos es un hecho no cuestionado en las guías de tratamiento [9]. Incluso, en los pacientes con infección bronquial crónica se ha demostrado que el uso de antibioterapia es coste-efectiva durante las exacerbaciones [22]. Sin embargo, sigue siendo objeto de debate la elección de estos y sobre todo la duración del tratamiento por lo que existen algunas diferencias en las guías recomendadas por las distintas sociedades. En el estudio CAPRIC anteriormente aludido, se evidenció que las fluoroquino-

lonas es el grupo de antimicrobianos mayoritariamente prescrito en atención primaria en los pacientes con NAC (58,7%) seguido de los antibióticos betalactámicos (31,4%) [12]. En un 5,0% de los casos la pauta es una combinación, siendo la de un betalactámico y un macrólido la más habitual seguida de un betalactámico y una quinolona. En un 4,8%, el antibiótico utilizado es una cefalosporina. Según los autores del estudio CAPRIC, estos resultados evidencian un buen seguimiento de las guías actuales, aunque se alejan de ellas en la duración del tratamiento ya que se acercan a un tiempo medio de 10 días.

Asimismo, en un estudio en el que participaron dos centros españoles y en el que se analizaron 260 pacientes con NAC con hospitalización a domicilio, la elección del antibiótico fue adecuada a las guías de práctica clínica en el 85,8% de los casos. El antibiótico más habitual fue la ceftriaxona en monoterapia (35%), levofloxacino en monoterapia (19,2%) y ceftriaxona más azitromicina, claritromicina o levofloxacino (21,9%). En el 15% de los pacientes se inició tratamiento con un carbapenem o con piperacilina-tazobactam. Excluyendo los pacientes que fallecieron (9,1%) o que presentaron complicaciones durante el ingreso o aislamiento de *P. aeruginosa* o SARM (10%), la duración del tratamiento fue inferior a los diez días [23].

En los pacientes con exacerbación de la EPOC, el tratamiento suele ser empírico o en el caso de existir estudios microbiológicos previos, ajustado al aislamiento del último cultivo [24,25]. En un estudio realizado en Holanda, un 89% de los pacientes con exacerbaciones recurrentes tenía tratamiento antimicrobiano. Las pautas más empleadas incluyeron doxiciclina (39%), amoxicilina-clavulánico (20%), azitromicina (14%) o amoxicilina (10%) [25]. En España, las diferentes recomendaciones estratifican la elección del antimicrobiano en función de la gravedad y los microorganismos esperados [7,9,26]. En todos los casos, amoxicilina, sola o en asociación con ácido clavulánico, es la recomendación que aparece como primera elección, siendo cefditoreno, cefalosporina oral de tercera generación, y las quinolonas, tratamientos alternativos. Es de resaltar que las guías actuales aún no recogen las alertas emitidas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) sobre el riesgo-beneficio del tratamiento con las fluoroquinolonas. Asimismo, azitromicina no ocupa un lugar preferente y su uso se ajusta más a su valor inmunomodulador a largo plazo que a su efecto antimicrobiano [26]. En el caso de la infección bronquial crónica se recomienda tratamiento con antibioterapia inhalada en caso de aislarse *P. aeruginosa*.

En la tabla 1 se recogen los antibióticos indicados en las diferentes guías según la situación clínica del paciente y el microorganismo esperado o aislado o detectado en el estudio microbiológico [7,9,26,27].

ESPECTRO ANTIMICROBIANO Y MECANISMOS DE RESISTENCIA EN LOS PATÓGENOS RESPIRATORIOS

Desde un punto de vista microbiológico, el espectro de actividad condiciona la selección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En la infección

respiratoria, los antimicrobianos incluidos en la tabla 1 tiene un espectro adecuado ya que los patógenos responsable son generalmente sensibles a ellos, aunque en algunos casos se ha producido un aumento de aislados con mecanismos de resistencia que reduce su perfil de sensibilidad, en particular en determinadas áreas geográficas y son objeto de los programas de optimización del uso de los antimicrobianos (Tabla 2).

Los estudios de vigilancia epidemiológica son necesarios para conocer la sensibilidad de los diferentes patógenos. Permiten determinar la emergencia de los mecanismos de resistencia, su dispersión y el impacto de las acciones PROA. Asimismo, tienen utilidad para fundamentar la terapia empírica en las guías de tratamiento. En el caso de los patógenos respiratorios se han desarrollado diferentes programas tanto de iniciativa pública como privada para realizar esta vigilancia [28]. En general, estos programas analizan los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de diferentes antimicrobianos y aplican criterios de los comités de interpretación del antibiograma (CLSI y EUCAST) para establecer los porcentajes de sensibilidad y de resistencia. En la actualidad han incorporado técnicas moleculares en el estudio los aislados por lo que pueden establecerse relaciones epidemiológicas y un análisis de la presencia de posibles mecanismos de resistencia [29]. La tendencia actual es emplear la secuenciación de genomas completos, obteniéndose una visión completa del resistoma (conjunto de genes de resistencia) de los aislados estudiados [30,31].

En la tabla 2 se resume de manera esquemática el estado actual de los mecanismos de resistencia presentes en los patógenos respiratorios aislados mayoritariamente tanto en la NAC como en la exacerbación en los pacientes con EPOC [32,33-35]. En España, la resistencia en *S. pneumoniae* ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años, en particular a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. Según los datos extraídos del *European Center for Diseases Prevention and Control* (ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>) y del centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, estas se situaron en 2019 en el 18,7% y 7,0%, respectivamente, con puntos de corte de resistencia de 2 mg/L en ambos casos. Esta disminución es menor a la observada en otros países. Cefditoreno, tiene mayor actividad que otras cefalosporinas orales como cefaclor, cefuroxima o cefixima, siendo equiparable a las cefalosporinas intravenosas de tercera generación, cefotaxima o ceftriaxona [36]. La frecuencia de resistencia a macrólidos en neumococo es muy similar a la de penicilina y suele deberse a metilasas ribosomales mediadas por genes *erm* o por bombas de expulsión (*mef*). Estos mecanismos estarían aumentando en algunos serotipos no incluidos en la vacuna trece valente frente a *S. pneumoniae* [37].

En *H. influenzae*, aunque no existen estudios globales recientes en España, la resistencia debida a la producción de betalactamasas se habría estabilizado entorno a un 20-25%. Por el contrario, y al igual que otros países habrían aumentado los aislados con resistencia mediada por alteraciones en las PBPs (fundamentalmente el gen *fstI* responsable de la PBP3) y que

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados en la NAC y en pacientes con EPOC e infección bronquial crónica según la situación clínica del paciente, el microorganismo y posible mecanismo de resistencia [7,9,26].

Situación clínica	Microorganismo	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo
NAC	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina ± macrólido*	Cefditoreno ± macrólido*
	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico ± macrólido*	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>M. pneumoniae</i>	Macrólido*	Levofloxacino, moxifloxacino
Exacerbación leve de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina, cefditoreno	
	<i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	
Exacerbación moderada de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina, cefditoreno	
	<i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	
	<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina	Amoxicilina, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>H. influenzae</i> ampicilina resistente betalactamasa positiva	Amoxicilina-clavulánico, cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>H. influenzae</i> ampicilina resistente betalactamasa negativa	Cefditoreno	Levofloxacino, moxifloxacino
Exacerbación grave de la EPOC	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona	Levofloxacino, moxifloxacino
	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina	Amoxicilina-clavulánico, vancomicina, ceftarolina, ceftobiprol
	SARM	Linezolid, tedizolid	Vancomicina, ceftarolina, ceftobiprol
	<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima + tobramicina	Piperacilina-tazobactam, cefepima, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem, meropenem, ciprofloxacino ± amicacina, gentamicina

*Azitromicina o claritromicina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

confieren resistencia a amoxicilina y las cefalosporinas orales como cefaclor o cefuroxima y en ocasiones a amoxicilina-clavulánico, cepas BLNAR [38]. Las cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima o ceftriaxona no suelen verse afectadas, al igual que cefditoreno que mantiene su actividad frente a estos aislados [36]. No obstante, podrían estar aumentando las cepas productoras de betalactamasas con alteraciones de las PBPs y que combinan resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, las cefalosporinas orales y en menor medida las de tercera generación, incluyendo ceftitoreno.

Tanto en *S. pneumoniae* como en *H. influenzae*, la resistencia a las fluoroquinolonas es muy infrecuente y se produce por mutaciones en las topoisomeras. Estaría presente en paciente con infección bronquial crónica y amplia exposición a este grupo de antimicrobianos [39,40].

Los estudios que vigilan la resistencia a *M. catarrhalis* son actualmente muy escasos, aunque los datos disponibles indican una alta proporción de aislados productores de betalactamasas de clase A inhibidas por el ácido clavulánico (TEM o

BRO) y unos bajos porcentajes de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas [41-43].

En *M. pneumoniae*, la tendencia actual es realizar un diagnóstico molecular por lo que han disminuido los estudios fenotípicos de sensibilidad. La resistencia a macrólidos es muy elevada en Asia, llegando a superar incluso el 80% de los aislados. En Europa estas cifras serían inferiores al 10%, siendo ligeramente más elevadas en Norte América [44]. La resistencia suele ser debida a mutaciones en el dominio V de la subunidad 23S RNA. La sensibilidad a las tetraciclinas y las fluoroquinolonas es prácticamente universal [45].

P. aeruginosa sigue patrones parecidos a los aislados en infección nosocomial con menores porcentajes de resistencia. No obstante, no es infrecuente el aislamiento de aislados multiresistentes dado que algunos de los pacientes con infección respiratoria de origen comunitario, como en los que presentan EPOC con exacerbaciones o con bronquiectasias, reciben tratamientos frecuentes con antimicrobianos. En estos casos suele existir una colonización crónica por lo que la presión de

Tabla 2 Resistencia a los antimicrobianos en patógenos respiratorios [32,34,45,48]

	β -lactámicos	Macrólidos	Fluoroquinolonas
<i>S. pneumoniae</i>	Disminución de la resistencia a penicilina Posible repunte de la resistencia en aislados de pediatría Diferencias en las tasas de resistencia en distintas áreas geográficas Cambio de serotipos por vacunación	Disminución de la resistencia a macrólidos en paralelo a la de penicilina Dispersión de cepas con mecanismos duales [mecanismos de expulsión (<i>mef</i>) y de metilación (<i>erm</i>)]	Bajo porcentaje de resistencia Coste asociado de la resistencia (menor fitness) Corresistencia a penicilina y eritromicina
<i>H. influenzae</i>	Disminución de cepas betalactamasa positivas Aumento de cepas resistentes a ampicilina betalactamasa negativa por mutaciones en PBPs Emergencia de cepas con mutaciones en PBPs y betalactamasa positiva (resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico)	Emergencia de resistencia a azitromicina por mutaciones ribosomales (resistencia intrínseca al resto de los macrólidos)	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. catarrhalis</i>	Producción casi universal de betalactamasa	Resistencia variable debido por mutaciones ribosomales	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. pneumoniae</i>	Resistencia intrínseca a betalactámicos por ausencia de pared celular (ausencia de PBPs)	Dispersión de aislados resistentes con mutaciones ribosomales en determinadas áreas geográficas con emergencia otras áreas	Ausencia de resistencia <i>in vivo</i> (mutantes <i>in vitro</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	Hiperproducción de AmpC, hiperexpresión de bombas de eflujo, alteraciones de porinas, adquisición de carbapenemasas	Resistencia intrínseca	Mutaciones en topoisomerasa, enzimas modificantes (fosforilasas), hiperexpresión de bombas de eflujo

selección es elevada [17,46]. Incluso se han descrito clones de alto riesgo y aislados productores de carbapenemasas y analizado la posible influencia de la hipermutación en la selección de aislados multirresistentes [17,47,48].

EFFECTO BACTERICIDA Y ACTIVIDAD INTRÍNSECA

En general y desde un punto de vista microbiológico se prefieren los antibióticos bactericidas a los bacteriostáticos. Los primeros, como los betalactámicos o las fluoroquinolonas, causan la muerte de las bacterias. A diferencia de ellos, los bacteriostáticos (macrólidos) tan solo detienen su crecimiento [49]. Este efecto, que se estudia habitualmente *in vitro* mediante las denominadas curvas de letalidad (miden la reducción de un inóculo bacteriano a lo largo del tiempo en un caldo de cultivo), puede diferir del que acontece *in vivo*, ya que entran en juego otros factores como la respuesta del complemento, la propia actividad bactericida del suero y el sistema inmunológico. Es por ello por lo que en algunos metaanálisis y revisiones en los que se comparan antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, no se observa una clara diferencia en el beneficio clínico entre ellos [50,51]. No obstante, la comparación *in vitro* es relevante, incluso cuando son de la misma familia, ya que las pendientes de las curvas relacionadas con la cinética de muerte de los microorganismos y la reducción rápida del

inóculo bacteriano hace que se limite la probabilidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos, tanto mutacionales como asociados a elementos de transmisión horizontal.

La figura 1 recoge con datos tomados de Mezzatesta et al. [52] la actividad bactericida de diferentes antibióticos betalactámicos empleados en el tratamiento de la infección respiratoria, observándose clara diferencia entre ellos. Las concentraciones ensayadas de los antimicrobianos son dos veces el valor de la CMI. Cefditoreno muestra mayor efecto bactericida tanto cuando se miden los resultados a las 4 horas como a las 24 horas. En el caso de *H. influenzae* este efecto es algo menor en tiempos cortos, pero se iguala a las 24 horas. Se ha indicado que una disminución del inóculo bacteriano se relaciona con una más rápida estabilización del paciente, menor número de exacerbaciones en la EPOC y con ello unos mejores indicadores de reducción de costes [53]. Esta aseveración estaría alineada con la teoría del "fall and rise" expresada por Miravittles et al. [54,55] en la que se indica la necesidad de una disminución del inóculo bacteriano durante el tratamiento antimicrobiano en las exacerbaciones para lograr una mejoría clínica y favorecer un mayor tiempo entre exacerbaciones. La disminución del inóculo permitiría también menor desarrollo de resistencia.

Por otra parte, aunque no es uno de los factores microbiológicos exclusivamente determinantes en la elección de los

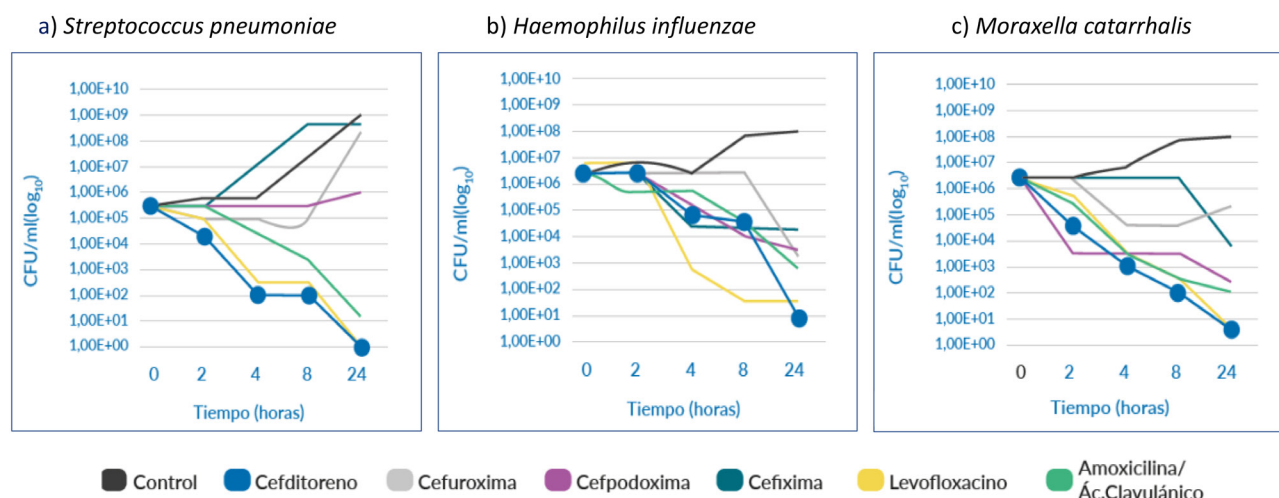


Figura 1 Curvas de letalidad de diferentes antimicrobianos utilizados en la infección respiratoria frente a *S. pneumoniae* (a), *H. influenzae* (b) y *M. catarrhalis*. Datos tomados de Mezzatesta et al. [52]

antimicrobianos, la actividad intrínseca de los mismos es relevante cuando se comparan unos con otros. Esto no significa que sea necesario elegir los antimicrobianos que tenga un menor valor de CMI ya que entran en juego otros factores como la farmacología del antimicrobiano y la concentración que se alcanza en el lugar de la infección. No obstante, un valor inferior de CMI, influye en una mayor probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico y la posibilidad de un menor desarrollo de mecanismos de resistencias, sobre todo los mutacionales [56]. La actividad intrínseca indica el valor de la concentración que inhibe el crecimiento de una bacteria. Como parámetro de comparación se emplea el valor de la CMI que además es el valor farmacodinámico utilizado en los estudios PK/PD (farmacocinética/farmacodinamia). Para definir el perfil de actividad intrínseca de un antimicrobiano se debe emplear el valor de la CMI en las bacterias que pertenecen a la población sin mecanismos de resistencia adquiridos, también denominada población salvaje caracterizada por valores de CMI inferiores al punto de corte epidemiológico (ECOFF). Los valores de ECOFF de cada antimicrobiano se encuentran recogidos en la página web de EUCAST (<https://mic.eucast.org/>).

El valor que suele representar mejor la actividad intrínseca de un antimicrobiano suele ser el de la CMI₅₀. Recoge el menor valor de CMI que inhibe el 50% de la población estudiada. Éste, en ausencia de mecanismos de resistencia, suele estar por debajo del ECOFF y por tanto incluido en la población salvaje. No debe emplearse el valor de la CMI₉₀ ya que está sujeto a elevaciones importantes cuando más del 10% de la población estudiada tiene mecanismos de resistencia. En la tabla 3 se recoge a modo de comparación los valores de CMI₅₀ de tres antimicrobianos empleados en la infección respiratoria, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima y cefditoreno [36]. En esta tabla no solo se incluyen poblaciones salvajes (sin mecanismos de resistencia adquiridos) sino también con mecanismos

de resistencia al objeto de comparar cómo se comportan los antimicrobianos (o lo que es lo mismo, cómo se ven afectados) cuando está presente un mecanismo de resistencia. Un análisis de los valores incluidos en la tabla 3 objetiva una menor actividad intrínseca de cefuroxima en comparación con los otros dos, siendo cefditoreno el antimicrobiano que presenta unos valores más bajos, incluso cuando existe un mecanismo de resistencia. Este hecho hace que el índice PK/PD que define a los betalactámicos, tiempo por encima de la CMI, sea más favorable para cefditoreno que para cefuroxima o amoxicilina-ácido clavulánico [36].

VENTANA DE SELECCIÓN Y CONCENTRACIÓN QUE PREVIENE LA APARICIÓN DE MUTANTES RESISTENTES

La infección respiratoria se caracteriza por un crecimiento de los microorganismos sobre la mucosa respiratoria alcanzando en general inóculos elevados (10⁷ UFC/mL). En el caso de la EPOC persisten además durante largos periodos de tiempo y la presión con antimicrobianos a los que se ven sometidos los microorganismos hace que se seleccionen fácilmente mutantes resistentes, sobre todo en los casos en los que las concentraciones que llegan al foco de la infección se encuentre en la denominada "ventana de selección"; rango de concentración entre el valor de la CMI y la concentración que previene la aparición de mutantes resistentes (CPM) también definida como CMI de los mutantes de primer nivel [56]. Se ha comprobado que la ausencia de erradicación bacteriana tras el tratamiento con antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC o en los pacientes con bronquiectasias aumenta la probabilidad de desarrollo de resistencias [57].

Durante la administración de los antimicrobianos, la se-

Tabla 3 Valores de CMI₅₀ de tres antibióticos betalactámicos orales empleados en infección respiratoria en diferentes patógenos con y sin mecanismos de resistencia [36]

Microorganismo Fenotipo de sensibilidad/resistencia	CMI ₅₀ (mg/L)		
	Amoxicilina-clavulánico	Cefuroxima	Cefditoreno
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0,012–0,06	0,03–0,06	≤0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Sensible a penicilina	≤0,015–0,06	≤0,03	≤0,015
Intermedio a penicilina	0,25–1	0,5–4	0,06–0,25
Resistente a penicilina	2 - ≥16	4–8	0,25–0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>			
Betalactamasa negativa	0,125–1	0,25–2	≤0,08
Betalactamasa positivo	0,12–2	1–2	≤0,08
BLNAR	2	0,5–4	≤0,08
BLPACR	4	4	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>			
Betalactamasa positivo	0,12	4	0,06–0,12

BLNAR = betalactamasa negativa resistente a ampicilina; BLPACR = betalactamasa positiva resistente a amoxicilina ácido clavulánico

lección de los mutantes resistentes puede producirse de manera dinámica a lo largo del tiempo. Estaría relacionada con la dosis del antimicrobiano y su frecuencia, su farmacocinética en el lugar de la infección (por ejemplo, la concentración de antimicrobiano en la mucosa respiratoria) y el tiempo durante el que se alcanzan concentraciones iguales o superiores a la CPM. Este hecho se complica aún más en la infección bronquial crónica, ya que se dan las condiciones apropiadas para la selección de aislados hipermutadores y el crecimiento en biopelículas [9]. Los hipermutadores son poblaciones bacterianas en las que la frecuencia de aparición mutantes resistentes es anormalmente elevada y por tanto tienen mayor facilidad para que estos se seleccionen durante el tratamiento, circunstancia demostrada en la exacerbación de la EPOC [47].

También la compartimentalización del nicho ecológico del trato respiratorio hace que las concentraciones del antimicrobiano no sean homogéneas en toda la mucosa, favoreciéndose la existencia de diferentes compartimentos de selección. Se ha comprobado sobre todo en los pacientes con fibrosis quística o con EPOC con colonización con *P. aeruginosa* [47]. Otras situaciones en las que es fácil objetivar el problema de la selección de mutantes resistentes es la que se presenta en los aislados de *H. influenzae* con mutaciones en la PBP3 (gen *ftsI*) [36,58]. Estos aislados pierden sensibilidad a las cefalosporinas orales como cefuroxima y cefixima y cuando los aislados además producen betalactamasas (aislados BLPACR) pierden también sensibilidad amoxicilina-ácido clavulánico y en mucha menor medida las cefalosporinas de uso intravenoso, cefotaxima y ceftriaxona, y la oral cefditoreno [36,38]. Este hecho influiría en la ventana de selección, que serían más estrecha al estar más cercanos los valores de CMI en las cepas salvaje con los

de las CMI en los mutantes resistentes (CPM) y también en las que sería más fácilmente superar la ventana de selección con la administración del antimicrobiano. La figura 2 representa la ventana de selección teórica de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y cefditoreno en función de los valores de CMI₅₀ obtenidos en los aislados de *H. influenzae* pertenecientes a la población salvaje y la población resistentes con mutaciones en el gen *ftsI* (PBP3) [36,38].

En *S. pneumoniae* la adquisición de resistencia por modificaciones de PBP está asociado a procesos de transformación de material genético. No obstante, se ha modelizado en sistemas dinámicos de cultivo y cocultivo con aislados con diferentes PBPs y niveles de sensibilidad, comprobándose igualmente la mayor afectación de cefaclor, cefuroxima y menor de cefditoreno [59].

EFFECTO SOBRE EL MICROBIOMA

El microbioma es el conjunto de microorganismos localizados de manera simbiótica en los epitelios o mucosas de barrera, siendo la relación entre la microbiota y el huésped igualmente simbiótica. En el tracto respiratorio y en el intestinal, las bacterias que integran el microbioma facilitan diferentes acciones, incluyendo un equilibrio de exclusión y de protección frente a la infección denominado "resistencia de colonización", no solo por un efecto de antibiosis entre los microorganismos sino también por estimular la secreción de posibles péptidos antimicrobianos [60]. La resistencia de colonización se ejerce por los microorganismos o comunidades de la microbiota habitual o residente (en general microorganismos anaerobios)

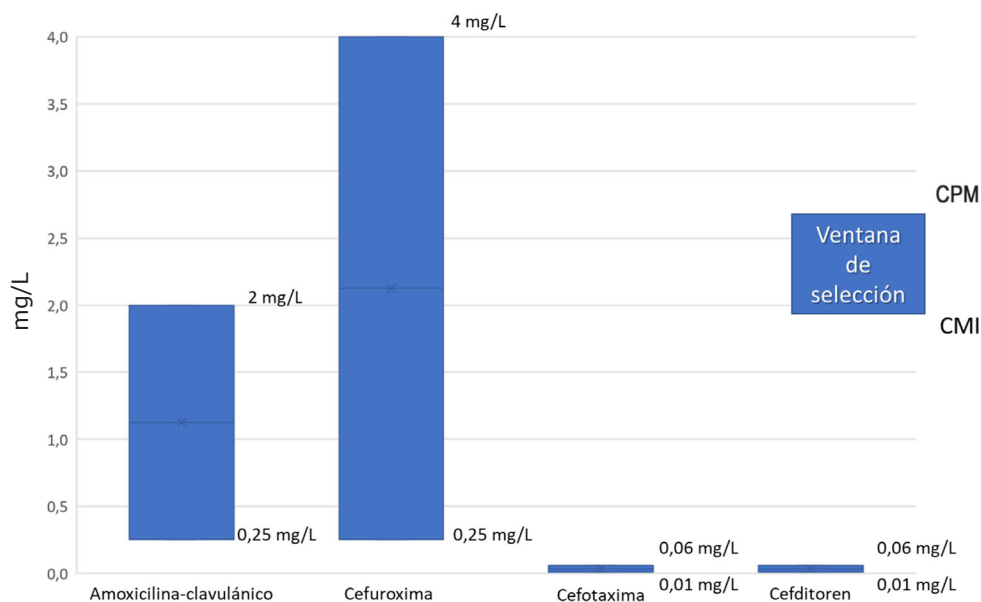


Figura 2 Ventanas de selección teórica de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y cefditoreno en *H. influenzae* con mutaciones en el gen *ftsI* (PBP3). Datos tomados de Giménez et al [36] y García-Cobos et al. [38]. La ventana de selección se define como el rango de concentración entre el valor de la CMI y la concentración que previene la aparición de mutantes resistentes (CPM) (ver texto).

que evitan la colonización por microorganismos patógenos (en general aerobios). Este hecho estaría relacionado con la resiliencia bacteriana ante la alteración del nicho ecológico, bien por cambios fisiológico o por el insulto que ejercen los antimicrobianos y la perturbación de las comunidades bacterianas por cambios fisiológicos [61].

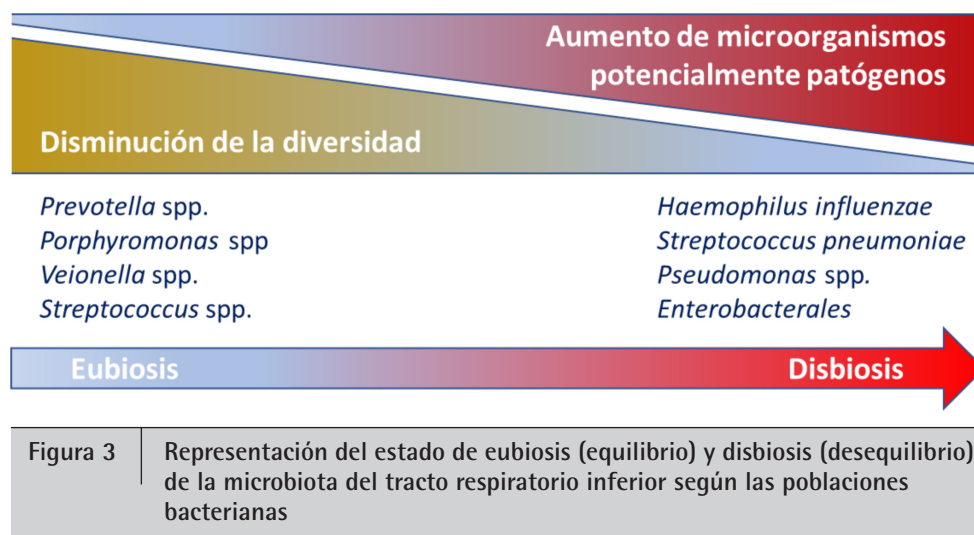
Tradicionalmente se ha analizado el efecto de los antimicrobianos sobre las diferentes poblaciones que lo integran, la posible selección de bacterias resistentes y su permanencia a lo largo del tiempo (daño colateral). Recientemente se ha revisado el daño ecológico de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección respiratoria sobre la microbiota intestinal [9,62]. En general, los macrólidos y la clindamicina tienen un mayor efecto sobre las comunidades bacterianas que integran la microbiota que los antibióticos betalactámicos ya que estos últimos tienen un menor efecto sobre los microorganismos anaerobios que los primeros. Excepción sería la asociación de amoxicilina con el ácido clavulánico que reduce de manera importante los microorganismos anaerobios y aumentan notablemente el de las enterobacterias.

La alteración de la microbiota puede mantenerse mucho tiempo después de terminar el tratamiento antimicrobiano y no siempre es dependiente de su duración [62,63]. La recuperación de la microbiota previa a la administración del antibiótico puede ser lento y es distinto para cada clase de antibiótico. La recuperación es más rápida tras el tratamiento con cefalosporinas (3 meses) que con amoxicilina-clavulánico (9 meses), fluoroquinolonas o macrólidos y clindamicina (mas de un año)

[63,64]. El nicho alterado por reducción de la abundancia de las bacterias habituales hace que pueda ocuparse por bacterias resistentes bien seleccionadas por el propio antimicrobiano o que se adquieran fácilmente otras bacterias resistentes o patógenas como es el caso de *Clotridioides difficile* (daño colateral). Se pierde el estado habitual de "resistencia de colonización" y el carácter resiliente de las comunidades bacterianas que integran de forma natural el nicho ecológico.

La mayoría de los estudios que analizan el daño colateral (desarrollo de resistencia) se han realizado en el ámbito hospitalario con antimicrobianos de amplio espectro (cefalosporinas amplio espectro y carbapenémicos). En estos trabajos, se ha comprobado que los antibióticos betalactámicos (excepto los que se asocian con inhibidores de betalactamasas) modifican escasamente los microorganismos anaerobios, pero pueden provocar la selección de enterobacterias productoras de BLEE e incluso de las productoras de carbapenemasas. Las fluoroquinolonas afectan de manera importante a las enterobacterias y tienen un marcado efecto en el desarrollo de la infección por *C. difficile*, siendo aún mayor cuando se administra clindamicina. Las cefalosporinas orales, como cefditoreno, tendría la misma consideración que las de amplio espectro de uso intravenoso (cefotaxima o ceftriaxona). En países con mayor consumo de cefalosporinas no se ha evidenciado una mayor incidencia de infección por *C. difficile*, incluso la tendencia sería opuesta [65].

El impacto de los antimicrobianos sobre la microbiota respiratoria ha sido menos estudiado que sobre la intestinal.



Su interés se ha centrado mayoritariamente en pacientes con asma, bronquiectasias, fibrosis quística o EPOC [66]. En la mayoría de los casos y al igual que en los estudios sobre la microbiota intestinal se concluye el efecto protector que tiene ciertos microorganismos anaerobios encuadrado en el grupo de los *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, ...) y el estado de disbiosis (desequilibrio) que se genera cuando desaparecen y sobrecrecen las *Proteobacterias* (*Pseudomonas* spp., *Enterobacterales*, *Haemophilus* spp...) y algunos *Firmicutes* (*S. pneumoniae*) (Figura 3). También el estado de inflamación local que se genera con el sobrecrecimiento de estos últimos, con mayor presencia durante las exacerbaciones. En este caso parece también importante el estado de resiliencia de determinados microorganismos para recuperar el estado de eubiosis (equilibrio) [67].

El uso de los antimicrobianos en la infección respiratoria tendería un efecto beneficioso en la disminución o incluso erradicación de los microorganismos patógenos o potencialmente patógenos, pero también sobre la microbiota residente. Un balance adecuado de los mismos, mayor efecto sobre éstos, pero menor sobre la microbiota habitual haría una elección mas adecuada de los tratamientos. Por último, dada la interconexión que existe entre la microbiota intestinal y la respiratoria, ejercida por la homeostasis y los metabolitos de las bacterias, la elección de los antimicrobianos ha de realizarse desde un prisma ecológico sobre ambas microbiota [68].

CONCLUSIONES

La elección del tratamiento antimicrobiano en la NAC y en la exacerbación en los pacientes con EPOC requiere el conocimiento de los patógenos que la producen, los posibles mecanismos de resistencia, así como aspectos relacionados con las características de los antimicrobianos. Entre estas se incluyen su actividad intrínseca, la acción bactericida y capacidad para evadir la emergencia de los mecanismos de resistencias. Asimismo, es preciso valorar el posible daño ecológico seleccio-

nando aquellos que preserven la resistencia de colonización y limiten el daño colateral con la selección de bacterias resistentes tanto en los patógenos que producen las infecciones y los microorganismos que integran la microbiota.

CONFLICTO DE INTERÉS

Este manuscrito ha sido redactado por RC como parte de un programa de formación financiado por Meiji Pharma Spain, S.A. RC ha participado en programas de formación financiados por Chiesi y Zambon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care*. 2020; 26:433-441. doi: 10.1097/MCC.0000000000000755.
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan 5; S1198-743X(20)30778-3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
3. Buehrle DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 22;7(12):ofaa575. doi: 10.1093/ofid/ofaa575.
4. Fishman JA. The epidemiology of community-acquired respiratory viruses during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Dec; 20(12):3680. doi:10.1111/ajt.16382.
5. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e65-e75. doi:10.1093/cid/ciaa1728.
6. Troeger CE, Blacker BF, Khalil IA, Zimsen SRM, Albertson SB, Abate

- D, et al., Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:69-89. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30496-X
7. González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(5):461-484. PMID: 30284414
 8. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, Rigau D, Torres A. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol.* 2020 Mar;56 Suppl 1:1-10. doi:10.1016/j.arbres.2020.01.014.
 9. Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32:497-515. PMID: 31795630
 10. Cilloniz C, Dominedò C, Nicolini A, Torres A. PES Pathogens in severe community-acquired pneumonia. *Microorganisms.* 2019 Feb 12;7(2):49. doi:10.3390/microorganisms7020049.
 11. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2020 Oct 5;12:11. doi:10.1186/s41479-020-00074-3.
 12. Molina J, González-Gamarra A, Ginel L, Peláez ME, Juez JL, Artuñedo A, et al. CAPPRIC Study-Characterization of Community-Acquired Pneumonia in Spanish adults managed in primary care settings. *Microorganisms.* 2021 Feb 28;9(3):508. doi: 10.3390/microorganisms9030508.
 13. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
 14. Gilbert DN, Leggett JE, Wang L, Ferdosian S, Gelfer GD, Johnston ML, et al. Enhanced detection of community-acquired pneumonia pathogens with the BioFire® Pneumonia FilmArray® panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 99:115246. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115246.
 15. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology.* 2017; 22:634-650. doi: 10.1111/resp.13032.
 16. Dima E, Kyriakoudi A, Kaponi M, Vasileiadis I, Stamou P, Koutsoukou A, et al. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): current perspectives. *Respir Med* 2019; 157:1-6. doi:10.1016/j.rmed.2019.08.012.
 17. García-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients with chronic inflammatory airway diseases. *J Clin Med.* 2020; 9(12):3800. doi: 10.3390/jcm9123800.
 18. Chai YH, Xu JF. How does *Pseudomonas aeruginosa* affect the progression of bronchiectasis? *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):313-318. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.010.
 19. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020 Nov 5;29(158):200199. doi:10.1183/16000617.0199-2020.
 20. Wu F, Zhou Y, Wang Z, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis.* 2020 May;12(5):1811-1823. doi:10.21037/jtd-20-1914.
 21. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356.
 22. Ronaldson SJ, Raghunath A, Torgerson DJ, Van Staa T. Cost-effectiveness of antibiotics for COPD management: observational analysis using CPRD data. *ERJ Open Res.* 2017 Jun 19;3(2):00085-2016. doi: 10.1183/23120541.00085-2016.
 23. Sánchez Fabra D, Ger Buil A, Torres Courchoud I, Martínez Murgui R, Matia Sanz MT, Fiteni Mera I, et al. Antimicrobial management in community acquired pneumonia in hospital at home: Is there room for improvement? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020 Nov 5;S0213-005X(20)30311-6. doi:10.1016/j.eimc.2020.10.002.
 24. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2013; 67(6):497-515. doi: 10.1016/j.jinf.2013.08.010.
 25. Bathoorn E, Groenhof F, Hendrix R, van der Molen T, Sinha B, Kerstjens HA, Friedrich AW, Kocks JW. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 13;12:285-290. doi: 10.2147/COPD.
 26. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Documento de consenso del tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(10):651-664. doi:10.1016/j.arbres.2020.04.023.
 27. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31:186-202. PMID: 29619807
 28. Diallo OO, Baron SA, Abat C, Colson P, Chaudet H, Rolain JM. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23:430-438. doi:10.1016/j.jgar.2020.10.009
 29. Dewé TCM, D'Aeth JC, Croucher NJ. Genomic epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Genom.* 2019; 5(10):e000305. doi:10.1099/mgen.0.000305.
 30. Baker S, Thomson N, Weill FX, Holt KE. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Science.* 2018; 360(6390):733-738. doi: 10.1126/science.aar3777.
 31. NIHR Global Health Research Unit on Genomic Surveillance of AMR. Whole-genome sequencing as part of national and international surveillance programmes for antimicrobial resistance: a

- roadmap. *BMJ Glob Health*. 2020 Nov;5(11):e002244. doi: 10.1136/bmjgh-2019-002244.
32. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am J Ther*. 2017 May;24(3):e361-e369. doi:10.1097/MJT.0000000000000551.
 33. Waites KB, Ratliff A, Crabb DM, Xiao L, Qin X, Selvarangan R, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as determined from a national surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2019 Oct 23;57(11):e00968-19. doi: 10.1128/JCM.00968-19.
 34. Guiton AK, Wright GD. Antimicrobial resistance and respiratory Infections. *Chest*. 2018; 154:1202-1212. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.019.
 35. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, Benito N, Grau S. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Aug 28;32(4):e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19.
 36. Giménez MJ, Aguilar L, Granizo JJ. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Nov 2;13:40. doi: 10.1186/s40248-018-0152-5.
 37. Cantón R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28 Suppl 2:S115-27. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.06.001.
 38. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, Cercenado E, Campos J. Isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69:111-6. doi: 10.1093/jac/dkt324.
 39. Domenech A, Tirado-Vélez JM, Fenoll A, Ardanuy C, Yuste J, Liñares J, de la Campa AG. Fluoroquinolone-resistant pneumococci: dynamics of serotypes and clones in Spain in 2012 compared with those from 2002 and 2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:2393-9. doi: 10.1128/AAC.02669-13.
 40. Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, Martí S, de la Campa AG, Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:461-6. doi: 10.1128/AAC.04005-14.
 41. Dominguez MA, Pallares R. Antibiotic resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis*. 1998 Apr;11(2):139-45. doi:10.1097/00001432-199804000-00009.
 42. Cantón R. Resistance trends in *Moraxella catarrhalis* (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother*. 2004 Dec;16 Suppl 6:63-70. doi:10.1080/1120009x.2004.11782403.
 43. Kyd JM, McGrath J, Krishnamurthy A. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics in infections of COPD patients. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(4):521-30. doi: 10.2174/138945011794751519.
 44. Ho J, Ip M. Antibiotic-Resistant Community-Acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1087-1103. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.002.
 45. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30:747-809. doi: 10.1128/CMR.00114-16;
 46. Rodrigo-Troyano A, Melo V, Marcos PJ, Laserna E, Peiro M, Suarez-Cuartin G, Perea L, Feliu A, Plaza V, Faverio P, Restrepo MI, Anzueto A, Sibila O. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients with frequent hospitalized exacerbations: A prospective multicentre study. *Respiration*. 2018;96(5):417-424. doi: 10.1159/000490190.
 47. Maciá MD, Blanquer D, Togores B, Saulea J, Pérez JL, Oliver A. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:3382-6. doi: 10.1128/AAC.49.8.3382-3386.2005.
 48. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat*. 2015 Jul-Aug;21-22:41-59. doi: 10.1016/j.drug.2015.08.002.
 49. Baquero F, Levin BR. Proximate and ultimate causes of the bactericidal action of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Feb;19(2):123-132. doi:10.1038/s41579-020-00443-1.
 50. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70:382-95. doi:10.1093/jac/dku379.
 51. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of "Static vs Cidal": A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 17;66(9):1470-1474. doi:10.1093/cid/cix1127.
 52. Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, Nicolosi D, Toscano MA, Stefani S, Nicoletti G. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*. 2009; 21:378-82. doi: 10.1179/joc.2009.21.4.378
 53. Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest*. 1998; 113 (4 Suppl):249S-255S. doi:10.1378/chest.113.4_supplement.249s.
 54. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl*. 2002 Jul;36:9s-19s. doi:10.1183/09031936.02.00400302.
 55. Miravittles M, Anzueto A. Chronic Respiratory Infection in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What is the role of antibiotics? *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 23;18(7):1344. doi: 10.3390/ijms18071344.
 56. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2011; 35:977-91. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x
 57. Sethi S, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstocky D et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*. 2016; 44:65-76. doi: 10.1007/s15010-015-0833-3.
 58. Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom*. 2018 Sep;4(9):e000214. doi:10.1099/mgen.0.000214.
 59. Cafini F, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M, González N, Granizo JJ, Martín-Herrero JE, Prieto J. Cidal activity of oral

- third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27:679-83. doi:10.1093/jac/dkm078
60. Meade KG, O'Farrelly C. β -Defensins: Farming the microbiome for homeostasis and health. Front Immunol. 2019 Jan 25;9:3072. doi: 10.3389/fimmu.2018.03072.
61. Woerther PL, Lepeule R, Burdet C, Decousser JW, Ruppé É, Barbier F. Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? Int J Antimicrob Agents. 2018; 52:762-770. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.026.
62. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. Genome Med. 2020 Sep 28;12(1):82. doi:10.1186/s13073-020-00782-x.
63. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. J Infect. 2019 Dec;79(6):471-489. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.008.
64. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology (Reading). 2010; 156(Pt 11):3216-3223. doi: 10.1099/mic.0.040618-0.
65. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 2017; 72:1-18. doi: 10.1093/jac/dkw385.
66. Man WH, de Steenhuijsen Piers WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nat Rev Microbiol. 2017; 15:259-270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
67. Huang YJ, Erb-Downward JR, Dickson RP, Curtis JL, Huffnagle GB, Han MK. Understanding the role of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease: principles, challenges, and future directions. Transl Res. 2017; 179:71-83. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.007.
68. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. J Immunol Res. 2020 Jul 31;2020:2340670. doi: 10.1155/2020/2340670.

Enrique Contreras-Macías¹
Antonio Gutiérrez-Pizarra¹
María Aguas Robustillo-Cortés²
Ramón Morillo-Verdugo¹

High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV

¹UGC Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, Spain.

²UGC Farmacia, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain.

Article history

Received: 21 August 2020; Revision Requested: 23 November 2020; Revision Received: 30 November 2020; Accepted: 9 December 2020; Published: 27 January 2021

ABSTRACT

Objectives. People living with HIV (PLWHIV) have now a near-normal life expectancy and thus, a higher risk of polypharmacy. The main objective was to assess the correlation between medication regimen complexity index (MRCI) and quality of life (EQ-5D) and health utilities among PLWHIV patients on ART.

Patients and methods. Observational prospective single-center study including adult PLWHIV on ART from January to March-2020 attended at hospital pharmacy outpatient service according to a Capacity-Motivation-Opportunity (CMO) pharmaceutical care model.

Results. A total of 428 patients were included, mean age of 50 ± 10.9 years, 82.2% males. Negative correlation ($r^2 = -0.147$; $p = 0.0002$) between MRCI and EQ-5D was found. Relationship between the comorbidity pattern and quality of life, was also observed. Regarding MRCI, Anxiety/Depression, Pain/discomfort and Self-Care were the dimensions with the worst assessment.

Conclusions. A new multidimensional revised care plan for PLWHIV focussed on optimising overall patient care, not limited to viral load goal achievement alone but also in their pharmacotherapeutic complexity and quality of life is needed

Keywords: HIV, medication complexity index, quality of life, CMO model.

Correlación entre un alto nivel de complejidad farmacoterapéutica y peor calidad de vida en pacientes con VIH

RESUMEN

Objetivos. Los pacientes VIH tienen ahora una esperanza de vida casi normal y, por tanto, un mayor riesgo de polifarmacia. El objetivo principal fue evaluar la correlación entre el índice de complejidad de la medicación (MRCI) y la calidad de vida (EQ-5D) y su influencia en la salud de los pacientes VIH en tratamiento antirretroviral (TAR).

Pacientes y métodos. Estudio observacional prospectivo en un solo centro que incluyó a pacientes adultos con TAR de enero a marzo de 2020, atendidos en las consultas de farmacia hospitalaria de acuerdo con un modelo CMO de atención farmacéutica.

Resultados. Se incluyeron 428 pacientes, edad media $50 \pm 10,9$ años, 82,2% varones. Se encontró correlación negativa ($r^2 = -0,147$; $p = 0,0002$) entre MRCI y el índice de calidad de vida EQ-5D. También se observó relación entre el patrón de comorbilidad y el EQ-5D. En cuanto al MRCI, Ansiedad / Depresión, Dolor / malestar y Autocuidado fueron las dimensiones con peor valoración.

Conclusiones. Se necesita un nuevo plan de atención multidimensional revisado para pacientes VIH en tratamiento con TAR, centrado en optimizar la atención general del paciente, y no limitado sólo al logro de la meta de carga viral, sino también en su complejidad farmacoterapéutica y calidad de vida.

Palabras clave: VIH, índice de complejidad de la medicación, calidad de vida, CMO model.

INTRODUCTION

As a result of the successful treatment of HIV over the last four decades, people living with HIV (PLWHIV) have now

Correspondence:
Dr. Antonio Gutiérrez-Pizarra
Pharmacy Unit. Hospital Universitario Virgen Valme.
Ctra. de Cádiz Km. 548,9. Seville, Spain
Phone: +34675350125
E-mail: boticarios@gmail.com

a near-normal life expectancy [1]. This challenge, due mainly to the success of the antiretroviral treatment (ART), has resulted in clinical services now seeing an older HIV cohort, with patients experiencing many of the problems of an older HIV-negative cohort such as multiple medical diagnoses, polypharmacy and frailty [2]. All of this leads to a greater attention to PLWHIV population, both young and older, as they are more complex patients than general population [3-5].

The progressive aging of our patients, the higher risk of polypharmacy, the increase of the risk of adverse events due to less functional reserve (hepatic and renal), the chronic inflammation and the impairment of the immune system, contribute to worsening the quality of life (QoL) of these persons [6]. Known as PLWHIV, they develop the same comorbidities as the general population, but at earlier ages, estimating that they occur 10 years earlier than the general population [3,7]. Low-grade chronic inflammatory processes have been described as a risk factor for the development of comorbidities. Low-grade chronic inflammatory processes have been described as a risk factor for the development of comorbidities. In the HIV population, the presence of subclinical chronic inflammation has been observed, finding a relationship with the earlier appearance of the different comorbidity patterns [8]. Indeed, a higher number of medications and complicated schedules or special instructions (time of the day, food interactions) could contribute to a greater patient difficulty or interest in following in a proper way treatment recommendations. In this context, different tools to assess the pharmacotherapy complexity have been developed. Those tools would be the first step toward obtaining a better understanding not only quantitative, but also qualitative, about how the complexity of drug prescribed affects adherence, medical outcomes and QoL [9].

Measuring QoL has become important in clinical research, as it is considered the gold standard to report the patient's experiences with illness and treatment. Changes in QoL from the patient perspective before and after health care interventions can be monitored with instruments like the EQ-5D, a standardized questionnaire that provides a simple, generic measure of health for clinical and economic appraisal [10]. EQ-5D provides health utilities, widely used in cost-effectiveness and decision analyses where different treatments are compared [11].

New ART regimens have changed the landscape of HIV therapy, providing important advantages, including a higher efficacy and optimal safety profile [12]. However, there is scarce data regarding the effect of ART and concomitant drugs, measured by medication regimen complexity index (MRCI) on QoL. Nowadays most of the evidence comes from clinical trials, in which certain subpopulations such as ageing people are underrepresented. It is necessary to establish comprehensive care processes for these patients from all areas, including the pharmacotherapeutic field, always keeping the patient as a priority. Assessment of QoL in real life from PLWHIV patients is needed to evaluate the health impact of overall drugs prescribed.

The main objective of this study was to assess the correlation between MRCI and QoL (EQ-5D) and health utilities

among PLWHIV patients on ART. Another secondary objective was to analyse the influence of treatment in domains of EQ-5D-5L questionnaire.

PATIENTS AND METHODS

Design and study population. This was an observational prospective single-center study. PLWHIV aged 18 years-old or over on ART attending at hospital pharmacy outpatient service from January to March-2020 were included. Those patients received the pharmacotherapeutic follow-up already routinely applied to ambulatory care patients according to a Capacity-Motivation-Opportunity (CMO) pharmaceutical care model [13-15]. CMO (Capacity-Motivation-Opportunity) is a new model whose cornerstones are: capacity, understood as providing individualized pharmaceutical care adapted to each patient, through stratification; Motivation, in order to reach goals with drug therapy, replacing the traditional clinical interview with a motivational interview; and finally, Opportunity, providing follow-up beyond the personal consultation, through information, communication and learning technologies. Patients were excluded if participating in a clinical trial or did not give their written informed consent.

The study fulfilled all the ethical requirements and was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Virgen de Valme (C.I. 0937-N-20).

The following variables were analyzed: demographic (age, sex); analytical data, plasma viral load (copies/mL), CD4 cell count (cells/ μ L); and clinical variables related to comorbidities and pharmacotherapeutics, such as type of ART, concomitant medications and presence of polypharmacy. Only those patients with all variables completed were included in the analysis.

To describe the patterns of multimorbidities, we employed the categorization proposed by Prados-Torres et al who classified the patterns depending on the type of disease they were diagnosed including: cardiometabolic, geriatric-depressive, thyroid mechanic and mixed [16]. Patients were categorized to a specific pattern when they had been diagnosed with at least two diseases included in the pattern.

Polypharmacy was defined as the use of 6 or more different drugs, including antiretroviral medication; major polypharmacy was restricted to the use of ≥ 11 different drugs. To describe the patterns of polypharmacy, we employed the categorization proposed by Calderón-Larrañaga et al. [17] who classified the patterns depending on the type of disease they were intended to treat cardiovascular, depression-anxiety, acute respiratory infection, chronic pulmonary disease, rhinitis-asthma, pain and menopause. After categorizing a drug according to the anatomical therapeutic chemical classification system up to the first three levels, a patient was categorized to a specific pattern when at least three drugs included in the pattern were dispensed.

Finally, pharmaceutical care variables such as the classification of the stratification of patients according to the

risk-stratified model for pharmaceutical care in HIV-patients of Spanish Society of Hospital Pharmacy were recorded.

The MRCI index is a validated 65-item tool that evaluates treatment regimen complexity based on the number of medications, dosage form, dosage frequency, and additional or special instructions. This index score ranges from 1.5 (for someone taking a single tablet or capsule taken once a day) to an undefined maximum since the score increases with the number of medications; greater scores indicate higher complexity [18]. Additionally, according to Morillo-Verdugo et al [19] a cut-off value of 11.25 for MRCI index score was employed for considering complex patient.

All patients were asked to complete the Spanish version of the EQ-5D, an instrument previously used to assess QoL in chronic patients. There are two versions of the EQ-5D, EQ-5D-3L and EQ-5D-5L, the last one was employed because it is more sensitive to changes in health status. EQ-5D-5L provides a simple description of the patient's self-perceived health status covering five health dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, with five response options (no problems, slight problems, moderate problems, severe problems and extreme problems). Any response in the items "slight, moderate, severe or extreme" were considered as having "problems", for each dimension. The questionnaire also provides a self-reported Visual Analogue Scale (VAS), which measures the patients' health on a scale from 0 to 100, where 0 reflects the worst imaginable health status and 100 the best imaginable health status. The patient response in the five dimensions results in a five-digit code, which can be transformed to a single measure called EQ-5D index or utility value. It ranges from 0 (reference value assigned to death) to 1 (perfect health), with the possibility of negative values for health states considered worse than death. It is a health summary score used in the clinical and economic evaluation of healthcare as well as in population health surveys. Although the EuroQol Group has already developed a methodology for eliciting value sets for the 5L version in some countries, no EQ-5D-5L value set was available in Spain at the moment of the study. Therefore, following the EuroQol recommendation, an interim mapping method or crosswalk to obtain 5L value sets from the existing 3L values for Spain was used in this study [20].

Regarding the main variable, QoL was measured with the EQ-5D-5L questionnaire, which allowed the 5 dimensions analyzed in each patient to be analyzed separately based on 5 possible responses. In our cases, to facilitate the correlation analysis with the QoL, we have combined the responses in three categories (answer 1: no problems; answer 2: slight-moderate problems; answer 3: severe-extreme problems).

Statistical analysis. Discrete variables were expressed as counts (percentage) and continuous variables as medians and interquartile ranges (IQRs) or means and standard deviation (SD). Differences in categorical variables were calculated using a two-sided likelihood ratio chi-square test or Fisher exact test, and the t-student test or U-Mann-Whitney test were used for

continuous variables, when appropriate. The adjustment or not to normality will be verified by Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk tests, according to the size of the groups.

One-way ANOVA was used to understand if there are statistically significant differences and the effect that the comorbidity pattern has on the QoL of patients. To test whether comorbidities affect differently according to gender and influence on the QoL of patients, we use a multiple comparison approach by Bonferroni adjustment where statistical significance was defined as $p < 0.005$. We used Spearman's or Pearson correlation analysis to test linear association between MRCI and QoL-5D index. The threshold for statistical significance was defined as $p < 0.05$. Data analysis was performed using SPSS for Windows 25.0.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). and for the graphic representation, the Microsoft Office package, Excel v2016 software, was used. The trend lines were presented smoothly with logarithmic transformation.

RESULTS

A total of 428 patients were included in this study, mean age of 50 ± 10.9 years, 82.2% males. Baseline characteristics of patients are shown in Table 1. At baseline 396 patients presented an undetectable viral load (< 20 cop/mL) (96.5%) and a $CD4+ > 200$ cell/mm³ count (97.4%). Globally, the number of patients stratified according to the CMO pharmaceutical care model were 369 in level 3 (86.2%), 42 in level 2 (9.8%) and 17 in level 1 (4.0%).

Overall, 25.9% (N=111) of patients presented polypharmacy, 5.4% (N=23) had major polypharmacy.

The MRCI index mean was 6.9 ± 5.5 . Moreover, MRCI index was higher in patients stratified as N1 (12.4 ± 8.4) compared to N2 (9.2 ± 5.9) and N3 (4.7 ± 4.8) ($p = 0.001$). A MRCI value greater than 11.25 (complex patients) was observed in 88 patients (20.6%). The mean value of EQ-5D-5L was 76.1 ± 19.8 points. Additionally, QoL was higher for patients stratified as N3 (74.6 ± 18.7) compared to N2 patients (59.4 ± 22.8) and N1 (66.4 ± 27.3) ($p = 0.0002$).

Spearman's test showed a moderate, negative correlation ($r^2 = -0.147$; $p = 0.0002$) between MRCI and EQ5D from baseline to last evaluation (Figure 1).

ANOVA test showed the existence of a relationship between the comorbidity pattern and QoL, being statistically significant in the geriatric-depressive ($p = 0.003$) and thyroid-mechanic ($p = 0.002$) patterns. The Radar chart demonstrated the most affected dimensions at the time of the MRCI index score calculation (Figure 2). The dimensions with the worst assessment were Anxiety/Depression, Pain/discomfort and Self-Care according to what was obtained in the ANOVA test. Likewise, the multiple comparison table shows how there is a statistically significant influence on the QoL in men with a geriatric-depressive patterns [$F(74,428) = 5.1$; $p = 0.003$] and women with thyroid-mechanic comorbidity patterns [$F(56,428) = 7.1$; $p = 0.002$].

Table 1		Baseline demographics, clinics, pharmacotherapeutics and pharmaceutical care characteristics.
		Total cohort N=428
Demographics		
Age (years); mean \pm SD		50 \pm 10.9
Gender (Male); n, (%)		352 (82.2)
CDC classification (AIDS)		92 (21.5)
Clinics		
CD4 level (>200 cells/ml)		417 (97.4)
Undetectable viral load (<50 c/ml)		396 (96.5)
Comorbidities		
Cardiometabolic		148 (34.6)
Geriatric depressive		44 (10.3)
Thyroid mechanic		28 (6.5)
Pharmacotherapeutics		
ART type		
NRTI + INI		240 (56.1)
NRTI + NNRTI		49 (11.4)
NRTI + IP		86 (20.1)
Concomitant medication (number of drugs); mean \pm SD		3.5 \pm 3.0
Polymedicated; n, (%) ^a		111 (25.9)
Polypharmacy patterns		
Cardiovascular		48 (11.2)
Anxious-depressive		17 (4.0)
CPOD		6 (1.4)
Mixed		40 (9.3)
MRCI (points); mean \pm SD		6.9 \pm 5.5
Pharmaceutical care		
Stratification ^b		
N3		369 (86.2)
N2		42 (9.8)
N1		17 (4)

ART: Antiretroviral therapy; NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; INI: Integrase inhibitors; NNRTI: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; IP: protease inhibitor; MRCI: medication regimen complexity index.

^aDistribution of MRCI according to polymedication status [Polymedicated 13.6 \pm 6.1 vs. 4.5 \pm 2.6 in non polymedicated].

^bDistribution of MRCI according to stratification [N3, 6.6 \pm 4.9; N2, 12.1 \pm 13.2; N1, 12.4 \pm 8.4; ANOVA pintergroups <0.001]

DISCUSSION

Our findings indicate that high MRCI values in PLWHIV are related to worse QoL. The negative statistical correlation shows

how there is an increase in the MRCI value to the detriment of the QoL perceived by the patient.

To our knowledge, this is the first study that clearly correlates pharmacotherapeutic complexity with poorer QoL in

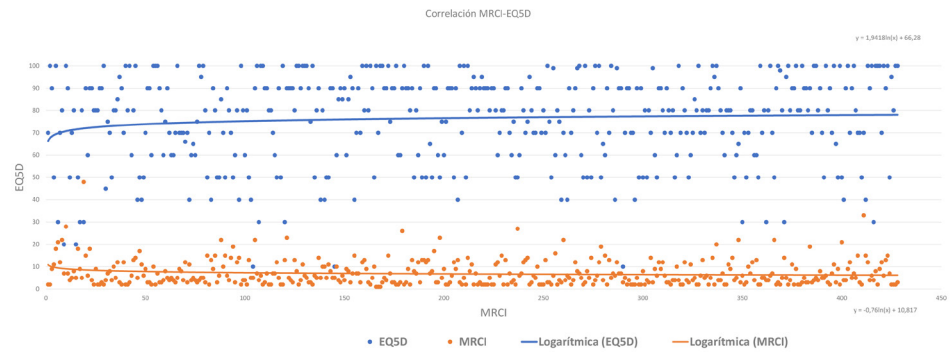


Figure 1 Curve for Quality of Life (EQ-5D) in relation to the Medication Regimen Complexity Index (MRCI) value.

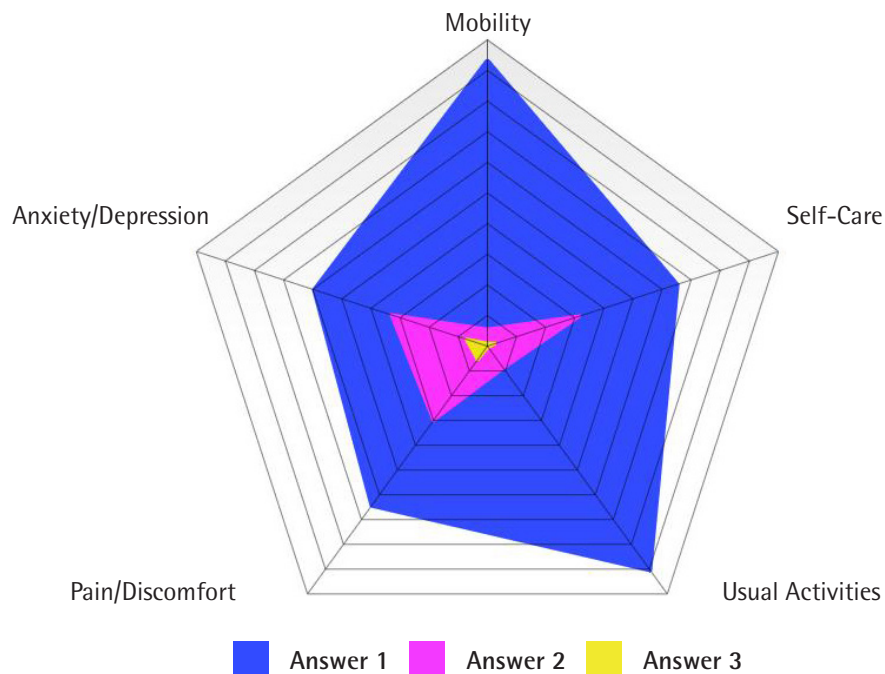


Figure 2 Radar graph with the characteristics of the 5 dimensions of the EQ-5D-5L questionnaire. Answer 1: no problems; Answer 2: slight-moderate problems; Answer 3: severe-extreme problems.

PLWHIV. Previous studies observed that polypharmacy was strongly associated with a poorer QoL among PLWHIV [21-23]. Furthermore, Keaei et al. [24], showed that the dimensions of pain/discomfort and anxiety/depression were more affected in this kind of patients coinciding with the results of our study. However, the definition of polypharmacy employed by Keaei et al. could be inappropriate to relate the QoL since we can find patients who take the same number of drugs but have different MRCI values. Moreover, MRCI index has been validated as

a tool to analyse the treatment and the complexity associated with this [25].

Nowadays, the WHO strategy calls for person-centred chronic care for PLWHIV, implicitly acknowledging that viral suppression is not the ultimate goal of treatment. Regarding HIV treatment, the strategy puts forth the '90-90-90' target championed by Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). This target is also important from a public health perspective since achieving such a large increase in the num-

ber of virally suppressed people would greatly reduce onward transmission of the disease. According to the proposal of Lazarus et al, it is necessary to add a 'fourth 90' to the treatment target [23]. This new target would be to get 90% of PLWHIV with undetectable viral load to have a good QoL. Furthermore, they suggested that a good health-related QoL for PLWHIV requires attention to two domains: comorbidities and self-perceived QoL. According to our results, the relationship between certain patterns of comorbidity and the worsening of the QoL makes individualized care essential, focusing on its comorbidities [26]. Therefore, it is a field of research to exploit given the greater vulnerability of PLWHIV to age-related conditions because they present a greater number of comorbidities and other age-related conditions at an earlier age than general population.

Knowledge of the domains of health-related QoL that are most affected in patients who are 'controlled' can assist in the development of specific interventions to optimise the health of these individuals, especially undetectable patients. The results of our study indicate the need for monitoring mental health and pain/discomfort at medical and pharmaceutical consultations. The use of specific questionnaires may be recommended. Undertaking a medicines reconciliation evaluation may also be merited to determine primary care prescribing of psychoactive medications or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the use of over-the-counter medications that may be required by patients to treat underlying comorbidities. This represents an additional facet to the multidisciplinary approach to managing PLWHIV patients in the hospital setting. However, management of high complexity older patients should be included in deprescribing or optimizing strategies, with particular focus on the potential for anxiety/depression interactions, inappropriate drug medication or non-adherence to concomitant drugs at routine healthcare.

Several limitations are worth noting. First, our study was based at a single urban safety net hospital, so generalizability to other settings and patient population would be a priority. However, our study is one of the largest population cohort studying how MRCI may influence over QoL among PLWHIV to date. We had the advantage of being able to extract data from both inpatient and outpatient health information systems to create an important and longitudinal profile of patients and their risk factors. These results may not apply to hospitals lacking MRCI or EQ5D routinely or those without any outpatient care data. Nonetheless, both EQ5D and MRCI tools, are easy to collect and implement, because it includes different elements that would be reasonably available in all kind of hospitals.

Finally, although we used rigorous statistical methods to explore our model, our validation was limited to our internal data set. Due to our hospital system cares for most HIV-infected patients, we believe that this reflects a nowadays real-world setting where a large proportion of HIV-infected patients are engaged in routine HIV care. Anyway, future efforts should validate how MRCI could be used to further profile the interventions and the type of patient that will po-

tentially be a candidate for closer monitoring by the multidisciplinary team.

Despite these potential limitations, this study has successfully identified the correlation between MRCI and QoL. HIV specialist interventions should be carried out more frequently and intensively in current patients, with a methodology that takes into account their needs and individual characteristics and not focused on the prescribed medication, stressing the importance of an effective patient care model to closely monitor high risk-patients. As PLWHIV is becoming increasingly complex, it is increasingly necessary to individualize health care by offering a work system more oriented to their individual needs.

One of the most important pending challenges for the future is to adapt a multidisciplinary methodology to the needs of the multidimensional approach needed on PLWHIV, especially those with greater pharmacotherapeutic complexity, who may have a higher risk of non-adherence, hospital readmissions and worse health outcomes. For this reason, it would be necessary to incorporate new concepts and strategies of joint work to carry out multidimensional interventions.

In conclusion, the results of our study form the basis for a new revised care plan for PLWHIV focussed on optimising overall patient care, not limited to viral load goal achievement alone but also in their pharmacotherapeutic complexity and QoL. No doubt, not only multidisciplinary, but also multidimensionally would be the most successful to approach PLWHIV in the near future.

FUNDING

None to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Cahill S, Valadez R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e7-e15. doi:10.2105/AJPH.2012.301161.
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Van Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi C et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis*; 2011, 53(11): 1120-1126. doi: 10.1093/cid/cir627.
4. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15(3):413-23. doi: 10.3851/IMP1540.

5. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65–74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr.* 2018; 18(1): 99 DOI 10.1186/s12877-018-0789-0
6. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(12):1787–97. doi: 10.1093/cid/ciu701.
7. Negro E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al. Aging in HIV-infected subjects: a new scenario and a new view. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1–9.
8. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl 1):S4–9. doi:10.1093/gerona/glu057.
9. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):826–835. doi:10.1002/phar.1452
10. San Miguel R, del Villar V, Perez C, de Frutos M, Mar J, Coma MJ. Role of health-related quality of life measurements in the design of drug clinical trials. *Farm Hosp.* 2010;34(1):16–22. doi: 10.1016/j.farma.2009.07.002.
11. Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J; Emerge Consortium. Measuring Quality of Life Among People Living With HIV: A Systematic Review of Reviews. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15(1):220. doi: 10.1186/s12955-017-0778-6.
12. Lopez-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, McAllister K, Bellon JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(2): 353–362. DOI: 10.1093/cid/ciz811.
13. Morillo Verdugo R, Calleja Hernandez MA, Robustillo Cortes MA. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348–350. doi: 10.1177/0018578719867657.
14. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HIV patients on antiretroviral therapy. The INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother.* 2018; 52(11):1098–1108. doi: 10.1177/1060028018778045.
15. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp.* 2017; 41(3):346–356. doi: 10.7399/fh.2017.41.3.10655.
16. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(3):254–66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
17. Calderon-Larranaga A, Gimeno-Feliu LA, Gonzalez-Rubio F, Poblador-Plou B, Jose ML-S, Abad-Diez JM, Poncel-Falco A, Prados-Torres A (2013) Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One.* 2013; 8(12): e84967. DOI: 10.1371/journal.pone.0084967.
18. Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, et al. Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(4):301–313. doi:10.1177/1060028019886846
19. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV. Determination of a Cutoff Value for Medication Regimen Complexity Index to Predict Polypharmacy in HIV+ Older Patient. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32(5):458–464. PMID: 31528986
20. EQ5D Crosswalk Index Value Calculator. [web] [28-05-2020]. Available at <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>.
21. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck D. What determinates health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Arch Public Health.* 2014 ;72(1):40. doi: 10.1186/2049-3258-72-40. eCollection 2014.
22. Okoli C, de los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:E22. doi: 10.5888/pcd17.190359.
23. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, et al. Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS.* 2013;27(1):5–16. doi:10.1089/apc.2012.0329.
24. Keaei, M, Kuhlmann, J, Conde Martinez, R, Evers, S, Gonzalez, J, Govers, M, et al.(2016). Health-Related Quality of Life of Patients with HIV/AIDS in Bogotá, Colombia. *Value in Health Regional Issues.* 2016; 11: 68–72. DOI: 10.15446/rsap.V21n1.77725.
25. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. *BMC Med.* 2016;14(1):94. doi:10.1186/s12916-016-0640-4.
26. Tran BX, Ohinmaa A, Nguyen LT. Profile of quality of life and psychometric properties of EQ -5D-5L in patients with HIV / AIDS. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:132. doi: 10.1186/1477-7525-10-132.

Marcos Rodríguez Esteban¹
Jesús Ode Febles²
Sara Isabel Miranda
Montero³
María Ramos López¹
Marcos Farras Villalba¹
Luis Álvarez Acosta¹
Alejandro Quijada Fumero¹
Julio Hernández Afonso¹
Antonio Cabrera León⁴

Evolución de la resistencia antimicrobiana y mortalidad en la endocarditis por *Staphylococcus aureus* durante 15 años en un hospital universitario

¹Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

³Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

⁴Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Article history

Received: 7 September 2020; Revision Requested: 6 October 2020; Revision Received: 19 November 2020; Accepted: 23 November 2020; Published: 25 January 2021

RESUMEN

Introducción. Uno de los microorganismos más agresivos en la endocarditis infecciosa (EI) es *Staphylococcus aureus*. Analizamos la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos y su repercusión en el curso clínico de la EI en un periodo reciente de 15 años.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de EI en un hospital universitario desde 2005 hasta 2019. Análisis bivariado y multivariado de la gravedad al ingreso, comorbilidades, concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y mortalidad.

Resultados. De los 293 casos de EI, 66 (22,5%) fueron por *S. aureus*, y 21 (7,2%) eran *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). La prevalencia de cepas con CMI a vancomicina \geq 1mg/L pasó del 4,8% al 63,6% ($p < 0,001$) y los casos de SARM de un 38 a un 27,3% ($p = 0,45$). Una mayor edad ($p = 0,02$), comorbilidad ($p < 0,01$) y origen nosohusial ($p = 0,01$) fueron factores asociados a SARM. Pero la resistencia antimicrobiana y la gravedad al ingreso no se asociaron al exitus; sí lo hicieron la EI de localización derecha (OR = 0,08; IC 95%: 0,01-0,51), comorbilidades (OR por punto del índice de Charlson = 1,30; IC 95%: 1,01-1,69) y creatinina al ingreso (OR por mg/dL = 1,56; IC 95% = 1,01-2,35; $p = 0,04$).

Conclusión. Hemos experimentado un incremento de casos de EI con CMI a vancomicina \geq 1mg/L, sin variación significativa en infecciones por SARM. La resistencia antimicrobiana no se asoció a mortalidad. Si lo hicieron la comorbilidad y la afectación izquierda.

Palabras clave: Endocarditis Infecciosa; *Staphylococcus aureus*; Resistencia antimicrobiana

Correspondencia:
Marcos Rodríguez Esteban.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Ctra del Rosario,
135. 38010. Santa Cruz de Tenerife.
E-mail: mrodest@gmail.com

Evolution of antimicrobial resistance and mortality in *Staphylococcus aureus* endocarditis during 15 years in a university hospital

ABSTRACT

Introduction. One of the most aggressive microorganisms in infective endocarditis (IE) is *Staphylococcus aureus*. We analyse the resistance of *S. aureus* to antibiotics and its impact on the clinical course of IE in a recent 15-year period.

Methods. Retrospective study of patients with IE in a university hospital from 2005 to 2019. Bivariate and multivariate analysis of severity at admission, comorbidities, minimum inhibitory concentrations (MIC) and mortality.

Results. Of the 293 IE cases, 66 (22.5%) were due to *S. aureus*, and 21 (7.2%) were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The prevalence of strains with a MIC to vancomycin \geq 1mg/L increased from 4.8% to 63.6% ($p < 0.001$) and the cases of MRSA from 38 to 27.3% ($p = 0.045$). Older age ($p = 0.02$), comorbidity ($p < 0.01$) and nosohusial origin ($p = 0.01$), were factors associated with MRSA. But the antimicrobial resistance and severity on admission were not associated with exitus; predictive factors were the right-sided IE (OR = 0.08; 95% CI: 0.01-0.51), comorbidities (OR per Charlson index point = 1.30; 95% CI: 1.01-1.69) and creatinine on admission (OR per mg / dL = 1.56; 95% CI = 1.01-2.35; $p = 0.04$).

Conclusion. We have experienced an increase in IE cases with MIC to vancomycin \geq 1mg/L, without significant variation in infections due to MRSA. Antimicrobial resistance was not associated with mortality, but comorbidity and left involvement were predictive factors.

Key words: Infective endocarditis; *Staphylococcus aureus*; Antibiotic resistance

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antibiótico constituye uno de los pilares terapéuticos de la endocarditis infecciosa (EI), y su correcto uso constituye un factor pronóstico de primer orden [1]. Uno de los microorganismos más comunes y agresivos en esta grave enfermedad es *Staphylococcus aureus*, que con frecuencia muestra resistencia a los antibióticos empleados en su tratamiento. Sin embargo, tanto la resistencia a meticilina (SARM) como la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina han mostrado resultados dispares como factor pronóstico en las infecciones estafilocócicas [2-6]. Aunque su incidencia ha disminuido durante los últimos años en algunos países, la EI por SARM aún representa una amenaza clínica con una morbilidad y mortalidad persistentemente altas [7].

Por otra parte, tenemos poca información sobre la evolución en este siglo y en nuestro medio de las resistencias farmacológicas en los pacientes con EI por *S. aureus*. Factores asociados a la EI, como la frecuencia de infecciones nosocomiales o como la adicción a drogas por vía parenteral, han variado en los últimos años [8].

Además, ha aumentado el uso de dispositivos cardíacos, principalmente válvulas pero también marcapasos y desfibriladores implantables. El empleo más frecuente de estas técnicas ha tenido como consecuencia un aumento de la incidencia de endocarditis [9].

La justificación de nuestro estudio se basa en que un mayor conocimiento sobre la respuesta a la terapia antimicrobiana de los enfermos con endocarditis podría traducirse en una mejora de los resultados clínicos obtenidos. Nuestro objetivo es comprobar si han aparecido cambios en la resistencia a antibióticos en los enfermos con EI por *S. aureus* durante los últimos 15 años en nuestro medio, y averiguar si estas diferencias tienen impacto sobre la mortalidad hospitalaria.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los casos de EI diagnosticados en nuestro hospital entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2019. Se trata de un centro universitario de tercer nivel que cubre una población de referencia de más de 500.000 habitantes. Desde 2012 existe un equipo de trabajo multidisciplinar para el manejo de los enfermos que incluye cardiólogos, microbiólogos, intensivistas, cirujanos cardíacos y especialistas en medicina interna. Los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa desde 2005 son incluidos en un registro anónimo para conocer las características clínicas y los resultados del tratamiento. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital (PI-10/13).

Definiciones. Calculamos el índice de Charlson ajustado para la edad [10] para la estimación de la comorbilidad de los pacientes. Usamos las escalas APACHE II [11], SAPS II [12] y SOFA [13] para valorar la gravedad de los pacientes al ingreso. La EI relacionada con la asistencia sanitaria incluye las nosoco-

miales (la sintomatología aparece en las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario) y las nosohusuales (cuando el paciente ha estado ingresado en un hospital de agudos 90 días antes del inicio de los síntomas o ha recibido medicación endovenosa o hemodiálisis 30 días antes) [14]. Consideramos cardiopatía predisponente la existencia de alteraciones estructurales cardíacas que aumentan el riesgo de EI, incluyendo la presencia de válvulas protésicas, marcapasos o desfibriladores y valvulopatías nativas o defectos congénitos de riesgo. Para las complicaciones embólicas periféricas o neurológicas fue obligatoria la existencia de pruebas de imagen. Se incluyeron las clases III y IV de la New York Heart Association para la insuficiencia cardíaca como complicación de la enfermedad. La insuficiencia valvular fue aquella de nueva aparición y de grado igual a mayor de 2/4 determinada por ecocardiografía. Como complicaciones anulares se consideraron absceso, pseudoaneurisma y fístula. Para el diagnóstico de insuficiencia renal se consideraron criterios RIFLE [15]. Se tuvieron en cuenta las muertes ocurridas durante el periodo intrahospitalario y hasta los 30 días del alta.

La CMI fue determinada por microdilución en caldo utilizando el sistema comercial VITEK (BioMérieux) y confirmada por E-Test. Para definir la sensibilidad antimicrobiana se utilizaron criterios EUCAST [16], estableciéndose para resistencia a meticilina una CMI a oxacilina >2mg/L, para gentamicina una CMI >1mg/L y para vancomicina una CMI >2mg/L. Consideramos también el grupo con CMI para vancomicina ≥ 1 mg/L al haberse propuesto previamente como punto de corte de potencial impacto pronóstico.

Análisis estadístico. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar tras comprobar que las muestras siguen distribución normal, y las diferencias entre grupos se estudiaron con la prueba de la t de Student para datos independientes. Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta (porcentaje) y se compararon con la prueba de la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de ser necesario. Para evaluar la evolución temporal de la resistencia a los antibióticos, dividimos el periodo de estudio en tres quinquenios (2005-2009; 2010-2014 y 2015-2019) y se analizó mediante la Chi cuadrado de tendencias.

Se ajustaron cuatro modelos de regresión logística binaria para determinar los factores asociados a mortalidad, incluyendo en el mismo aquellas variables con un valor de p menor o igual a 0,1 en el análisis univariable. Se atendió especialmente a evitar la colinealidad, ya que las escalas de gravedad incluyen edad, función renal y comorbilidad (salvo SOFA). El modelo con mejor bondad de ajuste, estimada con la prueba de Hosmer y Lemeshow, y mayor capacidad discriminativa (estadístico C) se presenta resumido con odds ratios ajustadas (ORa) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El análisis se efectuó con el paquete estadístico SPSS (versión 20.0).

RESULTADOS

En los 15 años de observación se atendieron 293 casos de

Tabla 1	Sensibilidad antimicrobiana y mortalidad por quinquenio en pacientes con endocarditis por <i>S. aureus</i>			
	2005-2009 n=21 (%)	2010-2014 n=21 (%)	2015-2019 n=22 (%)	p
SARM	8 (38,1)	6 (28,6)	6 (27,3)	0,450
Cepas con CMI ≥ 1 mg/L a vancomicina	1 (4,8)	5 (23,8)	14 (63,6)	< 0,001
Cepas sensibles a gentamicina	20 (95,2)	20 (95,2)	19 (86,4)	0,454
Cepas sensibles a cloxacilina	13 (61,9)	16 (76,2)	16 (72,7)	0,576
Mortalidad Intrahospitalaria	9 (42,9)	13 (61,9)	12 (59,1)	0,294

CMI: concentración mínima inhibitoria; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

El en el hospital. El agente causal más frecuente de los pacientes con cultivo positivo fue *S. aureus*, con 66 infecciones (22,5%). Se dispuso de antibiograma adecuado en 64 casos, los cuales constituyen el grupo de estudio. Treinta y cinco de ellos (54,7%) murieron durante el ingreso.

La tabla 1 muestra la evolución temporal de la resistencia antibiótica y la mortalidad en pacientes con EI por *S. aureus* en función del quinquenio de estudio. Las variaciones en la proporción de casos producidos por SARM y su mortalidad intrahospitalaria no fueron significativas. Si bien la sensibilidad a los antibióticos analizados no sufrió cambios sustanciales, las cepas con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L sí aumentaron significativamente, pasando de un 4,8% a un 63,6% de casos en el tercer periodo; siendo en todos los casos la CMI a vancomicina menor de 2 mg/L.

Cuando comparamos las características basales de los casos de EI en función de la CMI a vancomicina (tabla 2), comprobamos que en los pacientes con CMI ≥ 1 mg/L el uso de daptomicina fue mayor y la infección sobre marcapasos o desfibrilador fue casi tres veces más frecuente. No hubo, sin embargo, diferencia en cuanto a la gravedad estimada de los pacientes al ingreso, ni existieron diferencias en comorbilidades, proporción de casos con cardiopatía predisponente u otras complicaciones intrahospitalarias, ni en la necesidad de ingreso en unidad de Medicina Intensiva o de cirugía.

Los casos de EI por SARM (tabla 3), presentaron mayor edad y comorbilidades, no tuvieron relación con el uso de drogas por vía parenteral, su proporción de endocarditis nosohusuales casi quintuplicó la de los casos no-SARM, y su mortalidad alcanzó el 70%, frente al 48% de las cepas sensibles.

La tabla 4 muestra las diferencias entre los pacientes que sobrevivieron a la infección y los que no. La edad, comorbilidad y gravedad al ingreso fueron significativamente mayores en los fallecidos, así como las complicaciones propias de la evolución, la localización aórtica y una cifra de creatinina plasmática mayor al ingreso. La endocarditis sobre cavidades derechas, principalmente infección sobre cables de marcapasos o desfibrilador tuvo menor riesgo de muerte.

El análisis de regresión logística (tabla 4) incluyó la localización derecha (ORa= 0,08; IC 95%: 0,01-0,51), el índice de

Charlson ajustado por edad (ORa por punto= 1,30; IC 95%: 1,01-1,69), la creatinina al ingreso (ORa por mg/dL= 1,56; IC 95%: 1,01-2,35), la afectación aórtica (ORa=2,72; IC 95%: 0,45-16,44) y la infección por SAMR (ORa= 3,37; IC 95%: 0,056-19,62). Ni la gravedad al ingreso, ni la resistencia a meticilina ni la localización aórtica resultaron variables predictoras significativas.

DISCUSIÓN

No podemos decir que en lo que llevamos de siglo XXI la mortalidad hospitalaria de la EI por *S. aureus* o la proporción de casos producidos por SARM hayan variado significativamente en nuestro hospital, pero han aumentado los que presentan una CMI a vancomicina mayor o igual a 1 mg/L. La comorbilidad y la creatinina sérica al ingreso fueron mayores en los fallecidos, y deben analizarse por separado las endocarditis izquierdas de las derechas por presentar un curso mucho más favorable éstas últimas.

La EI representa un conjunto de enfermedades en cuyo pronóstico pueden ser determinantes las resistencias a los antimicrobianos [17]. *S. aureus* es uno de los agentes causales más comunes y agresivos pero la mayoría de trabajos que han estudiado las resistencias en este microorganismo se refieren a bacteriemias en general, siendo pocos los que contemplan este aspecto en el caso concreto de la endocarditis [2].

En nuestro estudio investigamos la evolución de las resistencias en un hospital universitario durante un periodo de 15 años. Observamos un descenso progresivo en la proporción de SARM desde el 38 al 27%, que no alcanzó significación estadística porque el tamaño muestral es pequeño, pero que es acorde con otros estudios internacionales [18]. Afortunadamente, la resistencia a gentamicina y cloxacilina no parecen haber empeorado, pero el porcentaje de bacterias con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L aumentó llamativamente.

Los pacientes con endocarditis por SARM y con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L eran de mayor edad, con mayor comorbilidad y tienen con más frecuencia infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Estos resultados son esperables dada la evolución que ha sufrido la endocarditis en las últimas

Tabla 2 Características de los pacientes con endocarditis por *S. aureus* en función de la presencia de una CMI a vancomicina alta o no

	CMI <1 mg/L n= 44 (%)	CMI ≥1 mg/L n= 20 (%)	P
Definitiva (Duke)	42 (95,5)	19 (95,0)	1
Sexo (hombre)	30 (68,2)	14 (70,0)	1
Edad	56,4 ± 16,2	61,4 ± 15,8	0,24
Charlson ajustado	3,6 ± 2,8	5,0 ± 2,9	0,66
APACHE II	13,86 ± 8,20	13,25 ± 9,61	0,81
SAPS II	33,54 ± 19,82	32,70 ± 18,28	0,87
SOFA	4,46 ± 4,51	3,65 ± 4,13	0,50
UDVP	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Hemodializados	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Cardiopatía predisponente	21 (47,7)	9 (45,0)	0,84
Protésica	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Localización			
Aórtica	14 (31,8)	3 (15,0)	0,48
Mitral	13 (29,5)	5 (25,0)	
Mitral y aórtica	2 (4,5)	1 (5,0)	
Tricuspídea	7 (15,9)	3 (15,0)	
Otras	3 (6,8)	2 (10,0)	
Marcapasos	5 (11,4)	6 (30,0)	0,07
SARM	14 (31,8)	6 (30,0)	0,88
Daptomicina	15 (34,1)	13 (65,0)	0,06
Sanitaria	20 (45,5)	12 (60,0)	0,42
Nosocomial	13 (29,5)	10 (50,0)	0,16
Nosohusial	7 (15,9)	2 (10,0)	0,71
Embolia periférica	20 (45,5)	10 (50)	0,29
Complicación neurológica	12 (27,3)	5 (25,0)	0,85
Insuficiencia cardíaca	22 (50,0)	9 (45,0)	0,71
Afectación anular	7 (15,9)	2 (10,0)	0,64
Insuficiencia valvular >2/4	23 (52,3)	9 (45,0)	0,79
Insuficiencia renal	22 (50,0)	9 (45,0)	0,45
Ingreso en UMI	23 (52,3)	9 (45,0)	0,31
Cirugía	18 (40,9)	9 (45,0)	0,76
Exitus	27 (61,4)	8 (40,0)	0,11

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral.; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

UMI: Unidad de Medicina Intensiva.

décadas [19] y concordantes con un reciente trabajo multicéntrico andaluz [2].

En nuestro hospital la mortalidad hospitalaria fue un 23% mayor en las cepas de SARM, pero esta condición dejó de tener impacto cuando se consideran otras variables. Kraker et al.

describen un exceso de mortalidad a los 30 días, con un OR de 1.85, en el caso de las bacteriemias por SARM [3]; pero en el estudio de Hidalgo-Tenorio et al. no hubo diferencias entre sensibles y resistentes a meticilina, salvo una hospitalización más prolongada en las primeras [2]. Cabe destacar que nues-

Tabla 3 Características de los pacientes con endocarditis por *S. aureus* en función de la resistencia a meticilina

	SASM n=44 (%)	SARM n= 20 (%)	p
Definitiva (Duke)	42 (95,5)	19 (95,0)	1
Sexo (hombre)	31 (70,5)	13 (65,0)	0,66
Edad	54,8 ± 14,9	65,0 ± 16,8	0,02
Charlson ajustado	3,41 ± 2,68	5,48 ± 2,86	<0,01
APACHE II	13,90 ± 9,12	13,15 ± 7,54	0,73
SAPS II	33,02 ± 20,97	33,8 ± 15,19	0,87
SOFA	4,49 ± 4,75	3,60 ± 3,45	0,41
UDVP	8 (18,2)	0 (0)	0,04
Hemodializados	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Cardiopatía predisponente	22 (50,0)	8 (40,0)	0,46
Protésica	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Localización			
Mitral	15 (34,1)	3 (15,0)	0,32
Mitral y aórtica	2 (4,5)	1 (5,0)	
Tricuspídea	7 (15,9)	3 (15,0)	
Marcapasos	8 (18,2)	3 (15,0)	
Otras	4 (9,1)	1 (5,0)	
Aórtica	8 (18,2)	9 (45,0)	0,03
Sanitaria	19 (43,2)	13 (65,0)	0,11
Nosocomial	16 (36,4)	7 (35,0)	0,92
Nosohusial	3 (6,8)	6 (30,0)	0,01
Embolia periférica	23 (52,3)	7 (35,0)	0,20
Complicación neurológica	12 (27,3)	5 (25,0)	0,85
Insuficiencia cardíaca	19 (43,2)	12 (60,0)	0,40
Afectación anular	5 (11,4)	4 (20,0)	0,44
Insuficiencia valvular >2/4	21 (47,7)	11 (55,0)	0,59
Insuficiencia renal	23 (59,0)	8 (44,4)	0,39
Ingreso en UMI	23 (52,3)	9 (45,0)	0,65
Cirugía	20 (45,5)	7 (35,0)	0,43
Exitus	21 (47,7)	14 (70,0)	0,09
Daptomicina	20 (45,5)	8 (40,0)	0,32
Vancomicina	5 (25,0)	23 (52,3)	0,08

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; UMI: Unidad de Medicina Intensiva.

tra muestra es más reciente (2005-2019) en comparación con el estudio andaluz (1984-2017) y esto podría tener influencia en los resultados dados los cambios del tratamiento médico y quirúrgico en los últimos años. El exceso de mortalidad en las infecciones por SARM se ha atribuido a una mayor vulnerabili-

dad del paciente, a una terapia antibiótica empírica inadecuada y a una menor eficacia de los antibióticos de reserva.

En nuestra serie, una CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L parece "protectora" frente a la mortalidad, pero sin significación estadística. Aunque este resultado es común a la serie andaluza [2],

Tabla 4 Diferencias entre los pacientes con infección por <i>S. aureus</i> que sobrevivieron o no						
	Exitus			Modelo logístico		
	Sí n=35	No n=29	p	Variable dep.: Exitus		
				ORa	IC95%	P
Sexo (hombre)	23 (65,7)	21 (72,4)	0,56			
Edad	64,34±14,23	50,24±15,06	<0,01			
Charlson ajustado	4,81 ± 2,68	3,17 ± 2,90	0,02	1,30	1,01-1,69	0,04
APACHE II	17,35 ± 9,34	9,34 ± 5,01	<0,001			
SAPS II	42,47±20,70	22,48 ± 9,38	<0,001			
SOFA	5,82 ± 4,86	2,31 ± 2,75	0,001			
El derecha*	7 (20,0)	17 (58,6)	<0,01	0,08	0,01-0,51	<0,001
Aórtica	16 (45,7)	4 (13,8)	<0,01	2,72	0,45-16,44	0,28
Nosocomial	12 (34,3)	11 (37,9)	0,76			
Nosohusial	6 (17,1)	3 (10,3)	0,49			
Complicaciones neurológicas	13 (37,1)	4 (13,8)	0,03			
Complicaciones anulares	6 (17,1)	3 (10,3)	0,44			
Rechazado cirugía**	5 (14,3)	3 (10,3)	0,64			
Insuficiencia cardíaca	24 (68,6)	8 (27,6)	<0,01			
Desarrollo de insuficiencia renal	24 (80,0)	7 (25,9)	<0,01			
Creatinina al ingreso	2,78 ± 3,03	1,54 ± 1,59	0,05	1,56	1,01-2,35	0,04
SARM***	14 (40,0)	6 (20,7)	0,09	3,37	0,06-19,62	0,19
CMI vancomicina ≥1 mg/L	8 (22,9)	12 (41,4)	0,11			
Vancomicina	13 (37,1)	15 (51,7)	0,37			
Daptomicina	19 (54,3)	9 (31,0)	0,09			
Protésica	6 (17,1)	2 (6,9)	0,27			

*El derecha: endocarditis en cavidades derechas; **Rechazado cirugía: teniendo indicación quirúrgica, no se realizó; ***SARM: *S. aureus* resistente a metilicina; CMI: concentración mínima inhibitoria.

Modelo logístico: prueba de Hosmer-Lemeshow p= 0,11; estadístico C= 0,90.

debe considerarse con cautela la posible interacción con otros factores. Así, por ejemplo, nuestros pacientes con CMI ≥ 1 mg/L tenían tres veces más infección sobre marcapasos o desfibrilador implantable, siendo la endocarditis derecha de un pronóstico considerablemente más favorable que la izquierda; es posible, además, que la CMI deba ser más alta para que tenga repercusión sobre la evolución de los enfermos. Existen metaanálisis que muestran un aumento de mortalidad cuando la CMI es ≥ 2 mg/L, y un incremento en el fallo de tratamiento cuando es $\geq 1,5$ mg/L [4].

La mortalidad en la endocarditis por *S. aureus* fue llamativamente alta y se relacionó principalmente con la comorbilidad de los pacientes (que por otra parte es un factor predisponente) y la afectación izquierda. Lógicamente, los pacientes que fallecen tienen una mayor gravedad al ingreso, y anteriormente habíamos comprobado que las escalas empleadas en las

unidades de medicina intensiva tienen capacidad predictiva de muerte en los pacientes con endocarditis [20]. Sólo nos cabe insistir en que debemos ser cautelosos en las infecciones estafilocócicas por la gran amenaza que suponen.

Son varias las limitaciones de nuestro trabajo. Se trata en primer lugar de un estudio observacional en un único centro, por lo que la pericia de sus profesionales puede influir en los resultados y no ser extrapolables a otros medios. Por otra parte, el tamaño muestral es pequeño y reduce la potencia estadística hasta el punto de que en algunos casos las diferencias entre grupos son grandes, pero no pueden reconocerse como significativas.

Como conclusión podemos decir que en nuestro hospital ha habido un incremento de los casos de endocarditis por *S. aureus* que presentan una CMI para vancomicina ≥ 1 mg/L. El tamaño de la serie de casos nos impide corroborar que haya disminuido

la resistencia a meticilina, pero comprobamos que estas cepas se relacionan con la asistencia sanitaria y afectan más a los pacientes con mayor comorbilidad. No es la gravedad de los pacientes al ingreso sino su mayor comorbilidad lo que se relaciona con la resistencia a meticilina. La resistencia a los antibióticos no parece jugar un papel decisivo en la mortalidad hospitalaria.

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. Rodríguez Esteban M, Carballo Arzola L, Miranda-Montero S, Farras-Villalba M, Medina-García JA, Ode Febles J. Cumplimiento de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y morbilidad por endocarditis infecciosa. *Rev Clin Esp*. 2016; 216: 15-18. doi: 10.1016/j.rce.215.07.008.
2. Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Martínez-Marcos FJ, Plata-Ciezar A, De La Torre-Lima J, López-Cortés LE, et al. Clinical and prognostic differences between methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20: 160-171. doi: 10.1186/s12879-020-4895-1.
3. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 1598-05. doi: 10.1128/AAC.01157-10.
4. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 755-71. doi: 10.1093/cid/cir935.
5. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 193-00. doi: 10.1086/524667.
6. Pericàs JM, Messina JA, García-de-la-Mària C, Park L, Sharma-Kuinkel BK, Marco F, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* left-sided infective endocarditis treated with antistaphylococcal β -lactam antibiotics: a prospective cohort study by the international collaboration on endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 544-49. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.017.
7. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 203-18. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.
8. Rudasill SE, Sanaia Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 559-70. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
9. Lakkas L, Serim BD, Fotopoulos A, Iakovou I, Doumas A, Korkmaz U, et al. Infection of cardiac prosthetic valves and implantable electronic devices: early diagnosis and treatment. *Acta Cardiol*. 2020; 1-7. doi:10.1080/00015385.2020.1761594
10. Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83. doi: 10.1016/001-9681(87)90171-8.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-29. doi: 10.1097/00003465-198603000-00013.
12. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicentre study. *JAMA*. 1993; 269: 2957-63. doi: 10.1001/jama.270.24.2957.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the working group on sepsis related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707-10. doi: 10.1007/BF01709751.
14. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: *The International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study*. *Arch Intern Med*. 2009; 169:463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603.
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care Med*. 2004; 8: 204-12. doi: 10.1186/cc2872.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Disponible en <http://www.eucast.org>. (última consulta el 15 de junio de 2020).
17. Wang A, Gace JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis. A review. *JAMA*. 2018; 320: 72-83. doi: 10.1001/jama.2018.7596.
18. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations – a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical Care*. 2017; 21: 211-20. doi: 10.1186/s13054-017-1801-3.
19. Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, Andrés-García I, Álvarez FJ, Gómez-Sánchez E, Bustamante-Manguira J, et al. Nosocomial vs community-acquired infective endocarditis in Spain: location, trends, clinical presentation, etiology, and survival in the 21st Century. *J Clin Med*. 2019; 8: 1755. doi: 10.3390/jcm8101755.
20. Miranda-Montero S, Rodríguez-Esteban M, Álvarez-Acosta L, Lubillo-Montenegro S, Pérez-Hernández H, Llorens-León R. Endocarditis infecciosa en la Unidad de Medicina Intensiva. *Med Intensiva*. 2012; 36: 460-66. doi: 10.1016/j.medin.2012.02.001.

Laura Calle-Miguel¹
Gracia Modroño Riaño²
Ana Isabel Iglesias Carbajo³
María Agustina Alonso
Álvarez¹
Celia Vicente Martínez¹
Gonzalo Solís Sánchez¹

Variabilidad entre áreas sanitarias en el consumo extrahospitalario de antibióticos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias, España (2005-2018)

¹Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Cabueñes. Camino los Prados, 395, 33394 Gijón, Asturias

³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.

Article history

Received: 20 September 2020; Revision Requested: 29 September 2020; Revision Received: 25 October 2020; Accepted: 8 November 2020; Published: 26 January 2021

RESUMEN

Introducción. Más del 90% de las prescripciones de antibióticos en España se realizan en ámbito extrahospitalario, con una alta variabilidad entre regiones sanitarias. El objetivo de este estudio es describir la variabilidad entre áreas sanitarias del consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica asturiana entre 2005 y 2018.

Material y métodos. Análisis comparativo y retrospectivo del consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification) en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica de las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias entre 2005 y 2018, expresado en número de dosis diarias definida (DDD) por mil habitantes y día (DHD).

Resultados. El consumo medio de antibacterianos en la población pediátrica asturiana (2005-2018) fue de 14 DHD (IC95% 13,4 – 14,6), con un aumento hasta 2009 (15,2 DHD) y descenso a partir de 2015 (11,9 DHD en 2018) y predominio del grupo β -lactámicos penicilinas (10,7 DHD). El consumo medio experimentó diferencias estadísticamente significativas entre las áreas de mayor y menor consumo (Avilés, 19 DHD; Oviedo, 11,5 DHD). Se observó una amplia variabilidad entre áreas en el análisis temporal (diferencia de 11,8 DHD en 2011) y de grupos terapéuticos. El consumo de macrólidos en el área de Langreo y de quinolonas en el área de Jarrio fue 2,3 y 4,1 veces superior, respectivamente, que dichos consumos en el área de Gijón.

Conclusiones. Existe una amplia variabilidad cuantitativa y cualitativa en el consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica de las diferentes áreas sanitarias de Asturias.

Palabras clave: consumo de antibióticos; extrahospitalario; pediatría.

Variability between health areas in antibiotic consumption among pediatric outpatients of Principado de Asturias, Spain (2005-2018)

ABSTRACT

Background. Antibiotics in Spain are mainly prescribed in the community sector, remarking a high variability between areas. The aim of this study is to describe the variability between health areas in the antibiotic consumption in the pediatric population of Asturias during 2005-2018 period.

Methods. Retrospective and comparative study using data about consumption of antibacterial agents for systemic use (J01C group in ATC, Anatomical Therapeutic Chemical, classification) in the pediatric outpatients of the eight health areas of Principado de Asturias between 2005 and 2018, based on defined daily dose (DDD) per 1000 inhabitants and day (DID).

Results. Mean antibiotic consumption in pediatric outpatients in Principado de Asturias (2005-2018) was 14 DID (CI95% 13.4 – 14.6). Consumption increased until 2009 (15.2 DID) and decreased from 2015 onwards (11.9 DID in 2018). β -lactam penicillins was the most consumed therapeutic group (10.7 DID). There were statistically significant differences among the areas with the highest and the lowest consumption rates (Avilés, 19 DID; Oviedo, 11.5 DID). A high variability between health areas was observed when analysing data temporally (difference of 11.8 DID in 2011) and therapeutic groups. The consumption of macrolides in Langreo health area and quinolones in Jarrio health area were 2.3 and 4.1 times higher, respectively, comparing to Gijón health area.

Conclusions. There is a wide quantitative and qualitative variability of antibiotic consumption in the pediatric outpatients among the different health areas of Asturias.

Keywords: antibiotic consumption; outpatients; pediatrics.

Correspondencia:
Laura Calle Miguel
Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.
Teléfono: 985108000
E-mail: lcallemiguel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es un problema de salud pública y constituye la causa más importante del desarrollo de resistencias bacterianas. Para la vigilancia y control de ambos problemas se han creado en los últimos años diversas estrategias a nivel nacional e internacional [1-3]. El programa European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) viene monitorizando el consumo de antibióticos en 31 países europeos desde 1997, observando una amplia variabilidad, con un claro patrón Norte-Sur en las cifras de consumo de antibióticos y de prevalencia de las principales resistencias bacterianas [3,4]. En España, en 2014, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) [2].

Más del 90% de las prescripciones de antibióticos se realizan en ámbito extrahospitalario y el principal motivo son las infecciones del tracto respiratorio, siendo la mitad de las prescripciones innecesarias e inadecuadas [3,5]. En 2018, España fue el cuarto país europeo con mayor consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario [3].

La mayoría de los estudios de utilización de medicamentos (EUM) sobre consumo de antibacterianos en España se han llevado a cabo en población adulta y destacan una alta exposición a antibióticos, un aumento progresivo del uso de principios activos de amplio espectro y una amplia variabilidad entre regiones sanitarias [6-11]. Existen escasos EUM sobre consumo de antibióticos en población pediátrica en nuestro país, pero no por ello, el problema es menos relevante. Se estima que en torno al 60% de los niños menores de 4 años están expuestos a antibióticos al menos una vez al año y se ha documentado hasta un 30% más de cepas resistentes en los aislamientos de microorganismos adquiridos en la comunidad procedentes de pediatría respecto a los de medicina interna [6,7,12,13].

El objetivo de este estudio es describir el consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2018 y analizar la variabilidad de consumo entre las diferentes áreas sanitarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio. Análisis descriptivo y comparativo, con carácter retrospectivo, del consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación anatómico-terapéutica-química o ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification) [14] en ámbito extrahospitalario por la población pediátrica (0-13 años) de las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias entre los años 2005-2018. Se excluye el consumo de antibióticos de uso no sistémico y de otros antiinfecciosos no antibacterianos de uso sistémico.

El ámbito de estudio fue la población pediátrica del Principado de Asturias. El mapa sanitario del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) se divide en ocho áreas sanitarias (figura 1), con sendos hospitales de la red pública con atención pediátrica especializada. La población asturiana a fe-

cha 1 de enero de 2019 fue de 1.002.205 habitantes (104.130 niños menores de 14 años) [15].

Información de consumo. Fue obtenida a través de la sección de Farmacia de la Subdirección de Organización de Servicios Sanitarios del SESPA a partir de la base de datos de facturación mensual de recetas médicas oficiales. Se recogieron los datos referentes al número de envases de antibacterianos de uso sistémico dispensados en las oficinas de farmacia del Principado de Asturias con cargo al SESPA entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2018, a partir de recetas oficiales prescritas a pacientes con edad comprendida entre los 0 y 13 años. Los datos fueron agregados por código nacional del antibiótico, por niveles 3 (grupo terapéutico), 4 (subgrupo terapéutico) y 5 (principio activo) de la clasificación ATC, por área sanitaria y por año.

Medida e indicadores de consumo. La medida de consumo fue la dosis diaria definida (DDD) según la última actualización realizada en enero de 2019 por el Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [14]. Como indicadores de consumo, se calcularon el número de DDD por 1000 habitantes y día (DHD) para los antibióticos de consumo elevado y el número de DDD por 1000 habitantes y año (n° DDD/1000/año) para los principios activos con un consumo inferior a 0,5 DHD, según las siguientes fórmulas:

$$DHD = \frac{n^{\circ} DDD \times 1000}{Población \times 365}$$

$$N^{\circ} DDD/1000/año = \frac{n^{\circ} DDD \times 1000}{Población}$$

En el denominador, se tuvieron en cuenta las cifras de población pediátrica protegida por Tarjeta Sanitaria Individual (TSI), en cada año y área sanitaria. Dichos datos se obtuvieron a partir del Sistema de Información de la Población y Recursos Sanitarios de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del SESPA, y que son publicados anualmente en las Memorias de Salud del SESPA [16].

Análisis estadístico y aspectos éticos. Se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 23.0. Siendo el consumo de antibióticos una variable cuantitativa con distribución normal, se analizaron las medias e intervalos de confianza al 95% (IC95%). La dispersión de los datos se evaluó a través del rango intercuartílico (RIC). La comparación del consumo entre las áreas sanitarias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Bonferroni para analizar diferencias *post hoc*. Se mantuvo una significación estadística del 5%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

RESULTADOS

El consumo medio de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC) en la población pediátrica del Principado de Asturias durante el periodo 2005-2018 fue de 14 DHD (IC95% 13,4 – 14,6). El consumo medio experi-

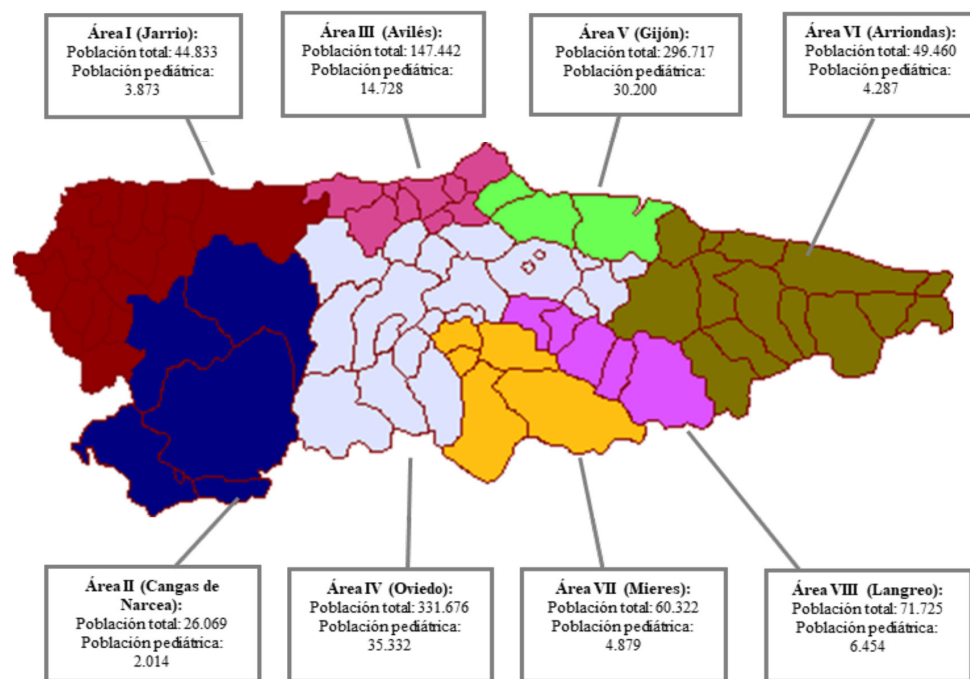


Figura 1 Mapa sanitario del Principado de Asturias. Población total y pediátrica protegida por TSI en cada área sanitaria (2018).

Tomado de la Memoria de Salud del Servicio de Salud del Principado de Asturias 2018 [16].

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual

mentó un aumento hasta 2009 (15,2 DHD), un valor máximo de 15,3 DHD en 2014 y descenso posterior hasta cifras mínimas de 11,9 DHD en 2018 (figura 2). El consumo medio de cada área sanitaria se observa en la tabla 1. Las áreas con mayor consumo fueron Avilés (19 DHD) y Mieres (17,7 DHD) y con menor consumo, Oviedo (11,5 DHD) y Gijón (13,1 DHD). En el análisis evolutivo del consumo (figura 2) se observó la máxima diferencia entre áreas en el año 2011 (Avilés, 21,7 DHD; Oviedo, 9,9 DHD). La máxima variabilidad interanual en un área se observa en la de Jarrio (21 DHD en 2016; 9,7 DHD en 2018). Los grupos terapéuticos más consumidos fueron: J01C (β -lactámicos penicilinas; 10,7 DHD, 76,7% del total), J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas; 1,8 DHD, 12,8%) y J01D (otros β -lactámicos, cefalosporinas; 1,2 DHD, 8,9%). En el grupo J01C se incluyen dos subgrupos principales: J01CA (penicilinas de amplio espectro; amoxicilina representó el 97,1% del consumo de este subgrupo) y J01CR (combinaciones de penicilinas, representado únicamente por amoxicilina-clavulánico).

La figura 3 muestra el consumo de estos grupos y subgrupos en cada área sanitaria. El consumo del grupo J01CR fue superior al del grupo J01CA en 5 de las 8 áreas; en el área de Jarrio el consumo de J01CR fue 2,2 veces superior al de J01CA. El consumo de J01CA respecto al de J01CR fue superior en el área de Gijón (diferencia de 1,3 DHD) y ligeramente superior en las áreas de Arriandas (0,7 DHD) y de Oviedo (0,03 DHD).

El área de Langreo encabezó el consumo de antibióticos del grupo J01F (2,8 DHD), que fue 2,3 veces superior al del área de Gijón. Azitromicina y claritromicina fueron los dos principios activos más consumidos (91,4%) del grupo J01F, con 1 y 0,6 DHD, respectivamente. La variabilidad entre áreas del consumo de azitromicina aumentó a lo largo del periodo de estudio (figura 4). En 2018, el consumo de azitromicina en el área de Langreo (3 DHD) fue 5 veces superior al del área de Gijón (0,6 DHD).

El resto de antibacterianos está representado mayoritariamente por el subgrupo J01CE (penicilinas sensibles a β -lactamasas; 0,5 DHD, 3,6%) y los grupos J01A (tetraciclinas; 0,1 DHD, 0,7%) y J01E (sulfonamidas y trimetoprim; 0,08 DHD, 0,5%). El consumo de quinolonas (grupo J01M) supuso el 0,1% del consumo global (5,4 DDD/1000/año) y fue 4,1 veces superior en el área de Jarrio (13,8 DDD/1000/año) respecto al del área de Gijón (3,4 DDD/1000/año).

DISCUSIÓN

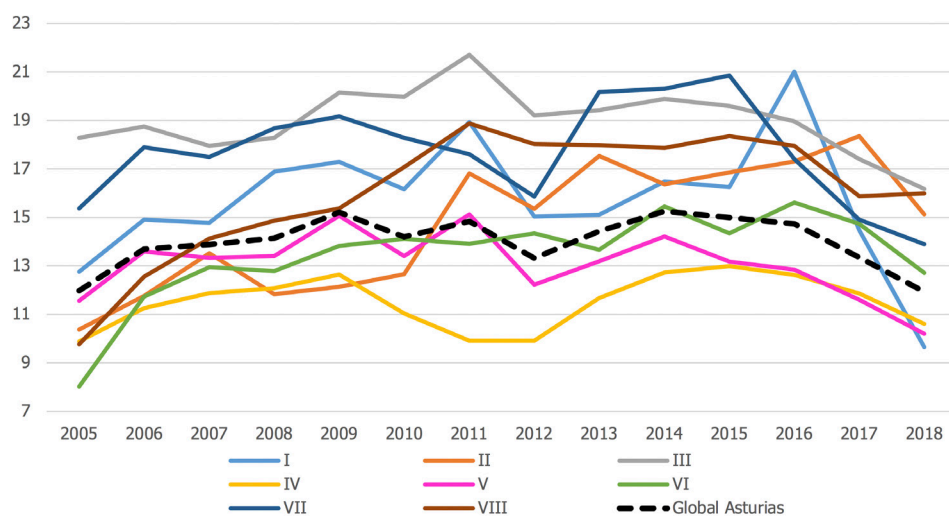
La DDD es la unidad técnica internacional de medida recomendada por la OMS para la realización de EUM. Presenta como principales limitaciones que puede no reflejar las dosis utilizadas en la práctica y subestimar el consumo en pediatría. En los últimos años, se han estudiado otras medidas para analizar el consumo de antibióticos en pacientes pediátricos

Tabla 1 Consumo (DHD) medio de antibióticos en cada área sanitaria.

Área Sanitaria (cabecera)	Población pediátrica protegida por TSI (2018)	% sobre población pediátrica	Consumo medio (DHD)	IC95%	RIC
I (Jarrio)	3.873	3,8%	15,7	14,2-17,2	2,3
II (Cangas de Narcea)	2.014	2%	14,7	13,2-16,2	4,9
III (Avilés)	14.728	14,5%	19,0	18,2-19,8	1,7
IV (Oviedo)	35.332	34,7%	11,5	10,9-12,1	2,2
V (Gijón)	30.200	29,7%	13,1	12,3-13,8	1,7
VI (Arriوندas)	4.287	4,2%	13,4	12,4-14,5	1,7
VII (Mieres)	4.879	4,8%	17,7	16,5-18,9	3,7
VIII (Langreo)	6.454	6,3%	16,1	14,6-17,5	3,3
TOTAL	101.767	100%	14,0	13,4-14,6	

Consumo medio: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de III, IV, V; Área II se diferencia de III, IV, VII; Área III se diferencia de IV, V, VI, VIII; Área IV se diferencia de VII, VIII; Área V se diferencia de VII, VIII; Área VI se diferencia de VII, VIII.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RIC: rango intercuartílico; TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

**Figura 2** Consumo (DHD) evolutivo de antibióticos global y por áreas sanitarias.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día

ingresados, sin lograr identificar, a día de hoy, la unidad idónea. Estas medidas requieren datos a nivel de paciente que son habitualmente inaccesibles para los EUM que analizan el consumo extrahospitalario y en grandes poblaciones [17-19]. En enero de 2019, la OMS llevó a cabo la última actualización de las DDD y modificó los valores de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, los principales antibióticos consumidos en España. Los datos de este estudio han sido actualizados según esta última revisión y pueden ser así comparados con los publicados por el grupo ESAC-Net [3,14].

En nuestra comunidad, la diferencia de consumo medio entre las zonas de mayor y menor consumo fue de 7,5 DHD.

La variabilidad es más acusada cuando se analizan los datos de manera anual o por subgrupos terapéuticos y principios activos. Así, se observa que en 2011 el consumo en el área de Avilés fue 2,2 veces superior al del área de Oviedo, que el consumo de macrólidos fue 2,3 veces superior en el área de Langreo respecto a la de Gijón (5 veces superior para el caso de azitromicina en 2018) y que las quinolonas fueron 4,1 veces más prescritas en el área de Jarrio que en el área de Gijón.

Otros estudios realizados en diferentes regiones españolas han observado también una amplia variabilidad en la prescripción antibiótica [6,7,9,10,20,21]. Se ha intentado explicar esta variabilidad por diferentes factores: 1) la estructura demográ-

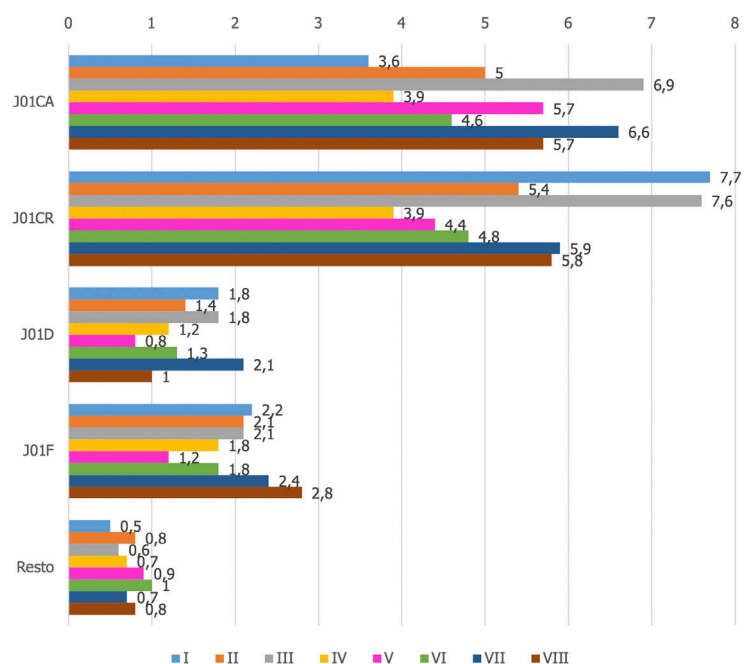


Figura 3 Consumo (DHD) de grupos y subgrupos terapéuticos en cada área sanitaria.

J01CA: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de II, III, V, VII, VIII; Área II se diferencia de III, IV, VII; Área III se diferencia de: IV, V, VI, VIII; Área IV se diferencia de V, VII, VIII; Área V se diferencia de VI; Área VI se diferencia de VII.

J01CR: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de II, IV, V, VI, VII, VIII; Área II se diferencia de III, IV; Área III se diferencia de IV, V, VI, VII, VIII; Área IV se diferencia de VII, VIII; Área V se diferencia de VII.

J01D: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de V, VIII; Área II se diferencia de VII; Área III se diferencia de V, VIII; Área IV se diferencia de VII; Área V se diferencia de VII; Área VI se diferencia de VII; Área VII se diferencia de VIII.

J01F: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de V, VIII; Área II se diferencia de V, VIII; Área III se diferencia de V, VIII; Área IV se diferencia de V, VII, VIII; Área V se diferencia de VI, VII, VIII; Área VI se diferencia de VII, VIII.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día; J01CA: penicilinas de amplio espectro; J01CR: combinaciones de penicilinas; J01D: otros β -lactámicos; J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

fica de la población; se observa una mayor exposición a antibióticos en edades extremas de la vida y en el sexo femenino y una mayor prescripción de cefalosporinas en edades pediátricas y de quinolonas en población anciana [6,7,9]; 2) ámbito de la población, con mayor consumo de antibióticos en áreas rurales y económicamente más desfavorecidas [10,20]; 3) epidemiología de las infecciones, con mayor uso de antibióticos en los meses de invierno y en zonas frías [9,21]; 4) formación del médico prescriptor; la prescripción en población infantil es significativamente superior si está realizada por médicos no pediatras [22]; 5) perfil del paciente a tratar [23]. Factores extrínsecos que intervienen en el acto de la prescripción son la vigilancia e incentivación por una buena calidad de prescripción, la influencia de la industria farmacéutica, la relación médico-paciente y la presión asistencial [24-26]. La prescripción

de antibióticos en población infantil es el doble en los hiperfrecuentadores moderados y el triple en los hiperfrecuentadores extremos [27].

Hemos observado una mayor dispersión de las cifras de consumo respecto a la mediana en las áreas de Jarrio, Cangas de Narcea, Mieres y Langreo. Son áreas periféricas, con características orográficas difíciles, escasa población pediátrica y un alto índice de rotación del personal médico, que puede explicar una amplia variabilidad individual en la toma de decisiones de prescripción de antibióticos. Las áreas centrales (Gijón, Avilés, Oviedo) son áreas eminentemente urbanas, que concentran cerca del 80% de la población pediátrica asturiana. A pesar de la similitud entre ellas, Avilés sobresale por ser el área con mayor consumo de antibióticos, mientras que en el área de Oviedo se detectó el consumo más bajo y en Gijón el mejor patrón

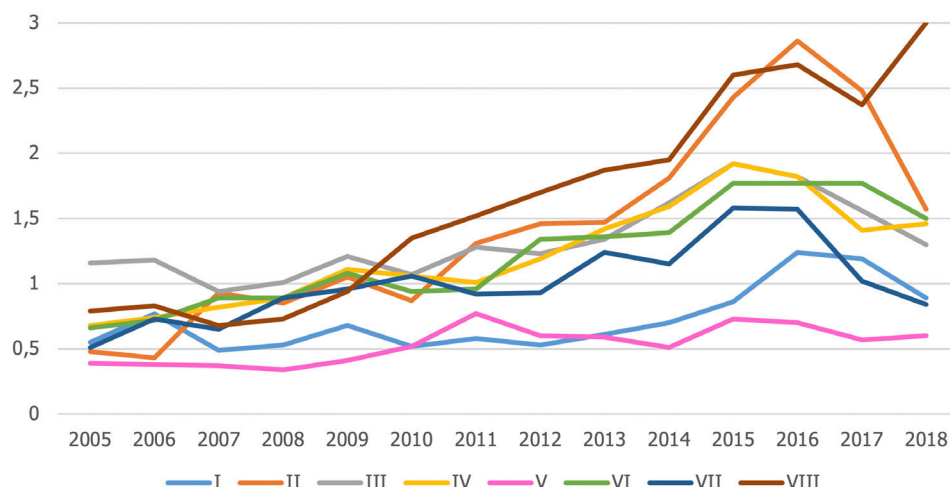


Figura 4 Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina en cada área sanitaria.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día

de uso de antibacterianos. La estandarización del uso del test rápido de *Streptococcus pyogenes* y del virus de la gripe, así como una mayor concienciación sobre el problema del elevado uso de antibióticos en la población infantil pueden explicar el descenso del consumo en las todas las áreas en los últimos años del estudio.

Los dos principios activos más consumidos en todas las áreas y todos los años fueron amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. En el área de Jario el consumo de amoxicilina-clavulánico fue superior al de amoxicilina todos los años del estudio, mientras que sólo en el área de Gijón el consumo de amoxicilina fue constantemente superior al de amoxicilina-clavulánico. En población adulta se observa un predominio del consumo de amoxicilina-clavulánico sobre el de amoxicilina desde principios de los años 2000, alcanzando el 56% del total de las prescripciones extrahospitalarias en el año 2018 [3,6-11,28]. Un consumo elevado de amoxicilina-clavulánico en población pediátrica no está justificado por el tipo de infecciones que se atienden a nivel comunitario.

El grupo J01F fue el segundo más consumido, con un aumento desigual del consumo de azitromicina en todas las áreas a lo largo del periodo de estudio (incremento del 280% en el área de Langreo entre 2005-2018 y del 500% en el área de Cangas de Narcea entre 2005-2016). La principal consecuencia del uso excesivo de antibióticos es la producción de resistencias bacterianas, pero otros efectos secundarios no pueden ser menospreciados y cabe recordar la reciente notificación sobre el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina en niños [29]. Se describe una prescripción muy elevada e inadecuada de azitromicina en la población pediátrica de Estados Unidos y es actualmente el principal objetivo de mejora en los programas de optimización de antibioterapia a nivel comunitario en este país [22].

El estudio presenta una serie de limitaciones, comunes a los EUM que aplican la misma metodología. Se desconoce la prescripción sin receta y en ámbito privado o a cargo de otras entidades gestoras. Sin embargo, se estima que este porcentaje es escaso en nuestra población, teniendo en cuenta la obligatoriedad desde el año 2002 en España de presentación de una prescripción médica para la dispensación de un antibiótico en oficinas de farmacia, el porcentaje inferior de prescripción de antibióticos a través de mutuas y entidades privadas en Asturias respecto a la media nacional [30] y la alta cobertura de la población pediátrica asturiana bajo TSI (98% en 2018) [16], por lo que podemos estimar que los datos expuestos proporcionan una idea fiel a la realidad. No se analiza el consumo por grupos de edad o por formación del médico prescriptor, ni la adecuación e idoneidad del tratamiento antibiótico, teniendo en cuenta que el objetivo final es observar la exposición global a los antibióticos en la población infantil de las diferentes áreas sanitarias de Asturias.

Es importante que los profesionales médicos tengamos conocimiento del consumo de antibióticos en nuestro entorno para poder aplicar estrategias de mejora y reflexionar sobre los determinantes de su prescripción, con el objetivo de contener el desarrollo de resistencias bacterianas.

PRESENTACIONES PREVIAS

Parte de la información de este trabajo ha sido presentada bajo el título "Increase and high variability in consumption of antimicrobial agents for systemic use in the paediatric population in Northern Spain. Time period 2005-2015" en el 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrado en Ljubljana (Eslovenia) entre el 6 y 11 de mayo de 2019.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación Ernesto Sánchez Villares de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019. NIPO 733-19-002-6.
3. European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [acceso el 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>.
4. European Center for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [acceso el 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partners-hubs-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>.
5. Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *Eur J Public Health* 2005;15(3):276-81. DOI:10.1093/eurpub/cki080
6. Serna MC, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria* 2011;43(5):236-44. DOI:10.1016/j.aprim.2010.04.015
7. Lallana-Alvarez MJ, Feja-Solana C, Armesto-Gómez J, Bjerrum L, Rabanaque-Hernández MJ. Prescripción extrahospitalaria de antibióticos en Aragón y sus diferencias por género y edad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(10):591-6. DOI:10.1016/j.eimc.2012.03.004
8. Pinilla Sánchez JM, Eirós Bouza JM, Arahuete Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):99-106. PMID: 21667003
9. Pastor García E, Eirós Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. *Med Gen* 2002;45:473-80.
10. Ripoll Lozano MA, Jiménez Arce JI, Pedraza Dueñas A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioter* 2007;20(1):44-50. PMID: 17530035
11. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30:10-9.
12. Baquero F, González J, Martínez D, Olmo V, Orero A, Prieto J. Importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas en la elección de antibióticos en Pediatría. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(1):38-47. PMID: 19308746
13. García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, Gimeno C. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):21-6. DOI: 10.1093/jac/dfk503
14. World Health Organization. ATC/DDD [base de datos en Internet]. Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [actualizada el 16 de diciembre de 2019; acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.whocc.no>.
15. Instituto Nacional de Estadística [base de datos en Internet]. Madrid: INE [acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es>.
16. Portal de salud del Principado de Asturias [Internet]. Oviedo: Astursalud [acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.astursalud.es/categorias/-/categorias/ciudadania/03000estructura-organizativa-y-directorios/02000servicio-de-salud-del-principado-de-asturias/01000servicios-centrales>.
17. Fortin É, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1447-56. doi:10.1093/jac/dku003
18. Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacin P, Llorente-Gutiérrez J et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(5):301-6. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.07.011
19. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes. Methodology, opportunities and challenges. *Infect Dis Clin N Am* 2014;28:195-214. DOI: 10.1016/j.idc.2014.01.006
20. Vázquez Fernández ME, Bachiller Luque MR, Vázquez Fernández MJ, Pastor García E, Eirós Bouza JM. Variabilidad de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005 en el medio urbano o rural. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(2):139-44. PMID: 17692259
21. Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eirós JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(4):342-8. PMID: 17235403.
22. Watson JR, Wang L, Klima J, Moore-Clingenpeel M, Gleeson S, Kelleher K et al. Healthcare claims data: an underutilized tool for pediatric outpatient antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1479-85. DOI: 10.1093/cid/cix195
23. Malo S, Rabanaque MJ, Feja C, Lallana MJ, Aguilar I, Bjerrum L. High antibiotic consumption: a characterization of heavy users in Spain. *Basic Clin Pharmacol* 2014; 115:231-6. DOI: 10.1111/bcpt.12211
24. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;27(1):43-8. DOI: 10.1016/s0212-6567(01)78772-0
25. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre

- la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32(1):42-7. DOI: 10.1016/s0212-6567(03)78855-6
26. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(3):193-200. DOI:10.1016/j.eimc.2010.09.012
 27. Balaguer Martínez JV, del Castillo Aguas G, Gallego Iborra A. Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc)* 2018;89(4):197-204. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.11.011
 28. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(3):153-9. DOI:10.1016/j.eimc.2008.03.003
 29. Asociación Española de Pediatría. Documento técnico: Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina. Madrid: Comité de Medicamentos de la AEP; 2018. Report No.: 1/2018.
 30. Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos [base de datos en Internet]. Madrid: PRAN [acceso el 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>

Alicia Alonso Álvarez
Lucía Ramos Merino
Laura María Castelo Corral
Ana Padín Trigo
Dolores Sousa Regueiro
Enrique Míguez Rey
Efrén Sánchez Vidal

Ceftaroline fosamil: clinical experience after 23-month prescription in a tertiary hospital

Infectious Disease Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Article history

Received: 9 October 2020; Revision Requested: 12 January 2021; Revision Received: 7 February 2021; Accepted: 8 February 2021; Published: 15 February 2021

ABSTRACT

Objective. To determine the indications, success rate and adverse effects of ceftaroline fosamil treatment in a tertiary hospital.

Material and methods. In total, 84 cases from February 2018 to December 2019 were retrospectively analysed. No exclusion criteria were applied.

Results. Eighty-four patients, with a median age of 70 years, of which, 6.7% (56) were male, were treated with ceftaroline fosamil for a median of 14 days. Most indications were off-label, including 29 endocarditis (34.5%), 14 bacteraemia (16.6%), 5 Central nervous system (CNS) infections (6%) and 19 osteoarticular infections (22.6%). *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated microorganism, including 28 methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA; 33.3%) and 14 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA; 16.7%), followed by coagulase-negative *Staphylococcus* (23, 27.4%). The main reason for ceftaroline fosamil prescription was the failure of previous treatment (41.7% of cases). Treatment was successful in 60/84 patients (71.4%) and failed clinically or microbiologically in 14 (16.7%). Eight patients died for a reason not related to the infection and two were found to have a non-infectious condition. Twenty-two of thirty-five (62.8%) patients prescribed ceftaroline because of failure of previous treatment improved, including eight endocarditis and seven bacteraemia. Adverse effects were reported in five patients (5.9%) including neutropenia, thrombocytopenia, transaminases elevation and creatinine elevation; all except one were mild and all resolved after discontinuation of treatment.

Conclusions. Ceftaroline fosamil is a well-tolerated cep-

halosporine, effective against multi-resistant gram-positive and many gram-negative microorganisms. Our experience suggests that it is effective as a rescue or first-line therapy in other indications than those currently approved.

Keywords: ceftaroline fosamil, off-label, endocarditis

Ceftarolina fosamil: experiencia clínica tras 23 meses de uso en un hospital de tercer nivel

RESUMEN

Introducción. Determinar las indicaciones, tasa de éxito y efectos adversos del tratamiento con ceftarolina fosamil en un hospital terciario.

Material y métodos. Se analizaron retrospectivamente 84 casos desde febrero de 2018 a diciembre de 2019. No se aplicaron criterios de exclusión.

Resultados. Ochenta y cuatro pacientes, con una mediana de edad de 70 años, de los cuales el 6,7% (56) eran varones, fueron tratados con ceftarolina fosamil durante una mediana de 14 días. La mayoría de las indicaciones se realizaron fuera de ficha técnica, incluidas 29 endocarditis (34,5%), 14 bacteriemias (16,6%), 5 infecciones de sistema nervioso central (6%) y 19 infecciones osteoarticulares (22,6%). *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo aislado con más frecuencia, incluidos 28 *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM; 33,3%) y 14 *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM; 16,7%), seguidos por *Staphylococcus coagulasa negativo* (23, 27,4%). El principal motivo de prescripción de ceftarolina fosamil fue el fracaso del tratamiento previo (41,7% de los casos). El tratamiento fue un éxito en 60/84 pacientes (71,4%) y fracasó clínica o microbiológicamente en 14 (16,7%). Ocho pacientes murieron por una causa no relacionada con la infección y dos tenían un proceso no infeccioso. Veintidós de treinta y cinco (62,8%) pacientes a los que se les prescribió ceftarolina debido al fracaso del tratamiento previo mejoraron, incluidas ocho endocarditis y siete

Correspondence:
Efrén Sánchez Vidal
Infectious Diseases Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Calle As Xubias, 84. 15006. A Coruña (A Coruña). Spain
Phone: +34 981178157
E-mail: efren.sanchez.vidal@sergas.es

bacteriemias. Cinco pacientes (5,9%) presentaron efectos adversos que incluyen neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y elevación de creatinina; todos excepto uno fueron leves y todos se resolvieron después de la interrupción del tratamiento.

Conclusiones. Ceftarolina fosamil es una cefalosporina bien tolerada, eficaz contra microorganismos grampositivos multirresistentes y muchos gramnegativos. Nuestra experiencia sugiere que es eficaz como terapia de rescate o de primera línea en otras indicaciones distintas de las aprobadas actualmente.

Palabras clave: ceftarolina fosamil, fuera de indicación, endocarditis

INTRODUCTION

Ceftaroline fosamil was approved by the European Medicines Agency in 2012 for use in community-acquired pneumonia as well as acute skin and soft tissue infections. It is a fifth-generation cephalosporine and the first beta-lactam active against multi-resistant gram-positive microorganisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. This is based on its mechanism of action with high affinity for MRSA PBP2a, *S. pneumoniae* PBP2x and *E. faecalis* PBP5. It is also effective for many non-producing extended-spectrum beta-lactamase or AmpC-derepressed *Enterobacteriaceae*. Furthermore, it encompasses all of the advantages of the beta-lactam family, including effective bactericide and good tolerability [1]. The efficacy and safety for the treatment of pneumonia and soft tissue infection were evaluated in the FOCUS and CANVAS studies, respectively [2,3]. Since then, some observational studies and case series have addressed its usefulness beyond label indications but data from randomised control trials is lacking [4]. We present a real-life setting study of the prescription of ceftaroline fosamil over 23 months in a tertiary hospital.

MATERIAL AND METHODS

All patients prescribed ceftaroline in our tertiary care hospital from February 2018 to December 2019 were retrospectively revised. Data were obtained from electronic medical records. No exclusion criteria were applied. SPSS statistics V 20.0 software was used, and 36 variables were analysed.

RESULTS

In total, 84 patients received ceftaroline fosamil for a median of 14 days (interquartile range, 9 to 31 days) from February 2018 to December 2019. The median age was 70 years and 66.7% (56) were male. The median Charlson comorbidity index was 4 points, 30% of patients were diabetic, 44.8% had any heart disease, 22.7% had a chronic renal injury, 14.3% had neoplasms, 17.9% had a chronic pulmonary disease, 9.5% had chronic liver dysfunction and 4.8% were transplant recipients. Most patients (88.1%) received ceftaroline under the supervision of the Infectious Disease Department, 54 in a medical ward, 16 in a surgical section, and 14 in an ICU setting.

Most indications were off-label, including 29 (34.5%) infectious endocarditis (IE), of which 20 were prosthetic valve IE and 9 native valve IE; 14 (16.6%) bacteraemia, 19 (22.6%) osteoarticular infections and 5 (6%) central nervous system (CNS) infections; 2 (2.4%) patients had a complicated skin and soft tissue infection and 10 (11.9%) patients had pneumonia. Of the remaining five patients, one had tertiary peritonitis with the isolation of methicillin-resistant

S. epidermidis, one *S. pneumoniae* bacteraemia secondary to complicated sinusitis with an intraorbital abscess, one had a sternal wound infection and was reported previous myositis due to daptomycin, and the fourth was a patient under oral treatment for chronic osteomyelitis who developed biliary sepsis; the reason for prescribing ceftaroline was unspecified for the fifth patient.

Table 1	Description of secondary effects			
Case	Secondary effect	Figure	Day of appearance	Evolution after discontinuation
1	Transaminases elevation	GGT 140 IU/L (NR 8-61) ALT 107 IU/L (NR 5-45) AST 48 IU/L (NR 5-40) LDH 625 IU/L (NR 219- 439)	38	Normalization 6 days after
2	Neutropenia	490 neutrophils/L	38	Normalization 12 days after
3	Neutropenia, thrombocytopenia	440 neutrophils/L 76x10 ⁹ platelets/L	32	Normalization 5 months after ^a
4	Thrombocytopenia, creatinine elevation	88x10 ⁹ platelets/L creatinine 2.01 mg/dL	13	Normalization of platelet count 10 days after, creatinine improved to 1.3 mg/dL ^b
5	Neutropenia	130 neutrophils/L	18	Normalization 6 days after

GGT, Gamma-glutamyltransferase; ALT, Alanine transaminase; AST, Aspartate transaminase; LDH, Lactate dehydrogenase; ^a No previous analyses available; ^b Patient with acute multi-factorial kidney injury; role of Ceftaroline is speculative

Table 2	Patients in which ceftaroline was prescribed because of failure of previous treatment: evolution and infection type			
	Success	Failure	Dead no related to infection	Total
Osteomyelitis	0	1	0	1
Arthritis	0	1	0	1
Bacteraemia	7	1	0	8
Endocarditis	8	5	0	13
Pneumonia	5	1	0	6
CNS infection	1	1	1	3
Other	1 ^a	1 ^b	1	3
Total	22	11	2	35

CNS, Central Nervous System; ^a This patient had a bacteraemia by *S. pneumoniae* secondary to a complicated sinusitis and intraorbital abscess; ^b This was a multi-operated patient with tertiary peritonitis; Ceftaroline was added to treatment because of previous methicillin resistant *S. epidermidis* isolation. Nevertheless, his general condition worsened and required new surgical intervention.

Table 3	Patients in which ceftaroline was prescribed because of failure of previous treatment: evolution and microorganism			
	Success	Failure	Dead no related to infection	Total
Coagulase-negative staphylococci	6	4	0	10
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	11	1	0	12
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	2	2	0	4
<i>Enterococcus</i> sp.	0	1	0	1
<i>Streptococcus</i> sp.	2	0	1	3
No isolation	1	3	1	5
Total	22	11	2	35

Causative microorganisms were isolated in 72 patients, with *S. aureus* being the most common pathogen (28 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and 14 MRSA), followed by coagulase-negative staphylococci (23), streptococci (3) and enterococci (2).

The main reason for prescription was the failure of previous treatment (35 patients, 41.7%), defined as a lack of clinical improvement or isolation of the same microorganism 48 hours after initiation of an appropriate antibiotic. Ceftaroline was the drug of-choice in 40 (47.6%) patients, in an empirical (27) or guided (13) manner. In seven patients, the reason for prescription was unspecified and in two patients, previous adverse drug effects prompted the change to the antimicrobial regimen.

Most patients (52, 61.9%) received 600 mg every 8 hours, 14 (16.6%) were given 600 mg every 12 hours, with the remaining treatments adjusted by renal function.

Secondary effects were reported in five patients (5.9%) including neutropenia, thrombocytopenia, transaminases elevation and creatinine elevation; all except one were mild and resolved after discontinuation (Table 1).

Success was defined as satisfactory clinical evolution which allowed treatment discontinuation or de-escalation and was obtained in most patients (60, 71.4%). Two patients (2.4%) in which treatment was empirical were found to have a non-infectious condition. 8 (9.5%) of them died for a reason not related to the infection. Treatment failure, defined as adverse clinical evolution or persistence of positive cultures for the same microorganism 48 hours after ceftaroline initiation, occurred in 14 (16.7%) patients. Of note, 78.5% (11) of these failures occurred in patients for which ceftaroline had been prescribed because of the failure of previous antibiotics. Nevertheless, most cases in which ceftaroline was the salvage treatment recovered (22/35, 62.8%) (Table 2 and 3).

DISCUSSION

Clinical data on the effectivity of ceftaroline in off-label indications is scarce and rests upon case series, fundamentally used as salvage therapy [5–11]. One recent large multicentre retrospective study included 527 patients and most (67%) were treated for off-label infections [12], a lower rate than in our series in which this group of patients represented 85.7% of the cases. Notably, these included 5 CNS infections (6%) and 19 osteoarticular infections (22.6%), in which previous experience is even more scarce [9–11,13].

Of note, MSSA was isolated in 28/72 (38.8%) of patients in our series, a high incidence compared to previous reports [14]. For most patients, the reason for prescription was the failure of previous treatment (12 patients, 42.9%) or an empirical off-choice treatment in patients with risk factors for MRSA (12 patients, 42.9%). Most patients (18, 64.3%) had endocarditis or bacteraemia, life-threatening, infections with a high inoculum in which treatment with a broad-spectrum and high bactericidal antibiotic is mandatory. Importantly, 26 of these MSSA isolates showed a MIC to vancomycin 1.5 g/mL as measured by the E-test.

Interestingly, 47.6% of patients received ceftaroline as the first-choice therapy without previous antibiotic treatment, a higher percentage than the previous series [12]. Arshad et al concluded in their retrospective control-matched comparative study [15] that ceftaroline is clinically as effective as vancomycin or daptomycin for treatment of MRSA bacteraemia. In our study, 15 of 40 patients treated with ceftaroline as first-line therapy had bacteraemia or endocarditis, 15 had an osteoarticular infection, of which eight were prosthetic arthritis. In this group of patients, the high bactericidal power of ceftaroline against resistant gram-positive bacteria combines with its activity against many non-resistant *Enterobacteriaceae*, microorganisms which may affect such patients, especially older patients, thus allowing an empirical antibiotic regimen with one single agent.

Our study correlates with previous literature regarding the rate of clinical or microbiological cure, which was 71.4%, comparable to 68.3% reported by Zasowski et al [16].

Regarding the dosage of ceftaroline, it has been previously proposed that 600 mg every 8 hours instead of every 12 hours would be more effective in patients with normal renal function, especially if the risk of MRSA infection is high [17]. The tolerance of this regimen was compared to standard therapy by Cheng et al [18], who found a comparable safety profile. In our study, most patients (60%) received 600 mg every 8 hours, with good tolerance in most patients. The rate of adverse effects was similar to those described previously in the literature [14] (5/84 patients, 5.9%). All events occurred in patients who received 600 mg every 8 hours after 2 weeks of treatment. Remarkably, 3 of 5 patients suffered neutropenia. La Vie et al [19] reported a high rate of neutropenia associated with prolonged ceftaroline use in a series of 39 patients, and recommended a weekly blood count, whereas data from large multicentre controlled trials reported a lower incidence of haematological

toxicity [20]. Disturbances in liver tests and renal function impairment have been described in 1–7% and <1% of patients in previous studies, respectively [20].

This retrospective study confirms the previous evidence of ceftaroline fosamil good tolerability and effectiveness against multi-resistant gram-positive microorganisms, providing new data to support its use in currently off-label indications as rescue or first-line therapy.

FUNDING

None to declare.

CONFLICT OF INTEREST

Efrén Sánchez, Enrique Míguez and Dolores Sousa have received some speaker honoraria from Pfizer. The other authors have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Horcajada JP, Cantón R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(SUPPL. 2):1–7. doi:10.1016/S0213-005X(14)70151-X
2. File, Jr TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Double-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1395–1405. doi:10.1086/657313
3. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):641–650. doi:10.1086/655827
4. Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, Scaglione F. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.06.025
5. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1267–1270. doi:10.1093/jac/dks006
6. Polenakovik HM, Pleiman CM. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Case series and review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(5):450–455. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.07.005
7. Almirante B, Pericás JM, Miró JM. Papel de la ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(SUPPL. 2):44–53. doi:10.1016/S0213-005X(14)70158-2

8. Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: A retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother.* 2013;19(1):42-49. doi:10.1007/s10156-012-0449-9
9. Reinoso JC, Cardenal JA. Utilidad potencial de ceftarolina fosamil en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(SUPPL. 2):32-37. doi:10.1016/S0213-005X(14)70156-9
10. Balouch MA, Bajwa RJ, Hassoun A. Successful use of ceftaroline for the treatment of mrsa meningitis secondary to an infectious complication of lumbar spine surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):624-625. doi:10.1093/jac/dku392
11. Bucheit J, Collins R, Joshi P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidural abscess treated with ceftaroline fosamil salvage therapy. *Am J Heal Pharm.* 2014;71(2):110-113. doi:10.2146/ajhp130246
12. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, Klinker KP, Goff DA, Barber KE, et al. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2541-2546. doi:10.1128/AAC.02371-13
13. Cottagnoud P, Cottagnoud M, Acosta F, Stucki A. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant streptococcus pneumoniae in an experimental rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4653-4655. doi:10.1128/AAC.00286-13
14. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CYM, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther.* 2014;36(10):1317-1333. doi:10.1016/j.clinthera.2014.05.061
15. Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis.* 2017;57:27-31. doi:10.1016/j.ijid.2017.01.019
16. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Casapao AM, Sabagha N, Lagnf AM, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2). doi:10.1128/AAC.02015-16
17. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):399-405. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023
18. Cheng K, Pypstra R, Yan JL, Hammond J. Summary of the safety and tolerability of two treatment regimens of ceftaroline fosamil: 600mg every 8 h versus 600mg every 12 h. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):1086-1091. doi:10.1093/jac/dky519
19. LaVie KW, Anderson SW, O'Neal HR, Rice TW, Saavedra TC, O'Neal CS. Neutropenia associated with long-term ceftaroline use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(1):264-269. doi:10.1128/AAC.01471-15
20. File TM, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis.* 2012;55(SUPPL. 3):173-180. doi:10.1093/cid/cis559

Cristina Matesanz López¹
Cristina Loras Gallego²
Juana Cacho Calvo²
Israel John Thuissard
Vasallo³
María Teresa Río Ramírez¹

Patients with non-tuberculous mycobacteria in respiratory samples: a 5-year epidemiological study

¹Department of Respiratory Medicine, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

²Department of Microbiology, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

³Department of Statistic, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Madrid, España

Article history

Received: 13 October 2020; Revision Requested: 8 November 2020; Revision Received: 25 November 2020; Accepted: 2 December 2020; Published: 1 February 2021

ABSTRACT

Background. This study describes the characteristics of patients with positive cultures of non-tuberculous mycobacteria (NTM) in respiratory samples and determines the risk factors that predispose for a reinfection with different NTM species.

Methods. Patients with NTM isolates in respiratory samples between 2013 and 2017 were studied. Additionally, risk factors and comorbidities of reinfected patients were analyzed.

Results. The study was focused on the 280 patients with NTM isolation (28 were reinfected with at least another species). *Mycobacterium avium* was the main isolated species. 68% were men. Median age was 73.2. Most remarkable risk factors were: tobacco, COPD and bronchiectasis. Bronchiectasis turned out to be a statistically significant risk factor for reinfection. Only 12 patients (12.4%) were treated.

Conclusion. NTM were mainly identified in elderly patients. The most frequent comorbidities were COPD and smoking, whereas the most frequent species was *M. avium*. Previous bronchiectasis was a predisposing factor for reinfection.

Keywords: lung infections, bronchiectasis, reinfection factors

Pacientes con aislamientos de micobacterias no tuberculosas en muestras respiratorias: un estudio epidemiológico de 5 años

Introducción. Este estudio describe las características de los pacientes con aislamientos de micobacterias no tuberculosas (MNT) en muestras respiratorias y determina los factores de riesgo que predisponen a una reinfección por diferentes especies de MNT.

Métodos. Se estudiaron pacientes con aislados de MNT en muestras respiratorias entre 2013 y 2017. Además, se analizaron los factores de riesgo y las comorbilidades de los pacientes reinfectados.

Resultados. El estudio se centró en los 280 pacientes con aislamiento de MNT (28 fueron reinfectados con al menos otra especie). *Mycobacterium avium* fue la principal especie aislada. El 68% eran hombres. La edad media fue de 73,2 años. Los factores de riesgo más destacables fueron: tabaco, EPOC y bronquiectasias. Las bronquiectasias resultaron ser un factor de riesgo estadísticamente significativo de reinfección. Solo se trató a 12 pacientes (12,4%).

Conclusión. Las MNT se identificaron principalmente en pacientes mayores. Las comorbilidades más frecuentes fueron la EPOC y el tabaquismo, mientras que la especie más frecuente fue *M. avium*. Las bronquiectasias previas fueron un factor predisponente para la reinfección.

Palabras clave: infecciones pulmonares, bronquiectasias, reinfección

INTRODUCTION

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are environmental bacteria mainly found in soils and water. In Spain there is no precise epidemiological data of NTM respiratory infection because it is not an obligatory reportable disease. This study describes the epidemiological, clinical and radiological characteristics of patients with positive cultures of NTM in respira-

Correspondence:
Cristina Matesanz López
Department of Respiratory Medicine, Hospital Universitario Getafe
Carretera de Toledo km 12,500, 28905 Getafe, Madrid, Spain.
Tel: +34 635088728;
E-mail: cristina.matesanz@salud.madrid.org.

tory samples and analyzes the comorbidities and risk factors of these patients in order to determine if any of them can be considered a predisposing factor for a reinfection by two or more different species of NTM.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective observational study. Inclusion criteria were as follows: (i) Patients with NTM isolates in respiratory samples between 2013 and 2017 (ii) Follow-up at Hospital Universitario de Getafe, Madrid (Spain), a hospital located in the south of Madrid, with a reference population of 209.720 people [1].

Specimens were processed for direct examination with the auramine-rhodamine stain method and for culture in solid (Coletos) and liquid medium at 35-37°C. An automatic reading system (BATECT™ MGIT™ 960, Becton Dickinson, USA) was used as liquid medium. Species level identification was carried out using a reverse hybridization and amplification test (GenoType Mycobacterium CM/AS, Hain Lifescience, Nehren, Germany).

Clinical and epidemiological data were obtained from the medical records. For each patient 12 specific risk factors were collected, including: exposure to toxic habits, respiratory comorbidities, previous treatment with systemic corticosteroids in the last 30 days, diagnosis of established liver disease,

Table 1 Species isolated in 29 reinfected patients during the 5 years studied.				
Reinfected patients	First episode	1st reinfection	2nd reinfection	3rd reinfection
Patient 1	<i>M. avium</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. intracellulare</i>	-
Patient 2	<i>M. avium</i>	<i>M. fortuitum complex</i>	-	-
Patient 3	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. intracellulare</i>	-
Patient 4	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>	-	-
Patient 5	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>	-	-
Patient 6	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>	-	-
Patient 7	<i>M. avium</i>	<i>M. gordonae</i>	-	-
Patient 8	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	-	-
Patient 9	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	-	-
Patient 10	<i>M. avium</i>	<i>M. mucogenicum</i>	-	-
Patient 11	<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscessus</i>	-	-
Patient 12	<i>M. chelonae</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 13	<i>M. chelonae</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 14	<i>M. chelonae</i>	<i>M. mucogenicum</i>	-	-
Patient 15	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. lentiflavum</i>	-
Patient 16	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 17	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 18	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. kansasii</i>	-	-
Patient 19	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. peregrinum</i>	<i>M. abscessus</i>
Patient 20	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. lentiflavum</i>	-	-
Patient 21	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. peregrinum</i>	-	-
Patient 22	<i>M. fortuitum complex</i>	<i>M. xenopi</i>	-	-
Patient 23	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 24	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	-	-
Patient 25	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. peregrinum</i>	-	-
Patient 26 ^a	<i>M. kansasii</i>	<i>M. fortuitum</i>	-	-
Patient 27	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. intracellulare</i>	-	-
Patient 28	<i>M. xenopi</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	-

^aOnly patient who received treatment.

Table 2 Non-tuberculous mycobacterial (NTM) isolated species: frequency and percentage of isolates

NTM	N	%
<i>M. avium</i>	152	48.4
<i>M. intracellulare</i>	52	16.6
<i>M. fortuitum</i>	38	12.1
<i>M. goodii</i>	25	8
<i>M. lentiflavum</i>	13	4.1
<i>M. chelonae</i>	10	3.2
<i>M. xenopi</i>	6	1.9
<i>M. mucogenicum</i>	5	1.6
<i>M. peregrinum</i>	5	1.6
<i>M. kansasii</i>	3	1
<i>M. abscessus</i>	2	0.6
<i>M. scrofulaceum</i>	2	0.6
<i>M. brumae</i>	1	0.3
Total	314	100

HIV, renal insufficiency, active malignancy in the last year and chemotherapeutic or immunosuppressive drugs at the time of diagnosis. Radiological findings were also taken into account: nodules, infiltrates, cavitation and bronchiectasis.

The ATS/IDSA guide [2] was considered to define the microbiological, radiological and microbiological criteria for infection. These were: compatible signs and symptoms without any other causes that justify it, radiological findings suggestive of NTM infection (pulmonary cavitation, infiltrates, nodules...), positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples, positive culture results from at least one bronchial wash or lavage and lung biopsy with mycobacterial histologic features and positive culture for NTM.

The study protocol CEIm 19-19 was approved by the Ethics Committee for Drug Research of Hospital Universitario de Getafe.

Statistical analysis. The study variables are described as absolute (n) and relative (%) frequency for qualitative variables. The mean \pm SD or the median [RIC] were identified to determine the quantitative variables based on the study of their normality. To analyze the statistically significant differences based on the number of isolated species, the Chi-square test or Fisher's exact test was applied for qualitative variables. For the quantitative variables, the Student's T-test or U-Mann Whitney test was used depending on their parametric behavior. Whenever p-value was lower than the alpha error (5%) it was considered that there are significant differences.

RESULTS

During the 5 years studied, a total of 396 mycobacteria were isolated in respiratory samples (82 *Mycobacterium tuber-*

culosis complex and 314 NTM). The study was focused on the 280 patients with NTM isolation. The total of NTM isolates in these 280 patients was 314, since 28 patients were reinfected with at least another species within the studied period. They were mainly men (62.1%) and the median age was 74.75. Half of the patients were previously diagnosed with bronchiectasis. *M. avium* was the most isolated species (7/29) in the first reinfection episode. A minority of patients (12) received treatment. Half were infected with *M. avium*, 2 with *M. intracellulare*, 1 with *M. fortuitum*, 1 with *M. kansasii*, 1 with *M. lentiflavum* and 1 with *M. xenopi*. There was no difference by gender and the median age was 73 years, identical to that of the total sample. All of them met disease criteria by applying the ATS/IDSA criteria [2] Table 1 shows the different species isolated in the reinfected patients.

Considering the reference population of the hospital, the cumulative incidence of patients with NTM isolation was about 13 per 10,000 people over the studied time, while the cumulative incidence of patients with tuberculosis was 39 per 100,000. A total of 190 patients (68%) were men while 90 (32%) were women. The median age was 73.2 [96.6]. The Spanish nationality was the most common (92.1%) followed far behind by the Moroccan (2.9%).

The prevailing signs and symptoms were: chronic cough (43.6%), chronic expectoration (32.1%), constitutional syndrome (15.7%) and hemoptysis (15%).

Radiologically speaking, a thoracic computed tomography scan (CT) was performed in 174 (61.7%) with the following findings: bronchiectasis 17.8%, lung infiltrates 16.7%, nodules 14.9%, nonspecific lymphadenopathy 10.3% and cavitations 3.4%. The findings in the rest of them were not suggestive of NTM infection.

Samples were: sputum 69%, bronchial aspirate (BAS) 21%, bronchoalveolar lavage (BAL) 9% and pleural effusion <1%. In 129 patients the NTM was isolated in only one sputum, while in the remaining 151 patients (53.9%) the NTM was isolated in 2 or more sputum, BAS or BAL.

The isolated species are summarized in table 2.

Analyzing the influence that different comorbidities may have on the risk of being reinfected by a second species of NTM (table 3), only bronchiectasis turned out to be a statistically significant risk factor (p=0.008). OR (95% CI): 3,050 (1,294 - 7,192).

DISCUSSION

In our 5 year-study we have not found a significant increase in NTM isolations in relation to MTC. On the one hand these findings may be due to a decrease in the incidence rate of tuberculosis in our area over the past 23 years. On the other hand, most of the exceeding number of NTM isolations were in years before the studied period. Moreover, in Spain the epidemiology of NTM infection is not well known since little data have been published [3,4].

Table 3 Prevalence of risk factors and comorbidities in the analyzed population according to the isolated number of NTM			
Risk factor	Patients with 1 NTM species (n=280)	Patients with 2 or more NTM species (n=28)	p
Smoker/ex smoker	160 (65%)	21 (75%)	0.304
COPD	87 (35%)	11 (39%)	0.682
Previous bronchiectasis	60 (24%)	15 (60%)	0.008
Active neoplasm	62 (25%)	4 (14%)	0.201
Renal insufficiency	47 (19%)	8 (29%)	0.236
Asthma	30 (12%)	4 (14%)	0.762
Past TB infection	24 (10%)	5 (18%)	0.194
Chemo/ immunosuppression	24 (10%)	2 (7%)	1
Corticosteroids	20 (8%)	3 (11%)	0.716
Alcoholism	18 (7%)	1 (4%)	0.704
Liver disease	13 (5%)	1 (4%)	1
Pneumoconiosis	7 (3%)	2 (7%)	0.232
HIV	6 (2%)	0	1

NTM: non-tuberculous mycobacteria; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; TB: tuberculosis; HIV: human immunodeficiency virus

According to the data provided by the Public Health Service of the Community of Madrid, in our health area the incidence rate of *M. tuberculosis* has decreased from 41.3 cases per 100,000 inhabitants in 1994, to 11.8 in 2017. In other study carried out by our laboratory it was found that in 1994 86.3% of the isolated mycobacteria were *M. tuberculosis complex* while in 2013 this proportion fell to 27.4% [5]. This fact reflects the decrease in the incidence of tuberculosis in our health area. Our study shows that the percentage of these isolates has stabilized ever since while NTM isolation is increasing. Improved molecular identification of NTM may have played an important role, although it does not explain the decrease in MTC.

Considering sex and age, the number of male patients exceeded almost twice the number of women, which is consistent with what has been published in Europe to date [6,7-9], although the tendency is to increase female patients.

In 2014, van der Werf et al. [10] collected data from ten European countries and described that the most frequently isolated NTM were, in descending order, *M. avium*, *M. goodii* and *M. xenopi*. In our study, *M. avium* was also the most isolated species, although, *M. xenopi* was only isolated in a small percentage (1.9%).

Almost half of the patients (129) had a single positive non-invasive respiratory sample (sputum), so, applying the ATS/IDSA criteria [2], these patients did not meet the microbiological criteria for respiratory disease due to NTM. The rest of the patients, corresponding to 151 (53.9%), did comply with them.

In most cases, there is some host factor that favors NTM infection, usually the existence of previous pulmonary pathology or immunosuppression [11]. Almost all the patients in our sample had some type of comorbidity or associated risk factor. As in similar studies [12,13], the most frequent comorbidity was COPD, diagnosed in 35% of patients, mostly men.

Previous bronchiectasis (without CF), in addition to being the second most frequent risk factor in our study, was the only one found as a predisposing factor for a reinfection by another different NTM. According to our study, patients with bronchiectasis are 3 times more likely to be re-infected with 2 or more different NTM than patients without previous bronchiectasis. This reinforces the pathogenic role of bronchiectasis in this type of infections.

As other studies suggest, bronchiectasis appear to be the result of a chronic infection such as NTM pulmonary infection [14,15]. In turn, the destruction of bronchial structure is a predisposing factor for a NTM infection. Therefore, patients with underlying bronchiectasis and environmental exposure are predisposed to a reinfection [16].

The use of oral corticosteroids the month prior to isolation was also analyzed. The 8% of the patients had received such treatment. To date, there is scarce data published in this topic. Although in our study only systemic corticosteroids were analyzed, two case-control studies suggest the relationship between the use of inhaled corticosteroids and the development of pulmonary disease due to NTM [17,18].

From the radiological point of view, the most frequent

finding in the thoracic CT scan was the presence of bronchiectasis (17.8%). This is hard to interpret since bronchiectasis can be both a consequence and a cause of NTM infection. Another frequent radiological pattern was parenchymal infiltrates and nodular lesions. It agrees, therefore, with other studies where it has been seen that the association of nodular lesions and bronchiectasis is related to a greater extent to an infection by NTM compared to that produced by *M. tuberculosis* [19].

Another interesting data of our study is the small number of patients who received treatment. Only 12.4% of the total. There was no difference by gender and the median age was 73 years, identical to that of the total sample, which does not guide a different therapeutic approach according to age. All of them met disease criteria by applying the ATS/IDSA criteria [2]. *M. avium complex*, is the most frequently described as causing respiratory disease. Taking the treated patients into account, in more than half of them the responsible agent was a NTM of the *M. avium complex*. The difficulty of differentiating between colonization and disease, the long duration of treatments and the side effects may be some of the reasons that justify the low rate of patients treated in our study.

Within the limitations of our study, it is worth highlighting the difficulty of interpreting medical records retrospectively. Consequently, it was not possible to make a difference between colonization and disease.

In conclusion, in our area, the most frequently isolated NTM was *M. avium* in elderly patients, with smoking exposure and COPD as the main comorbidity. In addition, previous bronchiectasis was a predisposing factor for reinfection.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

1. Consejería de sanidad. Memoria 2013, servicio madrileño de salud. 2013. Available at <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017701.pdf>.
2. Griffith DE, Akshamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
3. Martín-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux et al. Spanish Group for Non-Tuberculosis Mycobacteria. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10):1186-93. PMID: 15527150.
4. Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J et al. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(6):1091-1094. doi: 10.3201/eid2406.172095.
5. García Cañas A. Estudio de la evolución en el diagnóstico microbiológico de las infecciones producidas por micobacterias en un periodo de 20 años (1994-2013). Madrid: Universidad Europea Madrid; 2017. Available from: <https://www.educacion.gob.es/teseo/impresionFicheroTesis.do?idFichero=4jkaPkw0Kuo%3D>
6. Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldi LA, García García JM, Alba Álvarez LM, Palacios Gutiérrez JJ. Non-Tuberculous Mycobacteria. An Emerging Threat? *Arch Bronconeumol*. 2017;53(10):554-560. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.014.
7. Mencarini J, Cresci C, Simonetti MT, Truppa C, Camiciottoli G, Frilli ML et al. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease. *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):515-522. doi: 10.1017/S0950268816002521.
8. Monteiro NF, Peres S, Mansinho K. Non-Tuberculous Mycobacteria: Seven-Year Experience of a Tertiary Hospital. *Acta Med Port*. 2019;32(3):208-213
9. Van der Werf MJ, Ködmön C, Katalini -Jankovi V, Kummik T, Soini H, Richter E et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis*. 2014;14:62. doi: 10.1186/1471-2334-14-62..
10. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6(6):597-612.
11. Bodle EE, Cunningham JA, Della-Latta P, Schluger NW, Saiman L. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):390-6. doi: 10.3201/eid1403.061143.
12. Zhang ZX, Cherng BPZ, Sng LH, Tan YE. Clinical and microbiological characteristics of non-tuberculous mycobacteria diseases in Singapore with a focus on pulmonary disease, 2012-2016. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):436. doi: 10.1186/s12879-019-3909-3.
13. Hojo M, Ikura M, Hirano S, Sugiyama H, Kobayashi N, Kudo K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology*. 2012;17(1):185-90. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02076.x
14. Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E, Suemitsu I, Yamadori I, Bandoh S et al. Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Respir Med*. 2003;97(8):933-8. doi: 10.1016/s0954-6111(03)00120-3.
15. Moore EH. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology*. 1993;187(3):777-82. doi: 10.1148/radiology.187.3.8497629
16. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley JV, Killingley J, Wilson RW et al. Macrolide/Azalone therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest*. 2014;146(2):276-282. doi: 10.1378/chest.13-2538.
17. Andrzejak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen VØ. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10):1186-93. PMID: 15527150.

sen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68(3):256-62. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772

18. Kwak N, Lee CH, Lee HJ, Kang YA, Lee JH, Han SK et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4449-4456. doi: 10.1007/s00330-016-4286-6.
19. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Müller NL. Pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium avium*-intracellulare: a comparison of CT findings. *Radiology*. 1995;194(2):413-7. doi: 10.1148/radiology.194.2.7824720.

Emilio Bouza¹
Javier Cobo²
M^a Jesús Rodríguez-
Hernández³
Miguel Salavert⁴
Juan P Horcajada⁵
José Antonio Iribarren⁶
Engels Obi⁷
Virginia Lozano⁸
Stefano Maratia⁸
Maribel Cuesta⁹
Estefany Uriá⁹
Enric Limón¹⁰

Economic burden of recurrent *Clostridioides difficile* infection in adults admitted to Spanish hospitals. A multicentre retrospective observational study

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

³Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁴Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain

⁵Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain

⁶Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain

⁷Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

⁸Merck Sharp & Dohme, Madrid, Spain

⁹Oblikue Consulting, S.L. Barcelona, Spain

¹⁰VINCat Coordinator Center, Catalan Health Department, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Article history

Received: 17 November 2020; Revision Requested: 9 December 2020; Revision Received: 15 December 2020; Accepted: 7 January 2021; Published: 23 February 2021

ABSTRACT

Introduction. *Clostridioides difficile* infection (CDI) is associated with increased hospital stays and mortality and a high likelihood of rehospitalization, leading to increased health resource use and costs. The objective was to estimate the economic burden of recurrent CDI (rCDI).

Material and methods. Observational, retrospective study carried out in six hospitals. Adults aged ≥ 18 years with ≥ 1 confirmed diagnosis (primary or secondary) of rCDI between January 2010 and May 2018 were included. rCDI-related resource use included days of hospital stay (emergency room, ward, isolation and ICU), tests and treatments. For patients with primary diagnosis of rCDI, the complete hospital stay was attributed to rCDI. When diagnosis of rCDI was secondary, hospital stay attributed to rCDI was estimated using 1:1 propensity score matching as the difference in hospital stay compared to controls. Controls were hospitalizations without CDI recorded in the Spanish National Hospital Discharge Database. The cost was calculated by multiplying the natural resource units by the unit cost. Costs (euros) were updated to 2019.

Results. We included 282 rCDI episodes (188 as primary diagnosis): 66.31% of patients were aged ≥ 65 years and 57.80% were female. The mean hospital stay (SD) was 17.18 (23.27) days: 86.17% of rCDI episodes were isolated for a mean (SD) of 10.30 (9.97) days. The total mean cost (95%-CI) per episode was €10,877 (9,499–12,777), of which the hospital stay accounted for 92.56%.

Conclusions. There is high cost and resource use associated with rCDI, highlighting the importance of preventing rCDI to the Spanish National Health System.

Keywords: *Clostridioides difficile*, recurrence, cost analysis.

Carga económica de la infección por *Clostridioides difficile* en pacientes adultos tratados en hospitales españoles. Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico

Introducción. La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) está asociada a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad y a una alta probabilidad de reingreso, lo que conlleva un aumento de uso de recursos sanitarios y por tanto un incremento de costes. El objetivo del estudio fue estimar la carga económica de la ICD recurrente (ICDr).

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años), que tuvieran registrado al menos un episodio diagnóstico confirmado (primario o secundario) de ICDr durante enero 2010 y mayo 2018. El uso de recursos relacionado con la ICDr incluyó la estancia hospitalaria (urgencias previas, planta, aislamiento y UCI), así como pruebas y tratamientos. Para episodios que ingresaron por ICDr (diagnóstico principal) se consideró la estancia completa registrada. Cuando la ICDr se registró como diagnóstico secundario se estimó la estancia hospitalaria debida a ICDr mediante emparejamiento (1:1) utilizando la técnica "propensity score". Se consideraron como controles (episodios sin ICD) las hospitalizaciones registradas en Conjunto Mínimo Básico de las Altas Hospitalarias. El coste total se calculó multiplicando las unidades naturales de los recursos por el coste unitario correspondiente. Todos los costes fueron actualizados a euros de 2019.

Correspondence:
Virginia Lozano
Merck Sharp & Dohme
Calle de Josefa Valcárcel, 38, 28027, Madrid
Phone: +34 913 21 06 00
E-mail: virginia.lozano@merck.com

Resultados. Se incluyeron 282 episodios ICDr (188 como diagnóstico principal): 66,31% de los pacientes tenían más de 65 años y 57,80% eran mujeres. La estancia media (DE) hospitalaria fue de 17,18 (23,27) días. Un 86,17% de los episodios fueron aislados debido a ICDr con una media (DE) de 10,30 (9,97) días. El coste medio (IC-95%) total por episodio fue de 10.877€ (9.499-12.777), siendo la duración de la estancia hospitalaria el 92,56% del coste total.

Conclusiones. Tanto el uso de recursos como el coste debido a la ICDr tienen un alto impacto para el sistema nacional de salud lo que pone de relieve la importancia de prevenir las ICDr.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, recurrencia, análisis de costes.

INTRODUCTION

Clostridioides difficile infections (CDI) range from uncomplicated diarrhoea and pseudomembranous colitis to fulminant colitis, resulting in sepsis and death in 2-3% of patients [1-5]. Cytotoxins produced by *C. difficile* (toxin A, toxin B), which may inflame the colon and damage the surface of the epithelial mucosa [6] are responsible for most cases of antibiotic-associated pseudomembranous colitis [1-4] and 15-25% of antibiotic-associated diarrhoeas [1].

In Spain, CDI is the most common nosocomial infection of the digestive system [7] and the most common cause of diarrhoea in hospitalized patients [8, 9]. In recent decades there has been an increase in cases of diarrhoea associated with CDI, probably due to increased clinical suspicion and greater diagnostic sensitivity. According to the VINCAt register (a Catalan Health Service programme that established a unified surveillance system for nosocomial Infections in Catalan hospitals), the incidence rate increased from 2.20 cases/10,000 hospital stays in 2011 to 3.41 in 2016 [10]. The increase was significant for all types of CDI: nosocomial, health care-related and community-acquired [11]. In Spain, the rate of hospitalizations due to CDI has increased from 3.9 cases per 100,000 persons in 2003 to 12.97 in 2013-15 [12]. The incidence may be up to 2.5 times higher in patients aged ≥ 65 years [9]. The increased frequency of CDI correlates with increased antibiotic use, prolonged hospital stays and older age [13, 14].

Despite the progressive increase in the incidence of CDI, it remains an underdiagnosed pathology, a European study found that only 52% of hospitals used an optimal algorithm for the diagnosis of CDI [15]. In Spain, Alcalá et al., found that 66.6% of patients infected with *C. difficile* are not well diagnosed [16], although this may have improved in recent years due to molecular diagnostic techniques.

The treatment of CDI is based on the administration of antibiotics, the application of preventive measures to control the infection, hydration and the avoidance of opiates and drugs that inhibit intestinal peristalsis. Approximately 85% of patients diagnosed respond to treatment. However, in 10-35% of patients, despite treatment and the resolution of symptoms, CDI recurs within 8 weeks of the first episode [1, 17-19]. Anti-

biotic use after the diagnosis of CDI, the use of antacid agents, older age [17, 20-23], the persistence of spores, loss of diversity of the gut microbiota [4, 24-26] and previous episodes of CDI [27], severe CDI episodes, an insufficient immune response and the persistence of diarrhoea >5 days [14], are the main risk factors for rCDI. The first recurrence increases the percentage of new recurrences by up to 50-60% [28-30]. Recurrence is one of the main complications of CDI because, in addition to increasing the risk of more recurrences, it worsens health outcomes [4, 23], including increased morbidity and mortality [31-33], leading to increased health resource use and, therefore, increased health costs. The cost of an inpatient with CDI is increased by 33% to 54% compared with the cost of a patient without CDI [34].

Few Spanish studies have analysed the economic impact of CDI. Asensio et al., estimated the annual expenditure for the Spanish National Health System (NHS) as € 32,157,093. The high costs were mainly due to the prolonged length of hospital stay. The cost per episode of *C. difficile*-associated diarrhoea was € 3,901 (initial infection), € 4,875 (first recurrence) and € 5,916 (second recurrence) [35]. Other analyses estimated that the cost attributable to CDI varied from € 3,750 to € 4,396 / patient, depending on the severity of the episodes [12, 36].

Given the lack of observational studies to estimate the burden of rCDI in Spanish patients in both resource use and costs, this study analysed the economic impact of rCDI in real clinical practice.

MATERIAL AND METHODS

Design and study population. A descriptive, retrospective, multicentre observational study was conducted to estimate the economic burden of hospitalized episodes of rCDI. The study was carried out under conditions of usual clinical practice in six hospitals representative of the Spanish geography. The study was classified by the Spanish Agency for Medicines and Health Products as a non-post-authorization observational study and was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón (study code: MSD-CDI-2016-01).

Researchers consecutively identified all the most recent episodes of rCDI that met the selection criteria within the inclusion period and these were collected in the electronic case report form (eCRF) designed for the study, the patient's socio-demographic and clinical data, as well as the episodes of rCDI associated with each patient and their use of resources. The unit of analysis was rCDI episodes. The economic assessment was conducted from the NHS perspective and the inclusion period was January 2010 to May 2018.

The study population included patients aged ≥ 18 years of both sexes with ≥ 1 confirmed diagnostic episode of rCDI during the inclusion period. Patients in whom it was not possible to obtain clinical and/or resource use data and those with episodes of rCDI, but who did not meet the study definition of rCDI were excluded.

Data collection. We collected sociodemographic characteristics such as age and sex, the characteristics of hospitalization (type of admission, hospitalization service, primary diagnosis, secondary diagnoses and discharge destination), characteristics of each rCDI episode, including the number of recurrences, episode severity, the Charlson Comorbidity Index (CCI) and McCabe-Jackson index, if the patient was immunocompromised, antibiotic use and the use of proton pump inhibitors in the 30 days prior to diagnosis of rCDI. Diagnoses were recorded using the coding of the Spanish version of the International Classification of Diseases, Clinical Modification ninth revision (CIE-9-MC).

The use of rCDI-related resources included the hospital stay, testing, treatments (pharmacological and/or faecal microbiota transplant (FMT)) and surgical intervention due to rCDI.

Definitions.

– **CDI diagnosis.** A diagnosed CDI episode was defined using two criteria: a) diarrhoea, defined as ≥ 3 evacuations of unformed faeces within 24 consecutive hours or less; b) a positive stool test for toxigenic *C. difficile* or its toxins [25, 37].

– **rCDI.** According to the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [37] a recurrence was defined as a new episode of CDI within 8 weeks of the resolution of signs and symptoms of the previous episode.

Due to the difficulty in clinical practice of distinguishing between recurrences due to a recurrence of the infection by the original strain or a re-infection of patients who remained susceptible and were exposed to new strains [1], both mechanisms were considered as a recurrent episode.

Episodes that occurred during the first two days after the end of treatment for CDI or rCDI were considered therapeutic failures, and all resource consumption identified during that period was considered as resource use corresponding to that episode (Figure 1).

– **Hospital stay.** In the case of CDI as a primary diagnosis, the days spent in the emergency room prior to the ward

stay and the ward stay recorded in the eCRF were attributed to recurrence.

In the case of CDI as a secondary diagnosis, the days spent in the emergency room prior to the ward stay and the ward stay attributed to recurrence were considered to be the difference in days of stay for the patient compared to a control patient without CDI (control group). Cases and controls were matched using the propensity score.

The days of isolation room and the days in the ICU recorded in the eCRF were attributed to the recurrence in all episodes.

– **Spanish National Hospital Discharge Database (SNHDD) – Controls.** Hospital discharges registered with the minimum basic data set (SNHDD) of the Ministry of Health, Consumer Health and Social Welfare were included as controls. The SNHDD gathers information on patient characteristics (age and sex), hospitalization (type of admission and discharge, and hospital stay), diagnoses and some relevant therapeutic interventions, especially surgical interventions, used to treat the patient during hospitalization (procedures). Diagnoses and procedures were recorded using the CIE-9-MC coding. The SNHDD register is mandatory and includes all acute hospital discharges from the NHS [38]. The CCI calculation [39] was adapted for use with an administrative database [40].

Costs. Direct health costs were included to estimate the economic impact of rCDI on adult patients in Spain from the NHS perspective.

The unit costs of resource use were obtained from the ESALUD database [41] and drug treatments from the website of the General Council of Official Colleges of Pharmacists (Bot PLUS) [42]. All costs were updated to 2019 euros.

Direct health costs included resource use during hospitalization due to rCDI (previous emergency room admissions, ward, isolation room, and ICU stays; testing and treatment). The costs of tests were calculated by multiplying the natural units of the resources used by the associated unit cost. The

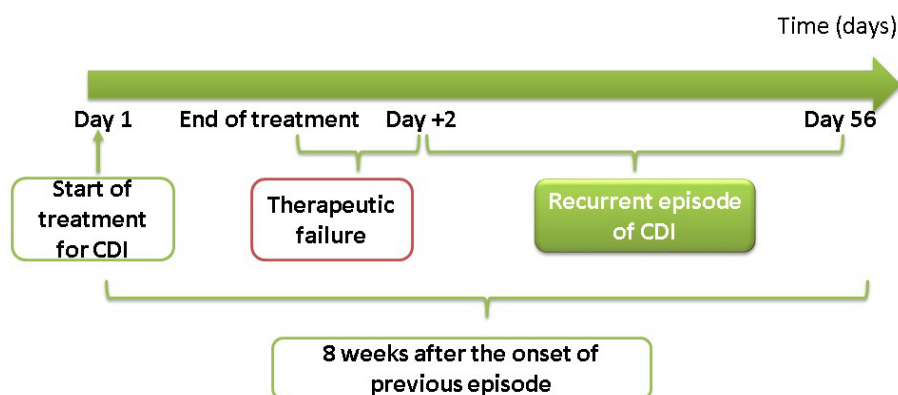


Figure 1 Definition of an rCDI episode

cost of the hospital stay (ward, isolation room, ICU) was obtained by multiplying the days of stay by the corresponding unit cost.

The total dose was calculated for each active substance used during hospitalization by multiplying the dose by the length of treatment. The cost of each treatment was obtained by multiplying the total dose that each patient received during hospitalization by the unit cost of each treatment. The wholesale price without Value Added Tax was applied according to the presentation of the medicine.

Stratifications. Stratified analyses were made to estimate the cost of rCDI according to age (≤ 65 years, >65 years), sex, severity of the episode (mild or moderate, severe, severe-complicated), immunosuppressive status and number of recurrences (1, 2, ≥ 3).

Statistical analysis. A descriptive analysis was made of the study variables. Quantitative variables were described using means and standard deviation (SD) and qualitative variables using absolute and relative frequencies. Confidence intervals (CI) were calculated using bootstrapping techniques employing replacement samples of the same size as the original sample [43, 44]: 10,000 simulations were made and the 2.5th and 97.5th percentiles of the distribution were used to determine the 95% CI.

rCDI episodes and the control group were matched (1:1) using the propensity score employing the greedy matching algorithm. I.e., once a control episode was selected, that control was not reconsidered [45]. A logistic regression model adjusting for covariates was developed to estimate propensity to develop CDI among patients in the case and control cohorts. The covariates included were sex and age, comorbidities during hospitalization, type of admission and discharge and primary

diagnosis. Each propensity score included the hospital admission date for cases and controls to ensure the length of hospital stay before the event was similar in the two groups and was not a confounding factor.

The matching of the two groups was restricted by the primary diagnosis. In the event of more than one control being available for the case, selection was carried out randomly. The analysis was performed only in matched episodes. Episodes of rCDI without a comparable control were excluded from the study. Differences in characteristics between rCDI episodes and controls were evaluated using standardized differences [46].

Sensitivity analysis. To validate the analysis, a sensitivity analysis of the matching technique was made. Secondary diagnoses were considered in this analysis in addition to the covariates included in the main analysis (sex and age, comorbidities during hospitalization, type of admission and discharge, and primary diagnosis): i.e., the case and control coincided in as many secondary diagnoses as was possible.

The analysis was conducted using the R statistical package (version 3.6.1) [47].

RESULTS

The initial cohort included 230 hospitalized patients with rCDI, of whom 224 patients with 290 recorded rCDI episodes were valid for the analysis. Of these 290 recurrent episodes, 188 had a primary diagnosis of CDI and 102 a secondary diagnosis of CDI. These 102 episodes were matched with episodes without CDI using propensity scores: controls were found for 94 episodes and 8 episodes were excluded from the analysis. The standardized differences in baseline characteristics for comparisons of the two groups were <0.2 (small effect), suggesting that pro-

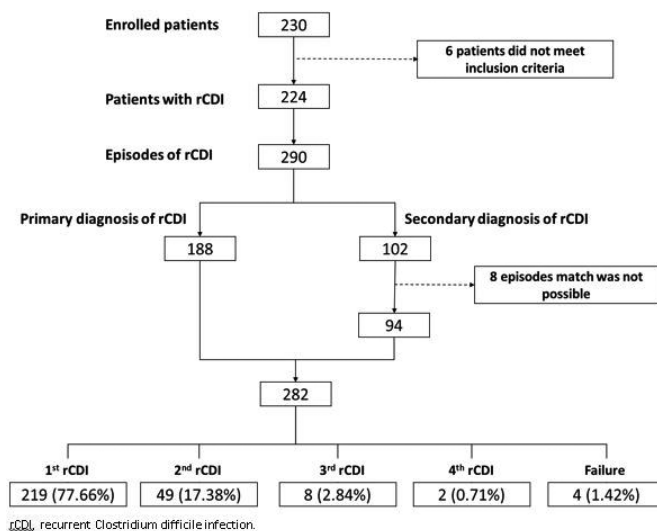


Figure 2 Flow chart of rCDI episodes

Table 1	Sociodemographic data, and clinical and hospitalization characteristics due to rCDI	
	rCDI	N
Sociodemographic features		
Age [years] ^a – Mean (SD)	70.71 (18.16)	282
Female – n (%)	163 (57.80%)	282
Clinical characteristics		
Episode severity – n (%)		282
Mild or moderate	168 (59.57%)	
Severe	92 (32.62%)	
Severe-complicated	22 (7.80%)	
Comorbidities ^{b,c} – n (%)		282
Chronic kidney failure	100 (35.46%)	
Heart failure	68 (24.11%)	
Chronic respiratory disease	57 (20.21%)	
Tumour or solid neoplasm without metastasis	46 (16.31%)	
Diabetes with target organ injury	44 (15.60%)	
Cerebrovascular disease	41 (14.54%)	
Diabetes without target organ injury	39 (13.83%)	
Peripheral artery disease	34 (12.06%)	
Moderate-severe chronic liver disease	32 (11.35%)	
Dementia	29 (10.28%)	
Other	104 (36.88%)	
Charlson index score – n (%)		282
<3 points	33 (11.70%)	
≥3 points	249 (88.33%)	
McCabe-Jackson index – n (%)		282
I (Rapidly fatal)	14 (4.96%)	
II (Ultimately fatal)	118 (41.84%)	
III (Non-fatal)	150 (53.19%)	
Immunocompromised patient – n (%)	88 (31.21%)	282
Previous use of antibiotics ^d – n (%)	221 (81.55%)	271
Previous use of proton pump inhibitors ^d – n (%)	230 (82.44%)	279

pensity score matching was effective in minimizing the baseline differences (Supplementary table A-1). Finally, 282 episodes of rCDI (corresponding to 217 patients) were analysed, of which 77.66% were a first recurrence (Figure 2).

The mean age was 71 years (SD: 18.16), 57.80% of patients were female, and 60% of episodes were mild or moderate in severity. In 88.33% of episodes, patients had high comorbidity (CCI ≥3 points). The most common comorbidities were chronic kidney failure (35.46%), heart failure (24.11%) and chronic respiratory disease (20.21%). In 31.21% of episodes patients

Table 1	Sociodemographic data, and clinical and hospitalization characteristics due to rCDI (cont.)	
	rCDI	N
Characteristics of hospitalization		
Type of admission – n (%)		282
Urgent	267 (94.68%)	
Programmed	15 (5.32%)	
Type of hospitalization service discharge ^e – n (%)		282
Medical	259 (91.84%)	
Surgical	16 (5.67%)	
Other service	7 (2.48%)	
Discharge destination – n (%)		282
Home	180 (63.83%)	
Transfer to social health centre	41 (14.54%)	
Hospital deaths	35 (12.41%)	
Other	17 (6.03%)	
Transfer to another hospital	8 (2.84%)	
Voluntary discharge	1 (0.35%)	

^aAge at the time of assignment of ward bed. ^bMutually non-exclusive categories.

^cOthers: leukaemia (n= 18); myocardial infarction (n= 18); lymphoma (n= 17); tumour or solid neoplasm with metastasis (n= 16); gastroduodenal ulcer (peptic) (n= 12); connective tissue disease (n= 7); mild chronic liver disease (n= 7); hemiplegia (n= 5); AIDS (n= 4). ^dDuring the 30 days prior to the diagnosis of rCDI episode. ^eMedical service: Digestive, cardiology, dermatology, endocrinology, infectious diseases, neurology, geriatrics, haematology, internal medicine, nephrology, pneumology, medical oncology, paediatrics, rehabilitation, rheumatology, internal medicine. Surgical service: Angiology and vascular surgery, cardiac surgery, general and digestive surgery, maxillofacial surgery, chest surgery, gynaecology, neurosurgery, urology, obstetrics, ophthalmology, otolaryngology, trauma and orthopaedic surgery.

rCDI, recurrent *Clostridioides difficile* infection; SD, standard deviation; IQR interquartile range.

were immunocompromised, 81.55% and 82.44% used antibiotics (any reason) and proton pump inhibitors, respectively, during the 30 days before the diagnosis of rCDI. In 63.83% of episodes, the discharge destination was home, and there were 12.41% hospital deaths (Table 1).

Resource use. The total mean hospital stay (SD) due to rCDI, including the days of stay in the emergency room prior to the hospitalization, was 17.18 (23.27) days. In 86.17% of episodes, an isolation room due to rCDI was required, with a mean stay (SD) of 10.30 (9.97) days. The most common tests

Table 2		Resource use and total cost per episode of rCDI.		
		Episodes (%)	Mean resource use (SD)	Total cost (€) Mean (95% CI)
HOSPITAL STAY DUE TO rCDI [days] ^a				
Emergency room before assignation of ward bed		15.60%	1.48 (0.63)	
Isolation room		86.17%	10.30 (9.97)	
Ward stay		62.77%	12.12 (23.72)	
ICU		2.84%	16.50 (18.34)	
Total		100.00%	17.18 (23.27)	10,068 (8,717 – 11,920)
TESTS DUE TO rCDI [n] ^a				
Biochemistry		35.82%	2.95 (2.62)	
Diagnostic imaging		28.37%	1.25 (0.56)	
Cultures		22.34%	2.75 (0.62)	
Colonoscopies		6.03%	1.00 (0.00)	
Other tests		7.09%	1.15 (0.49)	
Total		100.00%		155 (134 – 181)
TREATMENT DUE TO rCDI ^{a,b,c}				
Vancomycin [mg]		65.48%	621.31 (522.82)	
Metronidazole [mg]		50.89%	1,480.54 (195.96)	
Fidaxomicin [mg]		26.69%	397.40 (22.79)	
Faecal microbiota transplant [n]		4.27%	na	
Rifaximin [mg]		1.42%	800.00 (0.00)	
Tigecycline [mg]		0.36%	100.00 (na)	
Non-specific immunoglobulin [mg]		0.36%	2,500.00 (na)	
Total		99.65%		484 (403 – 580)
OTHER RESOURCE USE DUE TO rCDI [n]				
Surgery		0.35%	1 (na)	
Total				24.69 (0 – 74.07)
Therapeutic failure		1.42%	na	
Total				145 (32.38 – 411)
TOTAL COST PER rCDI EPISODE				10,877 (9,499 – 12,777)

rCDI, recurrent *Clostridioides difficile* infection; SD, standard deviation; CI, confidence interval; na, not applicable.

^aMutually non-exclusive resources. ^bOne episode received no treatment for rCDI. ^cPercentage of episodes calculated from episodes that received treatment.

for rCDI were biochemistry (35.82%), imaging (28.37%) and cultures (22.34%), with a mean (SD) of 2.95 (2.62); 1.25 (0.56); and 2.75 (0.62) tests per episode, respectively. All other recorded tests were made in less than 7% of episodes (Table 2).

The most common pharmacological treatments prescribed for rCDI were vancomycin (65.48%), metronidazole (50.89%) and fidaxomicin (26.69%). All other drugs were prescribed in < 2% of episodes. One episode received no treatment for CDI. FMT was carried out in 4.27% of episodes (Table 2).

Costs. The mean total cost (95% CI) per episode was

€ 10,877 (9,499–12,777): 92.56% of the total cost was due to the length of the hospital stay, while the remaining 7.44% was distributed between treatments (4.45%), testing (1.43%), therapeutic failure (1.33%) and surgery (0.23%) (Table 2).

The hospital stay was the greatest contributor to the total cost (mean [95% CI]: € 10,068 [8,717 – 11,920]), of which 51.05% was due to the need for an isolation room, 37.30% to the ward stay, 7.10% to the ICU stay, and 4.55% to pre-hospitalization emergency room stays.

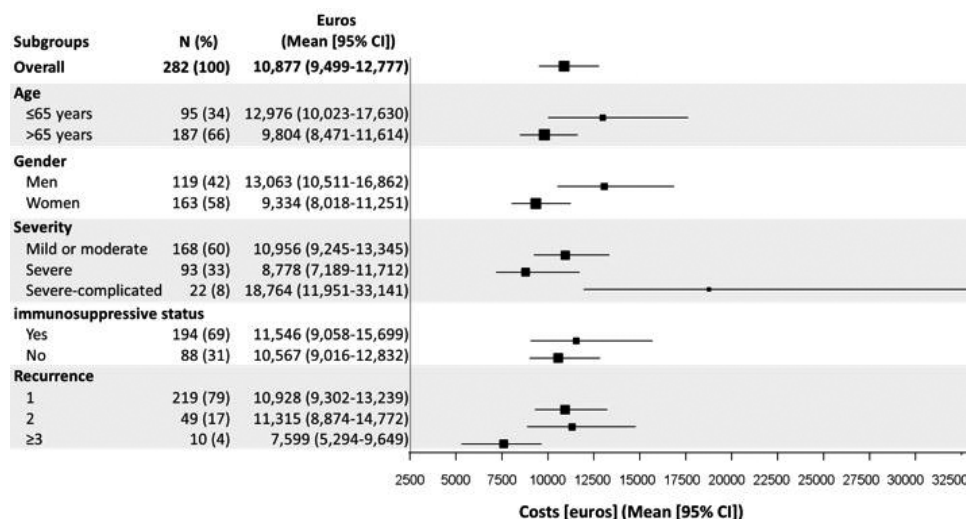


Figure 3 Total cost per episode of rCDI stratified according to age, sex, severity, immunosuppression and severity

Figure 3 shows the total cost, stratified by subgroups. The total mean cost per rCDI episode was higher in patients aged ≤65 years (€ 12,976 vs. € 9,804, in patients aged ≤65 years and > 65 years, respectively), in men (€13,063 vs. €9,334, in men vs women, respectively), and in immunosuppressed patients (€11,545 vs. €10,567, in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients, respectively). These results should be interpreted with caution due to the small sample size in some subgroups.

Sensitivity analysis. We included the 188 episodes with a primary diagnosis. Of the 102 episodes with a secondary diagnosis of CDI, 66 episodes were matched with controls fulfilling the established criteria. Therefore, 254 episodes (188 rCDI episodes as the primary diagnosis) were analysed. Both the total mean stay (SD) and the mean cost (SD) due to rCDI was very similar to the main analysis, resulting in 17.53 (23.84) days of hospital stay and €11.151 (9.649 – 13.244) per rCDI episode.

DISCUSSION

This study assessed the economic impact and burden of hospitalizations due to rCDI in real clinical practice in Spain. Unlike other studies, we took into account the cost of the pre-hospitalization emergency room stay and the cost of patient isolation due to infection. In addition, episodes of rCDI recorded as both primary and secondary diagnoses were included. Therefore, we were able to estimate the resource use and cost of rCDI episodes that require hospital management in real clinical practice.

Our results showed a mean hospital stay of 17.18 days per rCDI episode. Studies have shown that the mean stay in Spain ranges from 9.1 to 45.0 days per recurrent episode [35, 36], while

in Europe it ranges from 20.1 to 33 days [36, 48, 49]. In general, while there are wide variations in the length of hospital stay, most studies agree that rCDI has a longer hospital stay than initial episodes of CDI. Wilcox et al. [50] observed a median hospital stay of 15.5 days for initial episodes and 21 days for recurring episodes, while Tresman and Goldenberg [49] found a mean stay of 17 and 33 days, for initial and recurring episodes, respectively.

The mean cost per rCDI episode in our study was € 10,877, of which approximately 93% corresponded to the hospital stay (€ 10,068). The costs found are clearly higher than those obtained in previous reports on the cost of rCDI in Spain. Asensio et al. [35] found a mean cost per CDI episode of €4,875 and €5,916 for the first and second recurrences, respectively, half the estimated costs found in our study. One of the main reasons for this difference may be the study design: we used a retrospective, multicentre observational design in real clinical practice, while Asensio et al. used the Delphi method, with a panel of three experts estimating the cost per episode. Although the Delphi method has proven useful in reaching consensus in areas of uncertainty or when empirical evidence is lacking, the results stem from the opinions and perceptions of experts. Our results are in line with similar European studies that found the cost of an episode of rCDI ranges from € 7,539 to € 31,121 [36, 48–50]. We observed that isolation rooms accounted for 47% of the total cost, results similar to those of other European studies, where isolation rooms contributed between 26% and 46% of the total cost of the episode [51, 52]. Despite its high contribution to the total cost, an isolation room of patients with symptoms of CDI is one of the key infection control measures [25].

The incidence rate of CDI in Spain has increased from 2.20 cases/10,000 patients in 2011 to 3.41 in 2016 [10]. *C. dif-*

ficile infections have a high rate of recurrence after the end of treatment, which may complicate the prognosis due to increased morbidity and mortality. In recent decades, in Europe the recurrence rate has increased to 35% [37] while, in Spain, descriptive studies have reported a recurrence rate of 12–18% [6, 13, 23]. The risk of recurrence increases after each new episode, increasing morbidity, health resource use and 90-day mortality [53], as shown by the stratification of the cost per episode of the first recurrence (€10,928) and the second recurrence (€11,315) in our study, although these results should be interpreted with caution due to the small sample size in some subgroups.

Some limitations of the study may have influenced the results. First, the methodology used to estimate additional days due to rCDI in episodes with rCDI recorded as a secondary diagnosis. Matching using the propensity score was successful in adjusting the imbalances observed between the two cohorts (rCDI episodes and episodes without CDI). However, this methodology cannot correct possible imbalances between the two cohorts due to potentially important unobserved characteristics.

Secondly, the use of the SNHDD administrative database to search for episodes without CDI (controls), means results were conditioned on the quality of the data record in the discharge reports. In addition, although this database is very useful in hospital management, it does not record potentially important information such as resource use during hospitalization (tests, treatments) or patient characteristics (weight, comorbidity, clinical characteristics).

Thirdly, the impact of rCDI could be underestimated because we analysed only hospitalized rCDI episodes and therefore the resource use due to a recurring episode after hospital discharge (if any) was not considered, nor were episodes that were moved to another hospital or long-stay centre considered. Neither was the cost of infection control measures, such as disposable gloves, gowns and thermometers or room cleaning after patient discharge considered.

In conclusion, until now, no Spanish study has been specifically designed to assess the impact of the hospital management of rCDI in real clinical practice. Therefore, our results may represent the first contribution on this topic available in Spain. Despite the limitations of the study, the results show that the recurrence of CDI represents a significant burden on the NHS, highlighting the importance of preventing CDI recurrences.

FUNDING

This work was supported by Merck Sharp & Dohme

CONFLICTS OF INTEREST

EB, has participated in clinical trials and advisory boards sponsored by MSD, Pfizer and Astellas. JC received fees as a speaker in conferences and advisory board meetings from Astellas and MSD. MJR-H received fees as a speaker and partici-

pant in advisory board meetings from Astellas and MSD. MS has lectured at meetings organized by pharmaceutical companies (MSD, Janssen, Pfizer and Gilead) or participated in some medical advice. He has not received direct grants or scholarships. JPH has received fees as a speaker and participant in advisory board meetings from Pfizer, MSD, Menarini and Zambon and a research grant from MSD. JAI reported no conflicts of interest. EO is an employee of Merck & Co. VL is an employee of Merck Sharp & Dohme. SM was an employee of Merck Sharp & Dohme. MC and EU are employees of Oblikue Consulting. EL declares he has been a speaker in a symposium organized by MSD.

REFERENCES

1. Barbut F, Richard A, Hamadi K, et al. Epidemiology of Recurrences or Reinfections of *Clostridium* Epidemiology of Recurrences or Reinfections of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2386–2388.
2. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 187–97. doi: 10.3949/ccjm.73.2.187.
3. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S4–11. doi: 10.1086/521865.
4. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 529–49. doi: 10.1128/CMR.00082-09.
5. Monge D, Morosini M, Millán I, et al. [Risk factors for *Clostridium difficile* infections in hospitalized patients]. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 575–80. doi: 10.1016/j.medcli.2010.12.026.
6. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1465–73. doi: 10.1128/JCM.03352-12.
7. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España. 2019; 33–36. <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20Espana%C3%B1a%2027112019.pdf/reports-esp>
8. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill* 2008; 13: 13–16.
9. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 887–9. doi: 10.1086/590392.
10. Sopena N, Freixas N, Bella F, et al. Impact of a training program on the surveillance of *Clostridioides difficile* infection. *Epidemiol Infect* 2019; 147:e231. doi: 10.1017/S0950268819001080.
11. Mateu L, Fernández-Rivas G, Sopena N. Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection. *Med Clin (Barc)* 2020; 155: 30–35. doi: 10.1016/j.medcli.2020.02.005.
12. Esteban-Vasallo MD, de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, et al. *Clostridium difficile*-related hospitalizations and risk factors for

- in-hospital mortality in Spain between 2001 and 2015. *J Hosp Infect* 2019; 102: 148–156. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.006.
13. Reigadas E, Alcalá L, Marín M, et al. Missed diagnosis of *Clostridium difficile* infection; a prospective evaluation of unselected stool samples. *J Infect* 2015; 70: 264–272. doi: 10.1016/j.jinf.2014.10.013.
 14. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the spanish society of chemotherapy (SEQ), spanish society of internal medicine (SEMI) and the working group of postoperative. *Rev Esp Quimioter* 2020; 33: 151–175. doi: 10.37201/req/2065.2020.
 15. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EU-CLID). *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1208–19. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
 16. Alcalá L, Martín A, Marín M, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(7): E204–13. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03883.x.
 17. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008; 70: 298–304. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.012.
 18. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chil infectología* 2013; 30: 165–185. doi: 10.4067/S0716-10182013000200008.
 19. Salavert Lletí M. Choice of treatment in *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Clinical practice guidelines or risk classifications. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 613–616. doi: 10.1016/j.eimc.2017.11.004.
 20. Pepin J, Alary M-E, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Valiquette difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591–7. doi: 10.1086/430315.
 21. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6: 21–7. doi: 10.1111/1469-0691.12046.
 22. Hebert C, Du H, Peterson LR, et al. Electronic health record-based detection of risk factors for *Clostridium difficile* infection relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 407–14. doi: 10.1086/669864.
 23. Larrainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Puig-Asensio M, et al. First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 371–378. doi: 10.1007/s10096-015-2549-9.
 24. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 247–63. doi: 10.1128/CMR.18.2.247-263.2005.
 25. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–55. doi: 10.1086/651706.
 26. Cózar-Llistó A, Ramos-Martínez A, Cobo J. *Clostridium difficile* Infection in Special High-Risk Populations. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 253–69. doi: 10.1007/s40121-016-0124-z.
 27. Sebastian EC, Rodrigues GC, Sopena N, et al. Clinical outcomes in oncological patients with *Clostridioides difficile* infection in Catalonia: a cohort study [Abstract 7116]. In: 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2020.
 28. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–10. doi: 10.1016/j.jinf.2009.03.010.
 29. Verma P, Makharia GK. *Clostridium difficile* associated diarrhea: new rules for an old game. *Trop Gastroenterol* 2011; 32: 15–24.
 30. Riddle D, Dubberke E. *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit. *Natl Inst Heal Public Access* 2010; 23: 1–16. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.011. *Clostridium*.
 31. Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. *Clostridium difficile* infection. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 456–463. doi: 10.1016/j.medcli.2017.01.033.
 32. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 164–70. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.017.
 33. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control* 2015; 43: 318–22. doi: 10.1016/j.ajic.2014.12.020.
 34. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 57–66. doi: 10.1086/592981.
 35. Asensio Á, Bouza E, Grau S, et al. [Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain.. *Rev Esp Salud Publica* 2013; 87: 25–33. doi: 10.4321/S1135-57272013000100004.
 36. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis* 2015; 36: 31–38. doi: 10.1016/j.ijid.2015.05.013.
 37. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 2: 1–26. doi: 10.1111/1469-0691.12418.
 38. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Registro de Altas – CMBD estatal. Manual de definiciones y glosario de términos. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/DescargaDocumento.aspx?IdNodo=6415> (2019).
 39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83. doi: 0021-9681/87.
 40. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130–9. doi: 10.1016/j.aquaculture.2009.07.004.
 41. Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSALUD. *Oblikue Consulting, SL*. <http://www.oblikue.com/en/index.htm> (2019, accessed).

cessed July 1, 2019)

42. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS 2.0, <https://botplusweb.portalfarma.com> (2013, accessed July 1, 2019).
43. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, 1994.
44. Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. *J Am Stat Assoc* 1987; 82: 171–185. doi: 10.1080/01621459.1987.10478410.
45. Parsons LS. Reducing bias in a propensity score Matched-pair Sample using greedy matching techniques. *Proc 26th Annu SAS Users Gr Int Conf* 2001; 214–226. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.Innate.
46. Yang D, Dalton J. A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS®. *SAS Glob Forum* 2012; 6.
47. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2018.
48. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar J-R, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect* 2015; 91: 117–122. doi: 10.1016/j.jhin.2015.06.017.
49. Tresman R, Goldenberg SD. Healthcare resource use and attributable cost of *Clostridium difficile* infection: a micro-costing analysis comparing first and recurrent episodes. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2851–2855. doi: 10.1093/jac/dky250.
50. Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, et al. Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: hospitalization and patient quality of life. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2647–2656. doi: 10.1093/jac/dkx174.
51. Hübner C, Hübner N-O, Muhr M, et al. Cost analysis of hospitalized *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD). *GMS Hyg Infect Control* 2015; 10: Doc13. doi: 10.3205/dgkh000256.
52. Ryan P, Skally M, Duffy F, et al. Evaluation of fixed and variable hospital costs due to *Clostridium difficile* infection: institutional incentives and directions for future research. *J Hosp Infect* 2017; 95: 415–420. doi: 10.1016/j.jhin.2017.01.016.
53. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, et al. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 74: 309–18. doi: 10.1016/j.jhin.2009.10.016.

Carolina García-Vidal^{1*}
Fernanda Meira^{1*}
Alberto Cózar-Llistó¹
Gerard Dueñas¹
Pedro Puerta-Alcalde¹
Nicole García-Pouton¹
Mariana Chumbita¹
Celia Cardozo¹
Marta Hernández-Meneses¹
Rodrigo Alonso-Navarro¹
Verónica Rico¹
Daiana Agüero¹
Marta Bodro¹
Laura Morata¹
Carlota Jordan¹
Carlos Lopera¹
Juan Ambrosioni¹
Ferran Seguí¹
Nacho Graña¹
Pedro Castro²
Felipe García¹
Josep Mensa¹
José Antonio Martínez¹
Gemma Sanjuan^{1,3}
Alex Soriano¹
and COVID19-researcher
group.

Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

²Medical Intensive Care Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Computer System Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Article history

Received: 3 February 2021; Accepted: 25 February 2021; Published: 6 March 2021

ABSTRACT

Objective. Controversial results on remdesivir efficacy have been reported. We aimed to report our real-life experience with the use of remdesivir from its availability in Spain.

Methods. We performed a descriptive study of all patients admitted for ≥ 48 hours with confirmed COVID-19 who received remdesivir between the 1st of July and the 30th of September 2020.

Results. A total of 123 patients out of 242 admitted with COVID-19 at our hospital (50.8%) received remdesivir. Median age was 58 years, 61% were males and 56.9 % received at least one anti-inflammatory treatment. No adverse events requiring remdesivir discontinuation were reported. The need of intensive care unit admission, mechanical ventilation and 30-days mortality were 19.5%, 7.3% and 4.1%, respectively.

Conclusion. In our real-life experience, the use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19 was associated with a low mortality rate and good safety profile.

Keywords: Antivirals; COVID-19; outcome; remdesivir.

Correspondence:
Dr. Alex Soriano
Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona
C/ Villarreal 170, 08036 Barcelona, Spain
Tel: (+34) 93-227-5400, ext. 2887
E-mail: asoriano@clinic.cat

*Contributed equally

Uso en vida real de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19

RESUMEN

Objetivo. Se han comunicado resultados controvertidos sobre la eficacia de remdesivir. Nuestro objetivo es comunicar nuestra experiencia en vida real con el uso de remdesivir desde su disponibilidad en España.

Métodos. Realizamos un estudio descriptivo de todos los pacientes ingresados durante ≥ 48 horas con COVID-19 confirmado que recibieron remdesivir entre el 1 de julio y el 30 de septiembre de 2020.

Resultados. Un total de 123 pacientes de los 242 ingresados con COVID-19 en nuestro hospital (50,8%) recibieron remdesivir. La mediana de edad fue de 58 años, el 61% eran varones y el 56,9% recibieron al menos un tratamiento anti-inflamatorio. No se registraron acontecimientos adversos que requirieran la interrupción del remdesivir. La necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica y la mortalidad a los 30 días fueron del 19,5%, el 7,3% y el 4,1%, respectivamente.

Conclusiones. En nuestra experiencia, el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 se asoció con una baja tasa de mortalidad y un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Antivirales; COVID-19; resultados; remdesivir

INTRODUCTION

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) emerged at the end of 2019, causing a devastating pandemic and reported one million deaths [1]. Initially, patients with COVID-19 received supportive care to relieve symptoms as well as antivirals according to in vitro data showing activity. However, these drugs failed to prove efficacy [2,3]. On May 1st, 2020, remdesivir received Food and Drug Administration (FDA) emergency use authorization for hospitalized patients with COVID-19 and was officially approved on October 22nd, 2020. Initial clinical trials using a control arm demonstrated the superiority of remdesivir in terms of clinical status improvement at day 28 [4] or at day 11 [5]; however, initial clinical trials performed in China [6] and a recent report from the Solidarity trial [7] did not prove that remdesivir had no benefit [8,9]. Different outcomes and the potential influence of when remdesivir was administered after symptom onset could explain the apparently controversial results in the aforementioned trials [10].

We aim to report our experience using remdesivir from July to September 2020, since the drug was made available in Spain.

METHODS

Study design and patients. This observational cohort study was performed at Hospital Clinic in Barcelona (Spain), a 700-bed university center that provides care for an urban population of 500,000 adults. All patients admitted for ≥ 48 hours with COVID-19 who received remdesivir between July 1st and the September 30th, 2020, were included. All patients had a COVID-19 diagnosis confirmed by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) performed on nasopharyngeal throat swabs. The Institutional Ethics Committee of Hospital Clinic of Barcelona approved the study and due to the nature of the retrospective data review, waived the need for informed consent from individual patients (HCB/2020/0273).

During this period, remdesivir treatment had to be approved by the Spanish Ministry of Health and dispensed by the Spanish Agency of Drugs and Health Products. Indication for remdesivir fell under consideration of attending physicians in July; however, beginning August 1st, the Spanish Agency of Drugs and Health Products established common criteria for all institutions in Spain. Criteria to prescribe remdesivir included hospitalized patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2 documented by rRT-PCR, serology or antigen test, and all the following characteristics: 1) aged >12 years and >40 kg; 2) need of supplemental low-flow oxygen; 3) ≤ 7 days from symptom onset to remdesivir prescription; and 4) met at least two of these three criteria: respiratory rate ≥ 24 bpm, oxygen saturation at air ambient $\leq 94\%$, or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg. Exclusion criteria included requirement of supplemental high-flow oxygen, mechanical ventilation, vasoactive drugs, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or meeting criteria for multiorgan failure. Contraindications included aspartate

amino transferase (ASAT) and alanine amino transferase (ALAT) ≥ 5 times the normal range values, glomerular filtration < 30 mL/min, hemodialysis, or peritoneal dialysis.

Data collection. For all patients hospitalized with COVID-19, high-quality data concerning demographics (age, sex), epidemiology, comorbidities, laboratory tests, microbiological results, treatment and outcomes were collected directly from electronic health records (EHR) using an intelligent system (SILDv1.0 system, S34M[®]) as described elsewhere [11].

Statistical analysis. Qualitative variables are presented as percentages and quantitative variables as median and interquartile range (IQR).

RESULTS

We assessed 242 consecutive adults with COVID-19 at our hospital during the study period. Of these patients, 123 (50.8%) received remdesivir. The median age was 58 years (range 48-69) and 61% were male. Characteristics are detailed in Table 1. Remarkably, remdesivir was used in four patients with chronic kidney disease and in 24 immune-suppressed patients (13 with solid neoplasm, 8 with a hematological disease and 3 with HIV infection). The median (IQR) days from symptom onset to remdesivir prescription was 7 (4-9).

Table 2 shows the treatment options and outcome. In the cohort, 56.9 % of patients received at least one anti-inflammatory treatment, being the most frequent dexamethasone ($n=57$) and/or tocilizumab ($n=33$). Remdesivir was administered at the same time with dexamethasone in 24 patients (24/57; 42%) and with tocilizumab in 19 (19/33; 57%). C-reactive protein median (IQR) values at dexamethasone and tocilizumab administration were 14.3 (13.6-17.4) mg/dL and 13.2 (7.8-16.1) mg/dL, respectively.

The median (IQR) baseline creatinine was 0.86 mg/dL (0.72-1.08); but 6 patients had a creatinine value of >1.5 mg/dL (1.52 to 1.75 mg/dL) when remdesivir was prescribed. All these patients were discharged with a creatinine value of <1.40 mg/dL (0.84 to 1.40 mg/dL). One patient, with an initial creatinine value of 1.39 mg/dL, was discharged with the value at 1.72 mg/dL. The median (IQR) values of ASAT and ALAT at baseline (before starting remdesivir) were 39 (24-64) U/L and 36 (23-61) U/L, respectively. The median values at hospital discharge were 33 (19-57) U/L and 60 (35-97) U/L, respectively. The median (IQR) lymphocyte counts at baseline and at hospital discharge were 1 (0.8-1.3) $\times 10^9/\text{L}$ and 1.7 (1.2-2.2) $\times 10^9/\text{L}$, respectively. No adverse events requiring remdesivir discontinuation were reported.

Needs for intensive care unit (ICU) admission and mechanical ventilation was 19.5% and 7.3%, respectively. The 30-day mortality rate was 4.1% (5/123), and 8.3% (2/24) among patients that required ICU admission. All dead patients had ≥ 80 years and all concomitantly received any anti-inflammatory therapy. The 30-day mortality among patients receiving concomitantly remdesivir and dexamethasone was 16.7% and 5.3% with tocilizumab.

Table 1
Clinical characteristics of 123 consecutive adults treated with remdesivir for COVID-19.

Patient characteristics	
Median (IQR) age, in years	58 (48-69)
Age > 65 years (%)	41 (33.3%)
Sex male, n (%)	75 (61%)
Comorbidities (%)	
Hypertension	50 (40.7%)
Diabetes mellitus	27 (22%)
Chronic heart disease	19 (15.4%)
Chronic lung disease	24 (19.5%)
Chronic liver disease	6 (3%)
Chronic kidney disease	4 (3.3%)
Solid neoplasm	13 (10.6%)
Hematological disease	8 (6.5%)
HIV	3 (2.4%)
Median (IQR) days from symptom onset to hospital admission	6 (4-8)
Median (IQR) days from symptom onset to remdesivir	7 (4-9)
Vital signs at admission	
Median (IQR) temperature (°C)	37 (36.5-38)
Median (IQR) respiratory rate (rpm)	20 (18-26)
Respiratory rate > 20 (%)	80 (65%)
Median (IQR) oxygen saturation (%)	94 (93-95)
Oxygen saturation < 94% (%)	48 (39%)
Median (IQR) cardiac rate (rpm)	91 (82-100)
Laboratory at admission, median (IQR)	
Ferritin (ng/mL)	495 (287-1096)
C-RP (mg/dL)	7.99 (4.69-14.47)
D-dimer (ng/mL)	500 (300-900)
LDH (U/L)	323 (265,75-376)
Lymphocyte count (x10 ⁹ /L)	1 (0.7-1.3)
Creatinine (mg/dL)	0.86 (0.72-1.08)
ASAT (U/L)	39 U/L (24-64)
ALAT (U/L)	36 U/L (23-61)

Table 2
Concomitant treatment and outcomes of 123 consecutive adults treated with remdesivir for COVID-19.

Treatment	
Other drugs with potential antiviral effect	
Lopinavir/ritonavir (%)	1 (0.8%)
Anti-inflammatory effect	
Tocilizumab (%)	33 (26.8%)
Anakinra (%)	7 (5.7%)
Methyl-prednisolone (%)	14 (11.4%)
Dexamethasone (%)	57 (46.3%)
Prednisone (%)	24 (19.5%)
Antibiotic treatment	
Ceftriaxone (%)	52 (42.8%)
Ceftaroline (%)	16 (13%)
Outcomes	
Median (IQR) of length of hospital stay	8 (6-12)
ICU admission (%)	24 (19.5%)
Need of mechanical ventilation (%)	9 (7.3%)
30-day mortality (%)	5 (4.1)

ACTT-1 study with a baseline ordinal score of 5 (hospitalized patients requiring supplemental oxygen) who had a mortality rate of 3.8% in the remdesivir arm versus 12.3% in the control arm. The total number of patients in this study subgroup was 435 (232 and 203 in each arm), being the largest group. This is reasonable since this is the most common type of patients requiring hospital admission in the daily practice, therefore, our results enlarge the experience in this important subgroup.

The most severe patients required co-administration of an anti-inflammatory therapy, and as expected they had the highest mortality rate. Interestingly, the concomitant use of remdesivir and tocilizumab was associated with the lowest mortality rate in this group (5.3%), in line with the recent report showing better outcomes among patients receiving remdesivir plus baricitinib [12]. Both immune-modulators inhibit specific pathways of inflammatory cascade instead of the broad-spectrum inhibition induced by steroids with potential harmful consequences [13].

The optimal timing for remdesivir treatment remains to be clarified. SARS-CoV-2 shedding from the respiratory tract peaks during the first 2-3 days from clinical symptom onset and rapidly decreases [14], consistent with a brief window of clinical benefit from antiviral drugs. In this scenario, prompt initiation of antiviral treatment may be the key point to improve outcomes of patients with COVID-19. Such approach has been documented in other respiratory virus such as the influenza, with the use of neuraminidase inhibitors [15]. In our cohort, remdesivir was administered earlier than in the ACTT-1

DISCUSSION

This is the first report to assess the efficacy and tolerability of remdesivir in a real-life cohort of patients with COVID-19, including those with cancer or hematological disease. Our results documented a low mortality rate (4.1%) in hospitalized patients receiving remdesivir for severe pneumonia due to SARS-CoV-2. This rate is in line with that reported in the ACTT-1 study that randomized patients to remdesivir or placebo [4]. Our patients mainly correspond to those in the

study (median of 7 vs. 9 days from symptom onset to remdesivir) [4]. Such early drug administration could explain the shorter length of hospital stay (8 vs. 12 days) and lower need of mechanical ventilation (7.3 vs. 12.9%). A prior trial [6] failed to demonstrate any benefits from remdesivir treatment in patients with COVID-19; however, the median days from symptom onset to remdesivir was 11 and, indeed, 37 of the 196 (19%) patients had undetectable viral RNA on nasopharyngeal and oropharyngeal swabs obtained at baseline. Considering all together, this data suggests that patients included in this study were in a late stage with low viral load and, therefore, the expected benefit of an antiviral in this population is minimal.

The impact of remdesivir on reducing viral shedding has been reported in macaques [16]. Information about viral shedding in humans receiving remdesivir treatment is, however, lacking. Such information is important to define the duration of transmissibility and the potential consequences on the isolation measures.

Our cohort supports the good tolerability profile of remdesivir, presenting with no serious adverse events and, in particular, no alterations in liver enzymes. No patient required discontinuation of the drug.

The main limitation of this study was its retrospective nature and a possible underreporting of adverse events. However, we were able to closely monitor laboratory parameters to minimize this problem. However, the strength of our study is that the Spanish Ministry of Health perfectly defined the indication for remdesivir and our results support such current indication.

We conclude that the use of remdesivir in hospitalized patients with pneumonia due to SARS-CoV-2 is associated with a low mortality rate and has a good safety profile.

ACKNOWLEDGEMENTS

- We would like to thank all **Hospital Clinic of Barcelona COVID-19 Researchers**:

Infectious Diseases' Research Group: Albiach L, Blanco JL, De la Mora L, Del Rio A, González-Cordón A, Inciarte A, Laguno M, Leal L, Mallolas J, Martínez E, Martínez M, Miró JM, Moreno A, Rojas J, Solá M, Torres B, Torres M, and all the staff members.

Medical Intensive Care Unit: Adrian Téllez, Sara Fernández, and all the staff members.

Department of International Health: Daniel Camprubi Ferrer, Maria Teresa de Alba, Marc Fernandez, Elisabet Ferrer, Berta Grau, Helena Marti, Laura Letona, Magdalena Muelas, Maria Jesus Pinazo, Natalia Rodríguez, Montserrat Roldan, Carme Subira, Isabel Vera, Nana Williams, Jose Muñoz, and all the staff members.

Department of Internal Medicine: Aldea A, Camafort M, Calvo J, Capdevila A, Cardellach F, Carbonell I, Coloma E, Foncillas A, Estruch R, Feliu M, Fernández-Solá J, Fuertes I, Gabara

C, Ladino A, López-Alfaro R, López-Soto A, Masanés F, Matas A, Navarro M, Marco-Hernández J, Miguel L, Milisenda J, Moreno P, Naval J, Nicolás D, Oberoi H, Padrosa J, Prieto- González S, Pellicé M, Ribot J, Rodríguez-Núñez O, Sacanella E, Sierra C, Tomé A, Ugarte A, Ventosa H, Zamora-Martínez C, and all the staff members.

Department of Microbiology: M. Almela, M. Alvarez, J. Bosch, C. Casals, J. Costa, G. Cuesta, M. Fernandez, B. Fidalgo, J. González, J.C. Hurtado, F. Marco, M.A. Marcos, M. Martínez, M. Mosquera, S. Narvaez, C. Pitart, E. Rubio, A. Vergara, M.E.Valls, J. Vila, Y. Zboromyrska and all the staff members.

Department of Pharmacy: E. López, D. Soy, M. Tuset and all the staff members.

- We would like to thank Anthony Armenta for providing medical editing assistance

FUNDING

This work has received a grant from a crowdfunding organised by Hospital Clínic and IDIBAPS. Gilead provided medical writing support but was not involved in the content of the manuscript.

CONFLICT OF INTERESTS

CGV has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen, and Lilly, as well as a grant from Gilead Science and MSD. PPA has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science and MSD. PC has received honoraria for talks on behalf of Gilead Science, MSD, Pfizer, Janssen, Kite and Alexion. JM has received honoraria for talks on behalf of MSD, Pfizer, Novartis, and Angellini. AS has received honoraria for talks on behalf of MSD, Pfizer, Novartis, Shionogi, Gilead Science and Angellini, as well as grant support from Pfizer and Gilead Science. Other authors do not declare conflict of interest.

REFERENCES

1. World Healthy Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected (v1.2). Who. 2020;1–21. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. RECOVERY Collaborative Group Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

5. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
6. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
7. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. 6
8. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo YS, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2020;370:m2924. doi: 10.1136/bmj.m2924.
9. Siemieniuk R, Rochwerg B, Lamontagne F, Agoritsas T, MacDonald H, Leo YS, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
10. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):20-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
11. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 2019;46:27-29. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.019.
12. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11;NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
13. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, Tsai S-Y, Wu AC, Tsai H-J. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):325-330. doi: 10.7326/M20-0432.
14. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25;ciaa1249. doi: 10.1093/cid/ciaa1249.
15. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1198-204. doi: 10.1093/cid/cis636.
16. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-276. doi: 10.1038/s41586-020-2423-5.

Jerónimo Jaqueti Aroca
Laura M. Molina Esteban
Isabel García-Arata
Jesús García-Martínez
Isabel Cano De Torres
Santiago Prieto Menchero

Trascendencia del uso de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Clostridioides difficile*

Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Article history

Received: 5 February 2020; Revision Requested: 11 March 2020; Revision Received: 11 March 2020; Accepted: 23 March 2020; Published: 19 February 2021

RESUMEN

Objetivos. *Clostridioides difficile* (CD) es la causa más frecuente de diarrea nosocomial. Se han propuesto algoritmos para mejorar el diagnóstico de la infección, basados en la realización de un método rápido que detecte glutamato deshidrogenasa (GDH) y/o toxinas A/B, seguido de una prueba confirmatoria (cultivo toxigénico, prueba de citotoxicidad, técnicas de biología molecular). Evaluamos un algoritmo diagnóstico para la detección de CD utilizando un test inmunocromatográfico y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Material y métodos. Se realizaron dos pasos: 1) Un ensayo inmunoenzimático rápido de membrana que detecta simultáneamente GDH y toxinas de CD (*C.diff* QUIK CHEK complete). Las muestras positivas frente a ambos se consideraron positivas; 2) A todas las muestras que fueron positivas sólo para GDH o toxina se les realizó un ensayo de PCR en tiempo real que detecta el gen de la toxina B (*tcdB*) (BD MAX Cdiff). Se consideraron positivas todas las muestras PCR positivas.

Resultados. Se realizaron 2.138 determinaciones. 139 fueron positivas en GDH y toxinas, 148 sólo en GDH, y 12 sólo en toxinas. De las 160 dudosas, 117 fueron positivas por PCR (107/148 GDH+ y 10/12 toxinas+).

Conclusiones. La PCR ha detectado 117 positivos más (un 73,1% de las muestras dudosas). Tradicionalmente los resultados toxinas+/GDH- se consideran falsos positivos. Creemos que la detección sumada de toxinas en el inmunoensayo y del gen *tcdB* en una misma muestra sería indicativa de su presencia real, y el resultado negativo de la GDH podría deberse a un falso negativo.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, reacción en cadena de la polimerasa, detección de toxina

Significance of a polymerase chain reaction method in the detection of *Clostridioides difficile*

ABSTRACT

Objectives. *Clostridioides difficile* (CD) is the most common cause of nosocomial diarrhea. Detection of CD toxin in patients' faecal samples is the traditional rapid method for the diagnosis of CD infection. Various testing algorithms have been proposed: an initial screening test using a rapid test, and a confirmatory test (cytotoxicity neutralization assay, toxigenic culture, nucleic acid amplification test) for discordant results. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a two-step algorithm using an immunochromatographic test followed of a polymerase chain reaction (PCR).

Material and methods. The specimens have been tested according to the following schedule: 1) Step one: All samples were tested for detection of glutamate dehydrogenase antigen (GDH) and toxin A/B using the *C. diff* QUIK CHEK Complete test. All GDH and toxins positive results were considered CD positives; 2) Step two: When the results were discrepant (only GDH+ or toxins+), the samples were confirmed using the PCR test BD MAX Cdiff. All PCR positive results were considered CD positives.

Results. A total of 2,138 specimens were initially tested. 139 were positive for GDH and toxins. 160 discrepant results (148 GDH+ and 12 toxins+) were tested by PCR, 117 were positive (107/148 GDH+ and 10/12 toxins+).

Conclusions. The implementation of a PCR method showed an increase of 117 positive results (73.1% of discrepant). Considering the sensitivity of *C.diff* QUIK CHEK (instructions of manufacturer), the GDH discrepant results may be false negatives, and the samples PCR and toxins positives may be real positives results.

Key words: *Clostridioides difficile*, polymerase chain reaction, toxin detection

Correspondencia:
Jerónimo Jaqueti Aroca
Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Camino del Molino, 2.
28942 Madrid
Tfno.: 91.600.6419/6421 Fax: 91.600.6569.
E-mail: jeronimo.jaqueti@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto y formador de esporas. Se encuentra con frecuencia en el ambiente y como parte de la flora intestinal normal en alrededor del 3% de la población adulta sana. Sólo las cepas productoras de toxina son patógenas. Es la causa más frecuente de diarrea nosocomial. La enfermedad asociada a *C. difficile* incluye síntomas de diversa gravedad, desde la diarrea leve a la inflamación grave del intestino (colitis hemorrágica, pseudomembranosa, necrotizante), con una mortalidad elevada en los grupos de más riesgo, como inmunodeprimidos y mayores de 65 años. La diarrea por *C. difficile* puede reaparecer en el 15-30% de los casos tras el primer episodio [1].

Los métodos diagnósticos rápidos clásicos se centran en la detección de las toxinas A y B, con baja sensibilidad y elevada especificidad. Por el contrario, la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad, por lo que se utiliza como cribado, combinada con la detección de toxinas, o seguida de algún método confirmatorio (cultivos o técnicas de biología molecular) [1]. En los últimos años se han propuesto diversos algoritmos para mejorar el diagnóstico de la infección. La mayoría se basan en la realización de un cribado mediante un método de inmunoensayo seguido de una prueba confirmatoria específica (cultivo toxigénico, prueba de citotoxicidad, técnicas de biología molecular, etc...) [2-4].

Se han evaluado los resultados de un algoritmo diagnóstico para la detección de *C. difficile* en heces en nuestro Laboratorio, utilizando una técnica combinada de detección de GDH y toxinas seguida de una técnica de biología molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un periodo de 24 meses se determinó la infección por *C. difficile* según el siguiente esquema:

1) Se realizó un enzimoimmunoensayo rápido de membrana que detecta simultáneamente antígeno GDH y toxinas A y B de *Clostridioides difficile* (*C.diff* QUIK CHEK complete, TechLab, Blacksburg, VA, EE.UU.). Las muestras positivas frente a GDH y toxinas se consideraron positivas.

2) A todas las muestras que fueron positivas sólo para GDH o toxina se les realizó un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real que detecta el gen de la toxina B (*tcdB*) (BD MAX Cdiff, GeneOhm Sciences Canada, QC, Canadá). Se consideraron positivas todas las muestras con resultado positivo mediante PCR.

Sólo se han procesado muestras diarreicas excepto en los casos de pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En estos pacientes se ha consensado la detección de *C. difficile* con el Servicio de Aparato Digestivo de nuestro centro, debido a la relación entre ambas enfermedades, con ausencia en muchos ocasiones de los factores de riesgo tradicionales de infección por *C. difficile*, la posibilidad de que la infección por *C. difficile* pueda propiciar o enmascarar una EII, la mayor probabilidad de complicaciones extraintestinales y la necesidad de establecer un tratamiento idóneo [5]. A efectos del estudio se consideraron procesos diferentes cuando había transcurrido más de una semana entre las peticiones.

RESULTADOS

Se realizaron 2.138 determinaciones, de las que 139 han sido positivas en GDH y toxinas. En otras 148 sólo se detectó

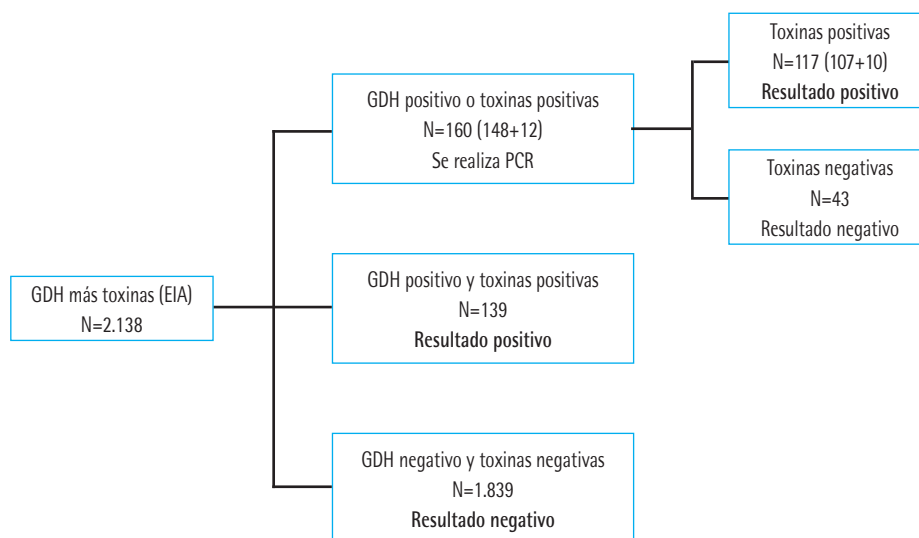


Figura 1 Secuencia de la detección de *Clostridioides difficile*.

(GDH: Glutamato deshidrogenasa; EIA: Enzimoimmunoensayo; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa)

GDH y en 12 más sólo se detectaron toxinas. Del total de 160 muestras que se procesaron mediante PCR, han sido positivas 117 (73,1%), 107 de las 148 GDH+ y 10 de las 12 toxinas+.

El total de positivos al final del proceso ha sido de 256 muestras (12%; 256/2.138) (Figura 1).

DISCUSIÓN

La utilización de un método de PCR ha permitido detectar 117 positivos más, un 73,1% de las muestras dudosas, un porcentaje elevado en comparación con otros publicados. Usando técnicas de biología molecular, Qutub *et al*, observan un 49% de positivos en 399 muestras con sólo GDH [6], mientras que Orendi *et al* [7] y Moon *et al* [8] obtienen un resultado positivo en el 59% y 55%, respectivamente, de las muestras estudiadas. En pacientes pediátricos, González-Abad y Alonso-Sanz encuentran una PCR positiva en el 35% de los casos [9]. En otro estudio en pacientes pediátricos en el que se combinan detección de GDH y toxinas con técnicas de biología molecular y citotoxicidad, el porcentaje de positivos en los casos dudosos (sólo GDH) llega al 44,4% [4].

Confirmando los resultados mediante cultivo, Orellana *et al* encuentran un 42% de positividad al realizar cultivo toxigénico en las muestras dudosas [2].

Tradicionalmente se ha considerado la positividad aislada de toxinas (sin detección de GDH) en los métodos de cribado como falsos positivos. En nuestro estudio, 10 de las 12 muestras en las que se detectaron toxinas pero no GDH fueron positivas mediante PCR, incrementando el número de positivos en un 4%. Teniendo en cuenta que la sensibilidad de la detección de GDH en el método *C.diff QUIK CHEK complete* informada por el fabricante es del 98,7% con respecto al cultivo toxigénico (ficha técnica del producto), creemos que la detección sumada de toxinas en el inmunoensayo y del gen *tcdB* en una misma muestra sería indicativa de su presencia real, y el resultado negativo de la GDH podría deberse a un falso negativo.

En nuestro estudio, al realizar una técnica de PCR junto a la técnica de cribado casi se duplica el número de positivos final. La fiabilidad total del diagnóstico microbiológico de la infección por *C. difficile* sigue siendo tema de controversia, y no se ha definido un estándar de oro. La realización de técnicas no optimizadas de baja sensibilidad puede llevar a un infradiagnóstico de la infección [10,11]. Por otra parte, la detección de cepas con capacidad toxigénica mediante PCR o cultivo no implica necesariamente que haya toxina libre, pudiendo corresponder a casos de colonización, mientras que la citotoxicidad puede deberse a causas distintas al *C. difficile*. En el estudio de Theiss *et al* [12], en la mitad de los pacientes con PCR positiva no se pudo detectar toxina mediante una técnica de enzoinmunoensayo (EIA), un porcentaje similar al de nuestro estudio. En otro estudio similar, Crobach *et al* sólo detectaron toxina en menos del 40% de las muestras positivas mediante PCR [13]. Se debe tener en cuenta que la detección de toxinas mediante EIA tiene baja sensibilidad, y que una parte de los pacientes con resultados positivos mediante PCR, GDH o cultivo pueden

tener una baja producción de toxinas [14] que estaría por debajo del nivel de detección.

El aumento de casos positivos observados en nuestra población al utilizar una técnica de PCR podría conllevar un sobrediagnóstico de infección por *C. difficile*. Un incremento similar ha sido descrito en Salamanca al introducir una técnica de biología molecular en el algoritmo diagnóstico [15]. En nuestro estudio la gran mayoría de las muestras procesadas han sido diarreicas, lo que podría concordar con una clínica compatible con infección, sin embargo, la diarrea podría deberse a otras causas distintas a la acción del *C. difficile* [16]. Theiss *et al* no han observado diferencias en los síntomas ni en las características clínicas de los pacientes en función de si se detectan toxinas o no en las muestras con PCR positiva [12], lo que complica la identificación de los pacientes realmente infectados. La presencia de síntomas clínicos (fundamentalmente la diarrea) sin otra causa que los justifique puede ayudar a establecer un diagnóstico más fiable de la infección.

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. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(4): 254–63. doi:10.1016/j.eimc.2012.12.010
2. Orellana-Miguel MA, Alcolea-Medina A, Barrado-Blanco L, Rodríguez-Otero J, Chaves-Sánchez F. Algorithm proposal based on the C. Diff Quik Chek Complete ICT device for detecting *Clostridium difficile* infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(2): 97–9. doi:10.1016/j.eimc.2012.01.003.
3. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, Cumpio J, Nomura JH, Vance PH, et al. *Clostridium difficile* Testing in the Clinical Laboratory by Use of Multiple Testing Algorithms. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (3): 889–93. doi:10.1128/JCM.01801-09.
4. Ota KV, McGowan KL. *Clostridium difficile* Testing Algorithms Using Glutamate Dehydrogenase Antigen and *C. difficile* Toxin Enzyme Immunoassays with *C. difficile* Nucleic Acid Amplification Testing Increase Diagnostic Yield in a Tertiary Pediatric Population. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (4): 1185–8. doi :10.1128/JCM.05620-11.
5. Gillespie W, Marya N, Fahed J, Leslie G, Patel K, Cave DR. *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease: A retrospective study. *Gastroenterol Res Pract* 2017, Article ID 4803262. doi:10.1155/2017/4803262.
6. Qutub M, Govindan P, Vattappillil A. Effectiveness of a Two-Step Testing Algorithm for Reliable and Cost-Effective Detection of

- Clostridium difficile* Infection in a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia. Med Sci 2019; 7, 6. doi: 10.3390/medsci7010006
7. Orendi JM, Monnery DJ, Manzoor S, Hawkey PM. A two-stage algorithm for *Clostridium difficile* including PCR: can we replace the toxin EIA? Journal of Hospital Infection 2012; 80: 82-4. doi:10.1016/j.jhin.2011.09.012.
 8. Moon HW, Kim HN, Hur M, Shim HS, Kim H, Yun YM. Comparison of Diagnostic Algorithms for Detecting Toxigenic *Clostridium difficile* in Routine Practice at a Tertiary Referral Hospital in Korea. PLoS ONE 2016; 11(8): e0161139. doi: 10.1371/journal.pone.0161139.
 9. González-Abad MJ, Alonso-Sanz M. Nuevos avances metodológicos: propuesta de algoritmo para el manejo de la infección por *Clostridium difficile*. Rev Esp Quimioter 2015; 28(3): 157-9. PMID: 26033001.
 10. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014; 14: 1208-19. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
 11. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, Bouza E, on behalf of the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? Clin Microbiol Infect 2012; 18: E204-13. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03883.x
 12. Theiss AM, Balla A, Ross A, Francis D, Wojewoda C. Searching for a potential algorithm for *Clostridium difficile* testing at a tertiary care hospital: does toxin enzyme immunoassay testing help? J Clin Microbiol 2018; 56 (7): e00415-18. doi: 10.1128/JCM.00415-18.
 13. Crobach MJT, Duszko N, Terveer EM, Verduin CM, Kuijper EJ. Nucleic Acid Amplification Test Quantitation as Predictor of Toxin Presence in *Clostridium difficile* Infection. J Clin Microbiol 2018; 56(3): e01316-17. doi: 10.1128/JCM.01316-17.
 14. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016, 22 (Supp 4). S63-S81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010
 15. Cores-Calvo O, García-Sánchez E, Valero-Juan LF, García-Sánchez JE, García-García MI. Cambios en la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* durante 2005-2014 en Salamanca, España. Rev Esp Quimioter 2016; 29(4): 206-13. PMID: 27318459.
 16. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, et al. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. Clin Microbiol Rev 2018; 31(2): e00021-17. doi: 10.1128/CMR.00021-17.

Sara Ortonobes Roig^{1,2}
Nuria Soler-Blanco^{1,2}
Isabel Torrente Jiménez^{2,3}
Eva Van den Eynde Otero^{2,4}
Marc Moreno-Ariño³
Mònica Gómez-Valent^{1,2}

Variables clínicas y farmacológicas de pacientes nonagenarios hospitalizados por COVID-19

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España.

²Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT).

³Unidad de Geriatria de Agudos y Paciente Crónico Complejo. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España.

⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España.

Article history

Received: 10 November 2020; Revision Requested: 23 November 2020; Revision Received: 9 December 2020; Accepted: 4 January 2021; Published: 1 February 2021

RESUMEN

Introducción. A pesar del impacto del SARS-CoV-2 en geriatría, disponemos de escasa información en pacientes nonagenarios. Nuestro objetivo es describir características clínicas, respuesta al tratamiento y factores de riesgo de mortalidad en nonagenarios con COVID-19.

Material y métodos. Estudio retrospectivo observacional de pacientes nonagenarios hospitalizados por COVID-19. Se registraron variables sociodemográficas, clínicas y polifarmacia previa, parámetros analíticos y tratamiento específico.

Resultados. Se incluyeron 79 pacientes. No se relacionó con mortalidad ninguna de las comorbilidades. La mortalidad fue del 50,6%, siendo mayor en pacientes con dependencia funcional moderada/grave respecto aquéllos independientes/dependientes leves (59,5% vs 40,5%; $p=0,015$). Los fármacos específicos más prescritos fueron hidroxiquina/cloroquina y azitromicina. Los pacientes fallecidos presentaron más leucocitos y neutrófilos, y mayor linfopenia.

Conclusión. En nuestra cohorte, el estado funcional es el principal factor de riesgo de mortalidad, independientemente de las comorbilidades y el tratamiento recibido. Implementar la valoración geriátrica integral permitiría individualizar las estrategias terapéuticas en nonagenarios.

Palabras clave: COVID-19, nonagenarios, funcionalidad

Clinical and pharmacological data in COVID-19 hospitalized nonagenarian patients

ABSTRACT

Introduction. Despite the impact of SARS-CoV-2 infection in geriatrics, data on nonagenarian patients is scarce. The aim of this study is to describe the clinical features of COVID-19-diagnosed nonagenarians, as well as its clinical evolution and therapeutic response.

Material and methods. Retrospective observational study of nonagenarians, admitted for COVID-19. Sociodemographic and clinical variables were registered, including previous polypharmacy. Blood analysis data and COVID-19-specific treatment were registered.

Results. A total of 79 patients were included, with 50.6% (40 patients) of mortality. None of the comorbidities registered correlated with mortality, which was significantly higher among patients with moderate/complete functional dependence, compared to those mild-dependents/independents (59.5% vs 40.5%; $p=0.015$). Most prescribed drugs were hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin. Non-survivors presented higher counts of leukocytes and neutrophils, and higher lymphopenia.

Conclusions. Nonagenarians with functional dependence presented higher mortality, irrespective of comorbidities or treatment received. Implementing an integral geriatric evaluation would enhance the implementation of personalized therapeutic strategies for nonagenarians.

Keywords: COVID-19, nonagenarians, functional dependence

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se inició un brote de la enfermedad COVID-19 en Wuhan (China), debido a la transmisión descontrolada de un nuevo tipo de coronavirus no descrito previa-

Correspondencia:
Sara Ortonobes Roig
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Corporació Sanitària Parc Taulí.
Parc del Taulí, 1. 08028 Sabadell (Barcelona), España.
Teléfono: 93 745 82 50
E-mail: sortonobes@tauli.cat

mente, denominado como SARS-CoV-2 [1,2]. Desde entonces, la COVID-19 se ha extendido a casi todos los países del mundo, siendo declarada como una pandemia en marzo de 2020 [2,3]. Estudios iniciales demostraron la alta incidencia de neumonía grave en pacientes por COVID-19, asociada a una tasa de mortalidad elevada, aunque variable según el estudio [4,5]. Dos estudios multicéntricos en hospitales españoles han reportado una mortalidad de entre el 21% y el 28% en la población analizada [6,7].

Con respecto a la población geriátrica, un estudio realizado sobre una serie de 58 pacientes octogenarios ha reportado una tasa de mortalidad del 41,4%, asociándose significativamente a factores como la dependencia funcional severa, la enfermedad renal crónica y el deterioro cognitivo moderado-severo [8]. La literatura existente en pacientes nonagenarios es muy escasa. Por ello, se desconoce la evolución y la respuesta al tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en este tramo de edad.

El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes nonagenarios hospitalizados por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico retrospectivo observacional realizado en el Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), hospital universitario terciario de más de 750 camas de hospitalización. Para el estudio, se incluyeron todos los pacientes mayores de 90 años que ingresaron entre el 15 de marzo y el 15 de junio de 2020, cuyo principal motivo de ingreso fuera la infección (con o sin neumonía) por SARS-CoV-2 y que tuvieran el diagnóstico confirmado por prueba PCR positiva (ensayo de RT-PCR específico para SARS-CoV-2; GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit, Osang Healthcare Korea).

Se registraron variables sociodemográficas: edad, sexo y lugar de procedencia. Variables clínicas: comorbilidades previas relevantes que constaban en sus antecedentes patológicos (exceptuando obesidad, que se calculó a partir de los datos de peso y talla), situación funcional previa al ingreso para actividades básicas mediante el Índice de Barthel y cribado cognitivo con el test de Pfeiffer. Se registró la presencia de polifarmacia extrema previa (> 10 fármacos) y algunos grupos de fármacos específicos. También se registró el día de inicio de síntomas y la aparición o no de neumonía. Se registraron parámetros analíticos correspondientes al día del ingreso hospitalario y el tratamiento para COVID-19 recibido, según protocolo vigente en el momento del ingreso y aprobado en nuestro hospital (antivirales, inmunomoduladores y antibióticos), además de la prescripción de tromboprofilaxis. Los datos recogidos para el estudio fueron extraídos manualmente de la historia clínica electrónica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Parc Taulí de Sabadell (referencia 2020/687).

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresan como la mediana (rango intercuartil) y la comparación se

ha realizado mediante el test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Las variables cualitativas, se expresan con el valor absoluto (relativo), y las diferencias fueron analizadas mediante test Chi-cuadrado o con el test exacto de Fisher. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de software estadístico *Stata13*.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 79 pacientes, 51 de los cuáles eran mujeres, con una edad mediana de 92,1 (90,9-94,6) años y un 60,8% de institucionalización previa. Al ingreso, el 50,6% de los pacientes presentaba neumonía, incrementándose hasta el 73,4% durante la hospitalización. La estancia media de los pacientes fue de 12 (7-22) días, con una mortalidad del 50,6% (40 pacientes). Todos los pacientes (79, 100%) fueron ingresados en unidades de hospitalización convencional, teniendo en cuenta que 69 (87,3%) de ellos constaban como no candidatos a ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Solo un paciente (1,3%) recibió soporte ventilatorio, aunque un total de 9 (11,4%) pacientes eran tributarios a recibir soporte ventilatorio no invasivo en caso de requerirlo y estar disponible.

Los pacientes tenían una mediana de 3 (2-4) comorbilidades, siendo la hipertensión (en un 81,0% de los pacientes), la insuficiencia renal (36,7%), la obesidad (36,7%), la insuficiencia cardíaca (35,4%) y la dislipemia (32,9%) las más frecuentes. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad para ninguna de las comorbilidades registradas, aunque destaca una mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca y EPOC en el grupo de defunciones.

Para un total de 75 pacientes, se obtuvo el valor de Índice de Barthel previo al ingreso, con una mediana de 60 (35-80) puntos. De entre los 41 (54,7%) pacientes que presentaban un valor igual o superior a 60, indicando independencia funcional o dependencia leve, solamente 15 (40,5%) fallecieron. En cambio, en el grupo de pacientes con dependencia moderada, grave o total (Índice de Barthel < 60), murieron 22 (59,5%).

La prevalencia de polifarmacia extrema fue de un 53,2%. Se asoció con un incremento estadísticamente significativo de mortalidad únicamente el uso de antiagregantes (55,0% vs 28,2%) y ARAII (17,5% vs 2,56%).

El grupo de pacientes fallecidos presentaba mayor número de leucocitos ($8,05 \times 10^9/L$ vs $6,06 \times 10^9/L$) y neutrófilos ($5,62 \times 10^9/L$ vs $4,14 \times 10^9/L$), además de una mayor linfopenia ($0,88 \times 10^9/L$ vs $1,11 \times 10^9/L$), aunque sin significación estadística. A pesar de las diferencias, los valores de leucocitos y neutrófilos se encontraban en ambos grupos dentro del rango de normalidad (así como también ocurre con los valores de ALT). Por otro lado, no se encontraron diferencias en los marcadores de inflamación característicos de la COVID-19, como la ferritina, la proteína C reactiva o el dímero D, aunque en los dos grupos los valores estaban por encima del valor normal.

En cuanto al tratamiento, todos los pacientes recibieron terapia específica para COVID-19 de acuerdo con el protocolo del centro, siendo la hidroxiclороquina/clороquina (en un 84,8% de pacientes), la azitromicina (76,0%) y la ceftriaxona

<div> <div>Tabla 1</div> <div>Características basales, comorbilidades, tratamientos y parámetros analíticos de los pacientes nonagenarios ingresados por COVID-19</div> </div>				
Variable	No fallecidos 39 (49,4%)	Fallecidos 40 (50,6%)	p	Total 79
Características basales				
Sexo; n (%)				
Varón	15 (38,5%)	13 (32,5%)	0,580	28 (35,4%)
Mujer	24 (61,5%)	27 (67,5%)		51 (64,6%)
Edad (años); mediana (rango intercuartil)	92,0 (90,8 – 94,3)	92,4 (91-95,6)	0,453	92,1 (90,9 – 94,6)
Peso (Kg); mediana (rango intercuartil)	62,5 (56 – 71)	64,9 (58,3 – 70,6)	0,452	63,5 (56,7 – 71,0)
Procedencia; n (%)				
Domicilio	14 (35,9%)	16 (40,0%)	0,707	30 (38,0%)
Residencia	24 (61,5%)	24 (60,0%)	0,889	48 (60,8%)
Días entre inicio de síntomas e ingreso; mediana (rango intercuartil)	3 (1-7)	2,5 (1-7)	0,553	3 (1-7)
Estancia media (días); mediana (rango intercuartil)	17 (12-29)	7 (5-12)	< 0,001	12 (7-22)
Infección COVID al ingreso; n (%)				
Sin neumonía	19 (48,7%)	20 (50,0%)	0,909	39 (49,4%)
Neumonía	20 (51,3%)	20 (50,0%)		40 (50,6%)
Infección COVID-19 al alta; n (%)				
Sin neumonía	11 (28,2%)	10 (25,0%)	0,747	21 (26,6%)
Neumonía	28 (71,8%)	30 (75,0%)		58 (73,4%)
Soporte ventilatorio; n (%)				
No recibido	39 (100%)	39 (97,5%)	1,000*	78 (98,7%)
Ventilación mecánica no invasiva ^a	0 (0%)	1 (2,5%)		1 (1,3%)
Paciente crónico complejo ^b ; n (%)	20 (51,3%)	12 (30,0%)	0,054	32 (40,5%)
Comorbilidades; n (%)				
Hipertensión	30 (76,9%)	34 (85,0%)	0,360	64 (81,0%)
Diabetes mellitus	7 (18,0%)	11 (27,5%)	0,312	18 (22,8%)
Dislipemia	14 (35,9%)	12 (30,0%)	0,577	26 (32,9%)
Insuficiencia cardíaca	11 (28,2%)	17 (42,5%)	0,184	28 (35,4%)
EPOC	2 (5,1%)	7 (17,5%)	0,154*	9 (11,4%)
Asma	1 (2,6%)	1 (2,5%)	1,000*	2 (2,53%)
Obesidad ^c	6 (20,0%)	5 (15,6%)	0,746*	11 (17,7%)
Arritmia cardíaca por fibrilación auricular	15 (38,5%)	14 (35,0%)	0,750	29 (36,7%)
Insuficiencia renal crónica	13 (33,3%)	16 (40,0%)	0,539	29 (36,7%)
Cockcroft-Gault < 30ml/min ^d	18 (46,2%)	20 (50,0%)	0,732	38 (48,1%)
Demencia	11 (28,2%)	12 (30,0%)	0,861	23 (29,1%)
Accidente vascular cerebral	8 (20,5%)	6 (15,0%)	0,521	14 (17,7%)
Enfermedad previa con tratamiento inmunosupresor	2 (5,1%)	3 (7,5%)	1,000*	5 (6,3%)
Sin comorbilidades	0 (0%)	1 (2,5%)	1,000*	1 (1,27%)
Suma comorbilidades	3 (2-4)	4 (2,5-5)	0,2641	3 (2-4)
Co-infección por otros microorganismos durante toda la estancia hospitalaria	3 (7,9%)	6 (15,0%)	0,482*	9 (11,5%)

<div> <div>Tabla 1</div> <div>Características basales, comorbilidades, tratamientos y parámetros analíticos de los pacientes nonagenarios ingresados por COVID-19 (cont.)</div> </div>				
Variable	No fallecidos 39 (49,4%)	Fallecidos 40 (50,6%)	p	Total 79
Funcionalidad y deterioro cognitivo previo al ingreso^c				
Índice de Barthel; mediana (rango intercuartil)	67,5 (45-75)	50 (30-80)	0,136	60 (35-80)
Subgrupos Índice de Barthel; n (%)				
≥ 60	26 (68,4%)	15 (40,5%)	0,015	41 (54,7%)
< 60	12 (31,6%)	22 (59,5%)		34 (45,3%)
Test de Pfeiffer; mediana (rango intercuartil)	4 (1-8)	6 (3-8)	0,154	4 (1,5-8)
Uso de fármacos previo al ingreso, n (%)				
Polifarmacia (>10 principios activos prescritos)	21 (53,9%)	21 (52,5%)	0,905	42 (53,2%)
IECA	10 (25,6%)	11 (27,5%)	0,852	21 (26,6%)
ARA-II	1 (2,56%)	7 (17,5%)	0,057*	8 (10,1%)
IECA/ARA-II	11 (28,2%)	18 (45,0%)	0,122	29 (3,7%)
Estatinas	9 (23,08%)	9 (22,5%)	0,951	18 (22,8%)
Antiagregantes	11 (28,2%)	22 (55,0%)	0,016	33 (41,8%)
Anticoagulantes	10 (25,6%)	8 (20,2%)	0,550	18 (22,8%)
Tratamiento específico de la COVID-19, n (%)				
Hidroxiclороquina/cloroquina	34 (87,2%)	33 (82,5%)	0,755*	67 (84,8%)
Azitromicina	30 (76,9%)	30 (75,0%)	0,842	60 (76,0%)
Lopinavir/ritonavir	7 (18,0%)	15 (37,5%)	0,053	22 (27,9%)
Interferón beta-1b	0 (0,0%)	1 (2,5%)	1,000*	1 (1,3%)
Ceftriaxona	24 (61,5%)	26 (65,0%)	0,750	50 (63,3%)
Metilprednisona (≥ 120 mg/24h)	9 (23,1%)	10 (25,0%)	0,842	19 (24,1%)
Tocilizumab	5 (12,8%)	3 (7,5%)	0,481*	8 (10,1%)
Anakinra	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,494*	1 (1,3%)
Tromboprofilaxis	38 (97,4%)	34 (85,0%)	0,108*	72 (91,1%)
Parámetros analíticos en el día del ingreso, mediana (rango intercuartil)				
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6,06 (4,7-8,53)	8,05 (5,66-10,26)	0,006	6,68 (5,29-9,43)
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	4,14 (2,8-6,25)	5,62 (4,25-8,22)	0,002	4,64 (3,64-7,39)
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	1,11 (0,83-1,44)	0,88 (0,67-1,22)	0,181	1,05 (0,74-1,33)
Eosinófilos (x10 ⁹ /L)	0,02 (0,004-0,08)	0,01 (0,00-0,05)	0,280	0,01 (0,00-0,06)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	192 (168-223)	191 (141,5-248,5)	0,806	191 (148-236)
Tiempo de protrombina (segundos)	1,13 (1,06-1,23)	1,14 (1,08-1,27)	0,985	1,13 (1,07-1,24)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos)	0,98 (0,92-1,06)	1,02 (0,95-1,05)	0,384	1,01 (0,95-1,05)
Dímero D (ng/mL)	1.579,5 (748-2.925)	1.250 (942-2.074)	0,708	1.518 (850-2.483)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,25 (0,91-1,62)	1,36 (0,98-1,93)	0,453	1,33 (0,92-1,73)
Cockcroft-Gault (ml/min)	30,8 (22,2-37,0)	30,0 (14,7-40,3)	0,754	30,8 (22,1-40,1)
Ácido láctico (mg/dL)	14,2 (10,7-18,3)	14,4 (11,4-19,2)	0,773	14,4 (10,9-18,6)
Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L)	26 (18-38)	26 (21-29,5)	0,664	26 (19-35)
Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L)	21 (16-27)	13 (11-20)	0,037	17 (12-24)
Ferritina sérica (ng/mL)	454,2 (248,6-952,3)	349,8 (105,9-670,1)	0,351	399,7 (235,5-728,3)
Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L)	260 (222-309)	247 (181-280)	0,237	253,5 (207-300,5)
Proteína C reactiva (mg/dL)	4,88 (1,56-9,04)	4,13 (2,34-9,09)	0,980	4,54 (1,87-9,07)

^aSoporte ventilatorio con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure); ^bPaciente Crónico Complejo: nomenclatura de los pacientes que se benefician de un programa de atención sanitaria multidisciplinar según sistema de Atención Primaria de Catalunya; ^cIMC ≥ 30 kg/m². Datos solo disponibles en 62 pacientes; ^dCalculado a partir de los datos del paciente en el momento del ingreso; ^eDatos solo disponibles en 75 pacientes; * Test exacto de Fisher.

(63,3%) los más prescritos. Solo hubo diferencias estadísticamente significativas con el tratamiento de lopinavir/ritonavir, cuya prescripción fue mayor en el grupo de pacientes fallecidos (37,5% vs 18,0%), de acuerdo con la gravedad de los mismos. Un total de 72 (91,0%) pacientes recibieron tromboprolifaxis durante la estancia hospitalaria. De los 39 pacientes que sobrevivieron, 38 (97,4%) habían recibido profilaxis. En cambio, de los 40 pacientes fallecidos, sólo recibieron tromboprolifaxis 34 (85,0%), pero sin alcanzar significancia estadística.

Tanto las variables previas sociodemográficas, las variables clínicas al ingreso, como los datos de evolución, analíticas y tratamiento durante el ingreso, se encuentran recogidos en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, solamente se han reportado casos de COVID-19 en pacientes nonagenarios con comorbilidad de tipo pulmonar [9]. En este estudio se describe por primera vez una cohorte numerosa de pacientes mayores de 90 años con COVID-19.

Recientemente se ha publicado en España el estudio multicéntrico SEMI-COVID-19 [6]. Los datos de mortalidad en este estudio indican que, para la población general, las defunciones se sitúan en el 21,1%, mientras que en la franja de edad por encima de 80 años (con más de 1500 pacientes), esta mortalidad aumenta hasta el 49,7%. En nuestro estudio, aunque se trate de una cohorte específica de nonagenarios, la mortalidad se mantiene muy similar, en torno al 50%. En este sentido, un estudio multicéntrico paralelo ha registrado una mortalidad del 52,3% en pacientes octogenarios, siendo aún más elevada en el grupo de pacientes mayores de 90 años [7]. En cambio, otras cohortes han reportado una mortalidad inferior, como en el estudio de Niu *et al.* [10] que, basado en una cohorte china de 16 pacientes mayores de 80 años, únicamente registró un 18,8% de mortalidad. Durante el periodo del estudio, la saturación de las unidades habilitadas para pacientes críticos provocó una restricción en los criterios de ingreso, siendo la edad >80 años un criterio excluyente, aunque éste fuera el grupo con mayor mortalidad [11]. En nuestra cohorte, cabe destacar que ningún paciente ingresó en la UCI, manteniéndose todos en unidades de hospitalización convencional.

Se ha descrito que la terapia con IECA o ARA-II no provoca más mortalidad asociada a COVID-19 [12]. Sin embargo, en nuestra cohorte se observa una marcada diferencia en cuanto a mortalidad en los pacientes que reciben tratamiento con ARA-II (17,5%), con respecto a los que no lo reciben (2,56%), que podría ser atribuible a la elevada prevalencia de insuficiencia renal (48,1%) y cardiaca (35,4%). En paralelo, también observamos una mortalidad más elevada en pacientes tratados con antiagregantes, que puede ser también causada por la existencia de comorbilidad cardiovascular en dichos pacientes, y no tanto al propio fármaco.

Nuestro estudio indica que el grado de dependencia funcional determina la mortalidad en pacientes nonagenarios in-

gresados por COVID-19. De todas formas, cabe destacar que nuestra cohorte de nonagenarios presenta una mayor autonomía que otras cohortes de pacientes octogenarios. En nuestro caso, un 45,3% de pacientes presenta un Índice de Barthel inferior a 60, mientras que en una cohorte de 58 octogenarios [8], esta proporción aumenta hasta el 62%. Estos datos se pueden explicar, en parte, si consideramos que es menos probable que personas con elevada carga de enfermedad o deterioro cognitivo sobrevivan por encima de los 90 años.

Una revisión bibliográfica sobre la afectación de la COVID-19 en pacientes geriátricos ha determinado la elevación de la proteína C reactiva y la linfopenia como los marcadores bioquímicos más frecuentes en este subgrupo de pacientes [13]. Los datos de nuestra cohorte de nonagenarios están en consonancia con otras cohortes publicadas con edades medias de pacientes superiores a los 80 años [8,14] y de cohortes de pacientes geriátricos [15]. Por otro lado, también es habitual que los pacientes geriátricos afectados por COVID-19 presenten elevación de la creatinina sérica y de los niveles de LDH [13], parámetros también alterados en nuestros pacientes. En este sentido, se han descrito la elevación de LDH y proteína C reactiva junto con la linfopenia como principales factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 grave [16], siendo todos ellos parámetros alterados en nuestra cohorte de pacientes nonagenarios, sin que hayamos observado asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Respecto a los beneficios del tratamiento específico para COVID-19 en población geriátrica, los datos existentes son muy limitados. En primer lugar, porque hay pocos registros publicados y, en segundo lugar, porque los pacientes geriátricos tienen una escasa representación en los ensayos clínicos para la búsqueda de tratamientos eficaces contra la COVID-19 [13]. Un estudio realizado sobre una cohorte china comparó el uso de antivirales y corticosteroides en pacientes jóvenes y mayores, aunque considerando mayores los casos a partir de los 60 años [17]. En dicha cohorte, se administró tratamiento antiviral a un 86% de los pacientes mayores y glucocorticoides a un 28,7%. En el caso de nuestra cohorte, se administraron glucocorticoides en un porcentaje similar pero, en cambio, se administró terapia antiviral a menos de un 30% de los pacientes, debido a las potenciales interacciones farmacológicas de lopinavir/ritonavir con la polifarmacia basal de los pacientes. Hasta la fecha, son pocos los estudios con resultados positivos de fármacos para la COVID-19 y, en nuestra cohorte, ningún tratamiento específico para COVID-19 ha destacado por suponer una mejoría en los pacientes.

Las limitaciones del estudio son: en primer lugar, se trata de un registro retrospectivo y unicéntrico, dificultando su extrapolación; y en segundo lugar, debido a la sobrecarga asistencial durante el pico de la pandemia, no se pudieron recoger otros datos específicos de la valoración geriátrica integral, como índices de fragilidad. De hecho, algunos estudios demuestran que la fragilidad es un factor predictivo independiente de mortalidad en pacientes geriátricos con COVID-19 [18,19].

La cohorte de pacientes nonagenarios diagnosticados de

COVID-19 aquí descrita muestra una elevada mortalidad relacionada con una menor capacidad funcional sin diferencias significativas en las comorbilidades basales o tratamientos específicos recibidos. En función de nuestros resultados, creemos fundamental priorizar la valoración geriátrica en el abordaje del paciente geriátrico COVID-19, a fin de acercarnos a un diagnóstico situacional e individualizar las estrategias terapéuticas en esta población de pacientes. Por otro lado, dada la complejidad de este tipo de pacientes, es esencial contar con equipos multidisciplinares integrados por médicos entrenados en valoración geriátrica y farmacéuticos con la finalidad de adecuar la prescripción y evitar eventos adversos asociados a la polifarmacia y a los tratamientos específicos para COVID-19.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med*. 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/de/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus diseases 2019. *JAMA*. 2020;323:1824-36. doi: 10.1001/jama.2020.6019
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 registry. *Rev Clin Esp*. 2020; doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020; doi:10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Gutiérrez Rodríguez J, Montero Muñoz J, Jiménez Muela F, Guirola García-Prendes C, Martínez Rivera M, Gómez Armas L. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un servicio de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020; doi: 10.1016/j.regg.2020.07.002
- Huang YM, Hong XZ, Shen J, Huang Y, Zhao HL. China's oldest coronavirus survivors. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:940-2. doi: 10.1111/jgs.16462
- Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: a descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;89:104058. doi: 10.1016/j.archger.2020.104058
- Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, Madrazo M, Carmona M, Piles-Roger L, et al. COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatr Gerontol Int*. 2020; doi: 10.1111/ggi.14102
- Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;158:104927. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104927
- Lithander FE, Neumann S, Tenison E, Lloyd K, Welsh TJ, Rodrigues JCL, et al. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing*. 2020;49:501-15. doi: 10.1093/ageing/afaa093
- Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Dramé M. Clinical characteristics of older patients: the experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect*. 2020;81:e93-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.009
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80:e14-8. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
- Yan L, Zhang HT, Gonçalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. A machine learning-based model for survival prediction in patients with severe COVID-19 infection. *Medrxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.02.27.20028027
- Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020;71:740-7. doi: 10.1093/cid/ciaa242
- Collaborative, Geriatric Medicine Research and Collaborative, Covid and Welch, Carly, Age and Frailty Are Independently Associated with Increased Mortality in COVID-19: Results of an International Multi-Centre Study. doi: 10.2139/ssrn.3709847
- Aw D, Woodrow L, Ogliari G, Harwood R. Association of frailty with mortality in older inpatients with Covid-19: a cohort study. *Age Ageing*. 2020;49(6):915-22. doi: 10.1093/ageing/afaa184

José María Barbero Allende¹
Marta García Sánchez¹
Ana María Culebras López¹
Rosa Agudo Alonso²

Dalbavancina como tratamiento antibiótico supresor. A propósito de 1 caso

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid (España)

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (España).

Article history

Received: 11 September 2020; Revision Requested: 27 October 2020; Revision Received: 15 November 2020; Accepted: 15 November 2020; Published: 25 January 2021

Estimado Editor: en la infección osteoarticular (IOA) no siempre es posible la curación microbiológica y, en ocasiones, se debe anteponer preservar la funcionalidad de la estructura afecta a la curación, pues ésta puede requerir un tratamiento quirúrgico tan agresivo que podría incapacitar severamente al paciente. En estos casos el paciente recibe un tratamiento antibiótico de manera indefinida para mantener controlada la infección de tal manera que pueda mantener la función, sin dolor, denominado terapia antibiótica supresora (TAS) [1].

Dalbavancina es un antibiótico lipopéptido de administración parenteral con una gran actividad contra los cocos Gram positivos, indicado en las infecciones de piel y partes blandas. Una de sus características es su larga vida media, por lo que se administra en únicamente 1 o 2 dosis para el tratamiento de estas infecciones, lo cual permite que el paciente no precise de estar hospitalizado para poder recibir este tratamiento [2]. Esta característica tan particular hace que sea muy atractivo para tratar infecciones que requieren largos ciclos antibióticos, como la endocarditis infecciosa o la IOA, donde varios estudios han demostrado que es eficaz y segura [3-6]. Presentamos el caso de un paciente con una infección compleja de prótesis articular de cadera, en el que se optó por utilizar dalbavancina como TAS.

Se trata de un paciente de 27 años que en 2011 es diagnosticado de osteosarcoma de alto grado en fémur que se trata con resección del 1/3 proximal y medio del fémur con implantación de prótesis tumoral. En el postoperatorio desarrolla infección de la herida quirúrgica que se trata con curas locales y antibioterapia empírica. Se inicia quimioterapia que continua hasta diciembre de 2012. La evolución de la herida no es buena con aparición de fistula sobre la misma, realizándose tras fina-

lizar la quimioterapia desbridamiento quirúrgico con retención del implante (DAIR) en donde se aísla *S. epidermidis* resistente a meticilina, quinolonas, cotrimoxazol, clindamicina y rifampicina. Tras antibioterapia prolongada continua con drenaje persistente por la herida, pero el paciente rechaza recambio de la prótesis en ese momento y se pauta TAS con minociclina. En 2014 es diagnosticado de carcinoma suprarrenal localizado que se trata con suprarrenelectomía y quimioterapia. Persiste fistula en la cadera y tras finalizar la quimioterapia se decide recambio de la prótesis en 2 tiempos. En los cultivos de la cirugía del primer tiempo se aísla de nuevo *S. epidermidis*, mientras que los del segundo tiempo son estériles. En 2016 se detectan varios implantes peritoneales que se extirpan (compatibles con metástasis de carcinoma suprarrenal) y posteriormente se tratan con quimioterapia.

En julio de 2018 ingresa en otro centro por sepsis, identificándose absceso periprotésico. Se desestima tratamiento quirúrgico y se inicia antibioterapia empírica. En cultivo del absceso y en 1 hemocultivo se aísla otra vez *S. epidermidis* sensible a glucopéptidos y linezolid, pero resistente a otros antibióticos antiestafilocócicos orales (no se testó la minociclina en esta ocasión). El paciente persiste con fiebre y es trasladado a nuestro hospital donde se procede a DAIR, continuando con antibioterapia parenteral. Los cultivos intraoperatorios son estériles. El paciente evoluciona de forma favorable de la infección protésica y la sepsis, aunque desarrolla anemia hemolítica autoinmune que se resuelve con esteroides. Una vez estabilizado se decide iniciar, previa solicitud como uso compasivo, TAS con dalbavancina en dosis de 1.500 mg cada 4 semanas que continua a día de hoy. Tras 2 años de TAS el paciente se mantiene sin dolor, fistula, fiebre, signos inflamatorios locales ni radiológicos de aflojamiento de la prótesis, es capaz de deambular sin ayudas y no ha presentado efectos adversos atribuidos al tratamiento, incluido sobreinfecciones. Actualmente mantiene también tratamiento con inmunoterapia.

En resumen, se trata de un paciente varios tumores malignos, con una infección crónica de una prótesis tumoral de

Correspondencia:
José María Barbero Allende.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (España).
C/ Fray Luis de León 5A, 3°C, 28012, Madrid.
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

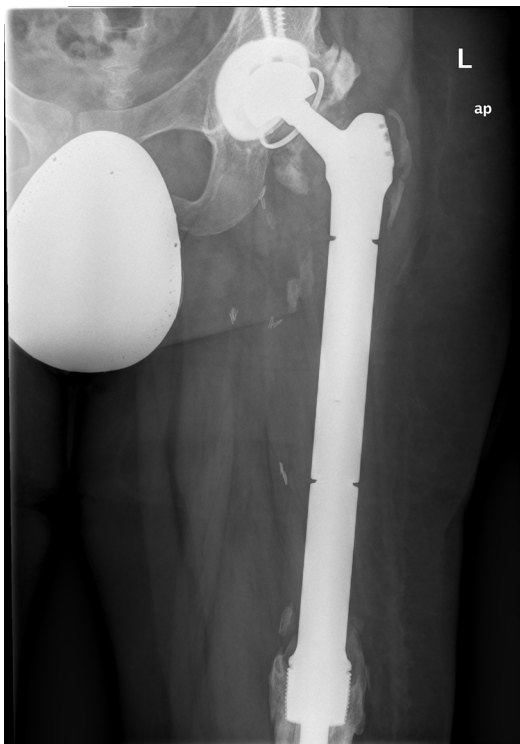


Figura 1 Radiografía simple ampliada: prótesis tumoral de cadera izquierda.



Figura 2 Radiografía simple: prótesis tumoral de cadera izquierda.

revisión (figuras 1 y 2) por un microorganismo multirresistente. Dada la complejidad técnica de un nuevo recambio, la estabilidad de la prótesis, con buena funcionalidad de la misma, y el control (que no curación) del proceso infeccioso con antibioterapia se decidió optar por TAS, aunque en este caso ésta estaba limitada por las escasas opciones existentes. Se ha empleado teicoplanina en tratamientos prolongados y también como TAS, con una posología de administración entre 1 y 3 veces por semana [7]. Linezolid era un antibiótico activo, pero su uso a largo plazo está limitado por sus efectos secundarios, entre ellos hematológicos, y este paciente estaba además condicionado por la existencia de una anemia hemolítica. No se disponía de la sensibilidad de minociclina en el último ingreso y además el tratamiento con ésta ya había fracasado.

Dalbavancina tiene entre sus características, además de su gran actividad contra los cocos grampositivos y su larga vida media, muy buena penetración ósea. En un estudio de simulación farmacocinética, tras dos dosis de 1.500 mg se concluía que mantiene concentraciones en hueso por encima de CMI durante hasta 4 semanas [8]. Estas propiedades han hecho que se generalice su uso, de tal forma que en la vida real se utiliza más fuera de indicación que la que tiene reconocida [5]. En la IOA, aun no estando aprobada para su uso, existe ya bastante experiencia en cuanto su efectividad y seguridad [4,5]. Así, una pauta de dos dosis de 1.500 mg separadas 1 semana ha demostrado eficacia en el tratamiento de las osteomielitis [6].

De igual forma, también se ha empleado en endocarditis infecciosa, fundamentalmente como tratamiento de continuación para que el paciente no tenga que permanecer hospitalizado para completar todo el ciclo [3], pero también hay experiencias como TAS en pacientes no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, con buenos resultados [9].

Por todos esos motivos se decidió emplear en este paciente dalbavancina en dosis mensual de 1.500 mg, con lo que se ha conseguido que durante estos 2 años el paciente se mantenga libre de sintomatología infecciosa y preserve la funcionalidad de la extremidad, sin dolor, sin haberse producido hasta el momento ningún efecto adverso.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

JMB declara haber recibido honorarios por conferencias de los laboratorios Menarini, Amgen, Boehringer Ingelheim y Angelini. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escudero-Sánchez R, Senneville E, Digumber M, Soriano A, Del Toro MD, Bahamonde A et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(4):499-505. doi:10.1016/j.cmi.2019.09.007
2. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370(23):2169-2179. doi:10.1056/NEJMoa1310480
3. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C et al. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis* 2018;67(5):795-798. doi:10.1093/cid/ciy279
4. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado P, Ruano E, Lora-Tamayo J et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(5):e02280-18. doi:10.1128/AAC.02280-18
5. Dinh A, Duran C, Pavese P, Khatchatourian L, Monnin B, Bleibtreu A, et al; Dalbavancin French Study Group. French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use. *Int J Antimicrob Agents* 2019;54(5):668-672. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.006.
6. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infect Dis* 2018;6(1):ofy331. doi:10.1093/ofid/ofy331
7. Allen J, Adams K, Thompson F, Cullen L, Barlow G. Long-term, once-weekly outpatient teicoplanin use for suppression of chronic prosthetic joint infection. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(2):200-1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.006.
8. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1849-55. doi: 10.1128/AAC.04550-14.
9. Spaziante M, Franchi C, Taliani G, D'Avolio A, Pietropaolo V, Biliotti E, et al. Serum Bactericidal Activity Levels Monitor to Guide Intravenous Dalbavancin Chronic Suppressive Therapy of Inoperable Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis: A Case Report. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11):ofz427. doi: 10.1093/ofid/ofz427.

Noemi Güemes-Villahoz¹
Cinthia Chocrón Benbunan²
Ana Rocío Romero
Paternina²
David Díaz-Valle¹
Juan Donate-López¹
María José Núñez-Orantos²

Endoftalmitis endógena como primera manifestación clínica de enfermedad neumocócica invasiva

¹Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

²Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Article history

Received: 29 September 2020; Revision Requested: 23 October 2020; Revision Received: 26 October 2020; Accepted: 13 November 2020; Published: 28 January 2021

Estimado Editor: la endoftalmitis endógena (EE) es una infección intraocular grave y poco frecuente que representa una causa potencial de ceguera [1]. Se produce como resultado de la diseminación hematológica de la infección desde un foco extraocular. A pesar de que la EE habitualmente se manifiesta de manera simultánea o posterior a la clínica de la infección primaria, extraordinariamente puede representar la primera manifestación clínica de la enfermedad [2,3]. A continuación, presentamos el caso de una paciente con EE unilateral como primera manifestación clínica de una enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Mujer de 85 años que acude a urgencias de oftalmología por ojo rojo y pérdida brusca de visión en el ojo derecho de 6 horas de evolución. Niega antecedentes médicos y oftalmológicos de interés, traumatismos y cirugías oculares previas.

En la exploración oftalmológica presenta agudeza visual de cuenta dedos en el ojo derecho (OD) y 0,7 en el izquierdo (OI). El segmento anterior muestra hiperemia severa con reacción inflamatoria en cámara anterior, sin hipopion, y con malla de fibrina en el OD (Figura 1A). La presión intraocular es normal en ambos ojos. La exploración del OI no muestra hallazgos de interés. El fondo del OD no es valorable por opacidad de medios, de modo que se realiza ecografía ocular que muestra una retina aplicada, con intensa vitritis (Figura 1B).

La paciente se encuentra afebril y con buen estado general en el momento de la exploración, únicamente presenta una panuveítis unilateral aguda. En base a estos hallazgos, se solicitan pruebas complementarias. Sin embargo, la paciente solicita la alta voluntaria, por lo que se pauta tratamiento tópico con colirio de dexametasona y atropina, y se programa

la realización ambulatoria de las pruebas. A las 12 horas del alta hospitalaria, la paciente es traída de nuevo a urgencias por deterioro progresivo del estado general con aparición brusca de fiebre, vómitos, movimientos tónico-clónicos y disminución del nivel de consciencia. A su llegada presenta temperatura de 38,8°C, tensión arterial de 140/65 mmHg, saturación de 95% precisando gafas nasales a 2 litros. Muestra nula colaboración con tendencia a la somnolencia, retirada al dolor como única respuesta y leve rigidez de nuca. Analíticamente destaca leucocitosis con desviación izquierda, plaquetopenia, coagulopatía, elevación de PCR de 15,7 mg/dl y procalcitonina de 28,9 ng/mL.

Las radiografías de tórax y abdomen no muestran alteraciones. El TAC de cráneo revela como único hallazgo relevante cambios inflamatorios en ambos senos maxilares y secreciones en celda esfenoidal derecha. Se recogen muestras de hemocultivos, y antigenuria de *Streptococcus pneumoniae*. La punción lumbar obtiene un líquido cefalorraquídeo (LCR) amarillento con escasas células, hipoglucorraquia y elevada concentración de proteínas. En la tinción de Gram urgente del LCR se detectan diplococos grampositivos.

A nivel oftalmológico, presenta un empeoramiento de la inflamación intraocular con edema corneal severo (Figura 1C) y organización de la vitritis en OD (Figura 1D), lo que apoya la sospecha diagnóstica de endoftalmitis de origen endógeno. Se inicia tratamiento empírico con corticoides, ceftriaxona 2g cada 12 horas y vancomicina 1g cada 12 horas. Tras identificarse *S. pneumoniae* en hemocultivos y cultivo de LCR y obtener antigenuria positiva a neumococo, se suspende la vancomicina a la luz del antibiograma, con buena respuesta clínica. El tratamiento se mantiene hasta completar un ciclo de 15 días, y, al alta, se administra vacuna conjugada 13 Valente, puesto que la paciente no refiere antecedentes de vacunación antineumocócica.

Adicionalmente, tras la instauración de antibioterapia se realiza vitrectomía diagnóstica con sucesivo tratamiento con

Correspondencia:
Noemi Güemes Villahoz
Departamento de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos S/N.
28040, Madrid
E-mail: noemigüemes@gmail.com

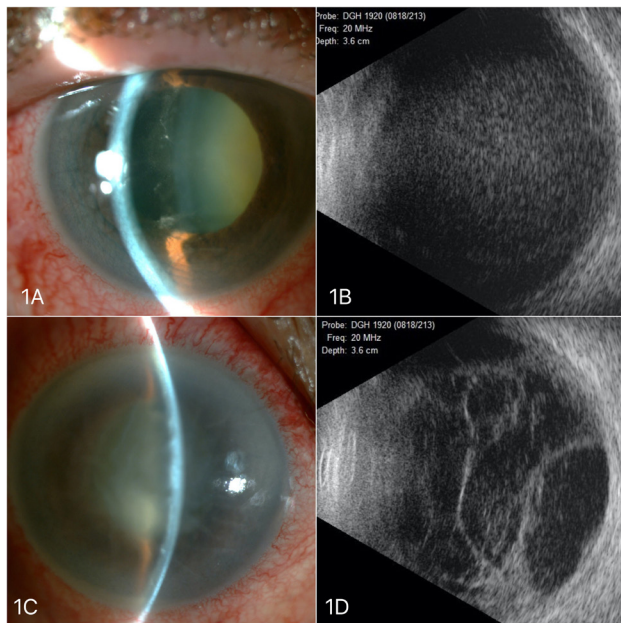


Figura 1 1A. Fotografía del segmento anterior del OD que muestra hiperemia severa con reacción inflamatoria en cámara anterior. 1B. Ecografía ocular en modo B que muestra punteado fino y difuso en la cavidad vítrea compatible con vitritis. 1C. Edema corneal severo que dificulta la visualización de detalles del segmento anterior. 1D. Ecografía ocular que muestra emperreamiento y organización de la vitritis.

antibióticos intravítreos (vancomicina y ceftazidima). El resultado del cultivo de la muestra vítrea es negativo. A pesar de que la respuesta al tratamiento es favorable, la EE produce secuelas visuales irreversibles que resultan en una visión de percepción de luz en el OD tres meses después de la resolución del proceso.

Como conclusión, se trata de una EE como primera manifestación clínica de una ENI en una paciente inmunocompetente. Se sospecha que el foco primario de infección neumocócica fue una sinusitis maxilar por los hallazgos del TAC craneal. La ENI es una infección con una morbimortalidad significativa, cuya incidencia ha disminuido notablemente tras la introducción de la vacuna neumocócica en el programa de inmunización [4]. La EE es una de las complicaciones más graves y temidas a nivel oftalmológico que representa sólo el 6-8% de todas las endoftalmitis [1,5,6], ya que la mayoría de ellas son de origen exógeno. Se manifiesta de manera unilateral en el 75-88% de los casos [6,7], siendo el ojo derecho el más comúnmente afectado. Se cree que esto es debido a que la arteria carótida derecha tiene un trayecto arterial más próximo y directo desde el corazón. La identificación precoz de la EE es a menudo un

desafío diagnóstico, especialmente cuando su debut es previo a otros síntomas de la infección, pudiendo simular inicialmente otras condiciones oftalmológicas [6], de ahí, la extraordinaria presentación de nuestro caso. Desafortunadamente, incluso con un tratamiento agresivo, la EE asocia un pobre pronóstico visual, condicionado por la elevada virulencia de los organismos asociados, la inmunocompetencia del huésped y el frecuente retraso diagnóstico.

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

- Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994;101(5):832-8. PMID: 8190467.
- Lally DR, Sharma DK, Shields CL, Malloy BC, Garg SJ. Pulmonary nocardiosis initially manifesting as endogenous endophthalmitis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(2):e59-62. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.02.003.
- Sanchez-Vicente JL, Contreras-Díaz M, López-Herrero F, Martínez-Borrego A, Galván-Ledesma A, Lozano-Bernal O, et al. Clostridium Septicum Endogenous Endophthalmitis as the Initial Manifestation of Colorectal Carcinoma: Clinical Case Report and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 23;1-7. doi: 10.1080/09273948.2020.1799039.
- Domínguez-Alegría AR, Pintado V, Barbolla I. Tratamiento y prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. *Rev Clínica Española*. 2018;218(5):244-52. PMID: 29448981.
- Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: A 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(4):403-23. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00054-7.
- Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):627-35. PMID: 25113611.
- Schiedler V, Scott IU, Flynn HW, Davis JL, Benz MS, Miller D. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):725-31. doi: 10.1016/j.jajo.2003.11.013.

María Nieves Carmona Tello¹
Michele Hernández Cabrera²
Eduardo Jerez Olivera³
Margarita Bolaños Rivero¹

Canaliculitis por *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*

¹Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

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

³Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Article history

Received: 2 October 2020; Revision Requested: 23 October 2020; Revision Received: 10 November 2020; Accepted: 23 November 2020; Published: 28 January 2021

Estimado Editor: la canaliculitis es la inflamación del canaliculo, canal corto proximal en la vía lagrimal cerca del ángulo interno del párpado a través del cual drenan las lágrimas al saco lagrimal. La causa más frecuente es la infección por *Actinomyces israelii* pero puede ser ocasionada por otras bacterias, hongos o virus.

La colocación de material extraño en los canaliculos para el tratamiento del ojo seco puede ser la causa de enfermedad debido a que existen bacterias capaces de formar biopelículas [1].

Referimos el caso de una paciente de 38 años con antecedentes de Tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad de Behçet en tratamiento con metotrexato y ciclosporina tópica, que requirió de la colocación de tapones de silicona en los puntos lagrimales para el tratamiento del ojo seco.

Ante la inflamación del punto lagrimal y del canaliculo inferior en el ojo izquierdo, sugestiva de canaliculitis, se procede a la dilatación del punto lagrimal y a la expresión del canaliculo, con salida de material purulento acompañado de un tapón lagrimal que habría migrado al mismo. Se realizan lavados de la vía lagrimal y se pautan colirios de penicilina cada 6 horas.

Las muestras obtenidas se envían al Servicio de Microbiología y se siembran en los medios de cultivo habituales. A los 4 días de incubación, se detecta el crecimiento de unas colonias con aspecto rugoso y color cremoso mate que al gram se observan como bacilos grampositivos y en la tinción de Ziehl-Neelsen como bacilos ácido alcohol resistentes.

La especie se identifica mediante espectrometría de masas MALDI-TOF MS (Bruker®) como *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* con un score de 2,03 y se confirma mediante PCR del gen 23s rRNA (GenoType® NTM-DR, Hain Lifescience).

El estudio de sensibilidad se realizó mediante E-test (Bio-merieux®) en Mueller Hinton Medium resultando sensible a claritromicina, linezolid, tobramicina, amikacina e imipenem.

La cepa se envió al Centro Nacional de Microbiología donde se confirmó su identificación y su sensibilidad a los antimicrobianos.

Con el resultado del cultivo se volvió a valorar a la paciente y se decide suspender el colirio de penicilina para comenzar un tratamiento específico de 6 semanas con claritromicina y linezolid.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática.

Las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) son bacilos pleomórficos, aerobios, inmóviles, intracelulares y resistentes a las condiciones ambientales. Están distribuidas mundialmente en el medio ambiente pudiendo causar enfermedad en caso de lesiones crónicas, procedimientos estéticos, inyecciones, heridas quirúrgicas o traumáticas con exposición al agua o a productos contaminados [2].

El grupo de *Mycobacterium chelonae*/*Mycobacterium abscessus* está formado por: *M. chelonae*, *M. immunogenum*, *M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*), *M. abscessus* subsp. *bolletii* (*M. massilense* y *M. bolletii*) y *M. salmoniphilum* [3].

Aunque la identificación de las MCR mediante la espectrometría de masas MALDI-TOF MS (Bruker®) se demuestra como una técnica sencilla, rápida y con una relación coste-efectiva adecuada y varios estudios realizados demuestran una identificación correcta en el 98,06% de los aislados, existen estudios que sugieren la dificultosa diferenciación entre los grupos *M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) y *M. abscessus* subsp. *bolletii* (*M. massilense* y *M. bolletii*) debido a su estrecha relación filogenética [3-5].

El grupo de *M. chelonae*/*M. abscessus* es generalmente resistente a fluoroquinolonas y sensible a macrólidos, imipenem, amikacina y tigeciclina, que se usa como alternativa [6-8].

Queremos concluir destacando varios aspectos importan-

Correspondencia:

Margarita Bolaños Rivero.

Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Avda. Marítima del Sur, s/n, 35016, Gran Canaria, España.

Tfno: 928441763

Fax: 928441861

E-mail: mbolriv@gobiernodecanarias.org

tes para el correcto diagnóstico de estas micobacterias de crecimiento rápido como son:

-La importancia de la incubación prolongada de las placas procedentes de muestras de piel y tejidos blandos (incluyendo las muestras oculares) para el aislamiento de las mismas [9].

-La sospecha clínica no es habitual, por tanto, en caso de que los cultivos sean negativos, se debe sospechar el diagnóstico y solicitar cultivo de micobacterias [10].

-La adecuada identificación de las diferentes subespecies de este grupo mediante la espectrometría de masas, aunque se requiere su confirmación con la técnica de referencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. María Soledad Jiménez Pajares del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII, Majadahonda, Madrid) por su colaboración en la caracterización molecular de la micobacteria.

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. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Infecciones debidas a micobacterias no tuberculosas. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas y Bennett, *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*. 7th ed. Pensilvania. Editorial Médica Panamericana 2012; p. 3187-3194.
2. Alcaide F, Esteban J. Cutaneous and soft skin infections due to non-tuberculous mycobacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 46-50. doi: 10.1016/s0213-005x(10)70008-2 PMID: 20172423.
3. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. *Mycobacterium*: Clinical and Laboratory Characteristics of Rapidly Growing Mycobacteria. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*. 11 th Edition. Washington. ASM Press 2015; p. 595-612.
4. Fernández-Esgueva M, Fernández-Simon R, Monforte-Cirac ML, López-Calleja AI, Fortuño B, Viñuelas-Bayon J. Use of MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics) for identification of *Mycobacterium* species isolated directly from liquid medium. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020. doi: 10.1016/j.eimc.2020.05.011.
5. Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1790-1794. doi:10.1128/JCM.02135-10.
6. García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 192-200. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.017 .
7. Brown-Elliott BA, Mann LB, Hail D, Whitney C, Wallace Jr RJ. Antimicrobial susceptibility of nontuberculous mycobacteria from eye infections. *Cornea* 2012; 3: 900-906. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8bb9.
8. Chu HS, Chang SC, Shen EP, Hu FR. Nontuberculous mycobacterial ocular infections—comparing the clinical and microbiological characteristics between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *PloS one* 2015; 10: e0116236. doi: 10.1371/journal.pone.0116236.
9. Carrillo-Quintero D, Bolaños-Rivero M, Hernández-Cabrera M, Cañas-Hernández F. Aislamiento de micobacterias de crecimiento rápido a partir de muestras de piel y tejidos blandos. Una etiología a tener en cuenta. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 692-693. doi: 10.1016/j.eimc.2014.03.005 .
10. López-Cerero L, Etxebarria J, Mensa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 531-535. doi: 10.1016/j.eimc.2009.01.006.

Maria Dolores Rojo-Martin¹
Inmaculada de Toro
Peinado¹
Juan Diego Ruiz Mesa²
Begoña Palop Borrás¹

Cryptococcal infection in renal transplant: two case reports and a literature review

¹Microbiology Department. University Regional Hospital of Malaga. Malaga. Spain.

²Infectious Diseases Department. University Regional Hospital of Malaga. Spain.

Article history

Received: 26 October 2020; Revision Requested: 14 December 2020; Revision Received: 12 January 2021; Accepted: 15 January 2021; Published: 28 February 2021

Sir,

Cryptococcosis is a potentially life-threatening opportunistic mycosis caused by *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. Exceptionally, cases of infection in humans by *C. laurentii* and *C. albidus* have also been reported [1]. The capsule of these yeasts is considered an important factor of pathogenicity. Serotypes are classified according to capsule epitopes: A and D for *C. neoformans* strains and B and C for *C. gattii* strains. [2]. *C. neoformans* is an ubiquitous environmental yeast that inhabits the soil contaminated with bird excrements and nests, especially pigeons. *C. gattii* has been associated with different species of eucalyptus, with tropical and subtropical distribution, although its prevalence has increased in other geographic areas [1,2].

C. neoformans infection can cause disease in immunocompetent individuals, although it most commonly affects immunocompromised patients, including HIV patients, transplant recipients, and other patients with impaired cell-mediated immunity [1,3]. Cryptococcosis, with a prevalence of 0.5%-2.8%, is the third most common mycotic infection in solid organ transplant recipients (SOT) [4,5]. About 20-60% of cases of cryptococcosis in negative-HIV patients occur in SOT recipients [6]. In kidney recipients, this infection mainly occurs after the first year, with a very high rate of mortality reaching up to 40% [7]. Early diagnosis is crucial to improving prognosis. In this paper, we report two cases of cryptococcal meningitis (CM) diagnosed in our center in kidney transplant recipients to illustrate the peculiarities of *C. neoformans* infection in this risk group. Table 1 includes a summary of the clinical and microbiological characteristics of each patient.

The first case was a 64-year-old woman with chronic kidney failure secondary to nephroangiosclerosis and nonsteroidal anti-inflammatory drug use, who received a kidney transplant in July 2017. Immunosuppressive therapy included prednisone, tacrolimus, and mycophenolate. In October 2018, the patient was admitted for a two-week history of progressive cephalgia, diplopia and occasional speech problems, although the patient remained afebrile. Routine serum chemistry was normal, except for creatinine 2.75 mg/dL and a glomerular filtration (GF) of 18 mL/min. Brain CT scan was normal. Findings in cerebrospinal fluid (CSF) were consistent with lymphocytic meningoencephalitis (Table 1). Bacterial and fungal culture was negative, as were nucleic-acid amplification tests (NAATs) for bacteria, mycobacteria, virus, and fungi. Empirical treatment with acyclovir (350 mg/24 h, IV), ceftriaxone (2 g/12 h IV), and antituberculous drugs was started. Mycophenolate was suspended, whereas tacrolimus and prednisone were maintained at previous doses. After a week, the patient developed neurological deterioration. A new lumbar puncture was performed and NAAT was positive for *Cryptococcus neoformans/gattii*. A yeast was isolated from culture and identified as *C. neoformans* by mass spectrometry (MALDI-TOF). Antifungal therapy with liposomal amphotericin B (250 mg/24h IV) and fluconazole (200 mg/12 h IV) was initiated and neurologic function of the patient improved significantly. Simultaneously, tacrolimus was suspended. After 10 days of antifungal treatment, the viral load of CMV progressively increased, and ganciclovir (115 mg/24 h) was added. Tacrolimus at low doses (1mg/day) was restarted at 14 days.

India-ink staining of CSF obtained by control lumbar punctures performed weekly was persistently positive and *C. neoformans* was isolated again from culture. Four weeks after diagnosis, the patient developed pancytopenia, which was probably linked to drug toxicity and ganciclovir was withdrawn. After this finding, the patient had fever, dyspnea, and rapid progressive general deterioration resulting in death 34 days after admission. *Streptococcus pneumoniae* was isolated in blood culture.

Correspondence:
Maria Dolores Rojo Martin
Microbiology Department, University Regional Hospital of Malaga. 29010, Malaga. Spain.
Phone: +34 951291028
E-mail: md.rojo.sspa@juntadeandalucia.es

Table 1 Demographic, clinical and microbiological characteristics of CM patients

Variable	Patient 1	Patient 2
Sex	Female	Female
Age	64	56
Time after transplant at the admission	15 months	17 months
Duration of symptoms before diagnosis ^a	21 days	14 days
Immunosuppressive therapy	PR, MF, TC	PR, MF, TC
CSF ^b		
Leukocytes/ μ L	263 (98% MN)	31 (90% MN)
Glucose (mg/dL)	33	34
Proteins (mg/dL)	221,8	66,1
Initial anti-infective empirical therapy	Acyclovir (350 mg/24 h), ceftriaxone (2 g/12 h), antituberculous drugs	Ganciclovir (90 mg/24h)
Initial immunosuppressive therapy adjustment (type and time)	MF suspension at the admission TC suspension 1 week after admission	MF suspension at the admission TC dose decrease 5 days after admission
Initial cultures and microbiological results	CSF culture and NAAT negative, BC negative	CSF culture and NAAT positive
First positive microbiological test (time)	NAAT (CSF) (1 week after admission)	Gram and India ink staining/NAAT (CSF) (5 days after admission)
Antifungal therapy	Amphotericin B (250 mg/24 h), fluconazole (200 mg/12 h)	Amphotericin B (150 mg/24 h), fluconazole (200 mg/12h)
Time delay of adequate antifungal therapy ^c	7 days	5 days
Last immunosuppressive therapy	TC (0,75mg/24 h) PR (25 mg/24 h)	PR (5mg/24 h)
Weekly evolution of CMV viral load (cop/mL) ^c	91-420-3060-1024	208-158-317-52

PR: prednisone; MF: mycophenolate; TC: tacrolimus; CSF: cerebrospinal fluid; BC: blood culture; NAAT: nucleic-acid amplification tests; MN: mononuclear

^aFrom the beginning of symptoms; ^bFirst lumbar puncture; ^cFrom admission

The second patient was a 56-year-old woman with advanced chronic kidney disease Stage 5 D secondary to hepatorenal polycystic disease, who received a kidney in June 2017. Standard immunosuppressive therapy included steroids, mycophenolate, and tacrolimus. From March 2018, the patient exhibited a mild deterioration of kidney function (creatinine 2-2.5 mg/dL) and GF of 20 mL/min. In November 2018, the patient presented in emergency room with a several-day history of vomits, peripheral vertigo and holocraneal headache. Laboratory test revealed leukopenia ($1.7 \times 10^9/L$) and a kidney function like baseline. CMV load was 208 copies/mL. Ganciclovir therapy was started and maintained for 5 days (90 mg/24h). Mycophenolate was withdrawn, whereas prednisone (5mg/24 h) and tacrolimus (2.5mg/12h) were maintained. The patient was admitted to the Nephrology Unit with a diagnosis of CMV infection.

Five days after admission, the patient exhibited neurologic deterioration with severe headache, increased instability, and the appearance of dysarthria. Brain CT scan showed a slight right-sided occipital hypodensity. CSF obtained by lumbar puncture had rock water appearance (31 leukocytes/ μ L, 90%

mononuclear, glucose 34 mg/dL and protein 66.1 mg/dL). Gram staining was positive for yeasts, and typical encapsulated yeast were observed in the India ink staining. *C. neoformans* was isolated in CSF culture and multiple NAAT detected *Cryptococcus neoformans/gattii* DNA. Antifungal therapy with liposomal amphotericin B (150 mg/24 h) and fluconazole (200 mg/12h IV) was started. CSF was analyzed weekly, persistently showing encapsulated yeasts in India staining and growth of *C. neoformans* in culture.

Fourteen days after admission, the patient presented general deterioration that required transfer to the ICU. Blood cultures were negative, whereas *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* were isolated in urine. Meropenem (1g/8 h) and linezolid (600mg/12 h) was started and tacrolimus was suspended. After initial improvement, the patient presented fever, pancytopenia, and respiratory failure. *Aspergillus flavus* was isolated from bronchoalveolar lavage fluid. Fluconazole was replaced with voriconazole (200mg/12h). The patient underwent progressive deterioration to death occurred 28 days after ICU admission.

Based on the immunologic state of the host, inhalation of *C. neoformans* spores or poorly encapsulated yeasts can originate asymptomatic pulmonary infection, localized pneumonitis, or disseminated infection [8]. Transplant recipients frequently develop central nervous system complications (50-75%) [9], being cryptococcal meningoencephalitis (CM) the most common problem. Although the incidence of CM among kidney transplant recipients is 0.2-5%, mortality rates are high (20-49%) [4,7,10,11]. In the two cases reported in this paper, infection was associated with neurologic symptoms suggestive of CM, and despite antifungal therapy, evolution was torpid. The patients developed pancytopenia probably secondary to drug toxicity, which favoured the appearance of new hospital-acquired infections with fatal outcomes. Factors associated with severity and poor prognosis of CM are high output CSF pressure, a leukocyte count in CSF $< 20/\text{mm}^3$, persistent positive culture after 2 weeks of induction therapy and recently, the presence of pulmonary nodules has been associated [10,12,13].

C. neoformans infection in transplant recipients typically appears in the late post-transplantation period (> 12 months) [10]. This infection originates from primary acquisition after transplantation or the reactivation of a latent infection [6,14]. However, very early reactivation and donor-derived transmission have also been reported. In such cases, the infection generally occurs within the first month after transplantation, [15,16]. In the two cases described, infection appeared more than one year after transplantation. This leads us to think that infection occurred because of the reactivation of a previous latent infection or primary infection. In transplant recipients, immunosuppressive therapy includes glucocorticoids, which reduce cellular immunity and facilitate *C. neoformans* infection. In contrast, other drugs such as calcineurin inhibitors (tacrolimus) and mycophenolate, especially the former, have antifungal activity and, along with azoles, can exert a synergic effect against *C. neoformans* [17-19]. Evidence has been provided of a possible relationship between a rapid reduction of tacrolimus and the appearance of cryptococcosis in transplant recipients receiving hematopoietic precursors [20]. Our two patients were initially administered prednisone, tacrolimus, and mycophenolate. After the appearance of CM symptoms, mycophenolate was withdrawn, and the dose of tacrolimus was reduced progressively until its withdrawal, although it was resumed later in the first patient. Additionally, the two patients exhibited an increase in CMV viral load parallel to CM presentation. In a case review, Marques et al [11] suggested a possible association between CMV infection and cryptococcosis.

For the management of disseminated cryptococcosis, current guidelines recommend induction therapy with liposomal amphotericin plus flucytosine (can be replaced with fluconazole) followed by fluconazole in the consolidation and maintenance phase [11,21]. However, itraconazole, voriconazole and isavuconazole have been successfully used in the induction phase [9]. In the two cases reported, liposomal amphotericin plus flucytosine therapy was started after diagnosis, with an

initially favourable evolution. Another crucial aspect is the management of immunosuppression. A rapid reduction of immunosuppression may result in organ rejection and/or in immune reconstitution inflammatory syndrome, which increases morbi-mortality in some patients [22]. In case of persistent severe infection, the suspension of immunosuppressive drugs would be considered.

A determinant factor in the prognosis of CM is the time from the onset of symptoms to diagnosis. Some authors suggest that high mortality rates in non-HIV patients as compared to HIV patients may be due in part to delayed diagnosis due to low clinical suspicion [23,24]. Diagnosis of cryptococcosis is relatively easy and involves searching the typical rounded capsulated yeast by India ink staining of CSF, histological analysis by specific staining to identify the presence of capsules or melanin, direct detection of cryptococcal antigen by latex agglutination, and microbiological culture of samples. Lateral flow immunoassay detection of polysaccharide capsular antigen in body fluids has a high sensitivity and specificity [14]. However, the utility of serial determinations of cryptococcal antigen in blood and CSF to monitor the evolution of infection after treatment in non-HIV patients is a matter of controversy [25]. The detection of CM in patients with low clinical suspicion, generally non-HIV patients, has improved with the use of new multiplex molecular tests with a battery of meningitis-encephalitis-producing pathogens, including *C. neoformans*-*C. gattii*. Although these tests have proven to have very good sensitivity and specificity [26], false negatives and false positives may occur [27] which makes culture necessary. In the cases described here, molecular detection was the key to establishing the diagnosis of CM, though, in patient 1, NAAT was negative at the first. This negative result could be due to low fungal counts below the lower detection limit of the panel (100 CFU / mL). In fact, *C. neoformans* was not recovered from CSF culture, despite prolonging the incubation time and use of enrichment broths.

In conclusion, cryptococcosis should be considered in the differential diagnosis when neurological symptoms appear in kidney transplant recipients. Given the severity of this infection, all available phenotype- and genotype-based, methods should be used, as early diagnosis is crucial for prognosis of CM.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Perfect J R. Cryptococcosis. In: Bennett J E, Dolin R and Blaser M J editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of

- Infectious Disease. 8th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 2934–48
2. Baddley JW, Forrest GN; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13543. doi:10.1111/ctr.13543.
3. Martin Mazuelos E, Aller García A I. Aspectos microbiológicos de la criptococcosis en la era post TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 1):40–5. doi: 10.1016/S0213-005X(10)70007-0.
4. Gassiep I, McDougall D, Douglas J, Francis R, Playford E G. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15-year period at a state transplant center. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12639. doi:10.1111/tid.12639.
5. Muñoz P, Aguado J M. Enfermedades invasoras por hongos levaduriformes en el receptor de un trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33(3):152–9. doi:10.1016/j.riam.2016.02.005.
6. Ventura Aguiar P, Lopes V, Martins L S, Santos J, Almeida M. Cryptococcal infection in non-HIV immunosuppressed patients – Three case reports in a nephrology setting. *Medical Mycology Case Reports*. 2014;3:14–6. doi:10.1016/j.mmcr.2013.11.003.
7. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman C A. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *CID* 2010;50(8):1101–11. doi:10.1086/651262.
8. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179–206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006.
9. Yang Y, Chen M, Gu J, Zhu F, Xu X, Zhang C et al. Cryptococcosis in kidney transplant recipients in a Chinese university hospital and a review of published cases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;26:154–61. doi:10.1016/j.ijid.2014.05.028.
10. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):375–81. doi:10.3201/eid0703.010302.
11. Marques S, Carmo R, Ferreira I, Bustorff M, Sampaio S, Pestana M. Cryptococcosis in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience Transplantation Proceedings. 2016;48(7):2289–93. doi:10.1016/j.transproceed.2016.06.006.
12. Cao W, Jian C, Zhang H, Xu S. Comparison of Clinical Features and Prognostic Factors of Cryptococcal Meningitis Caused by *Cryptococcus neoformans* in Patients With and Without Pulmonary Nodules. *Mycopathologia*. 2019;184:73–80. doi:10.1007/s11046-018-0263-8.
13. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291–322. doi:10.1086/649858.
14. Wald-Dickler N, Blodget E. Cryptococcal disease in the solid organ transplant setting: review of clinical aspects with a discussion of asymptomatic cryptococcal antigenemia. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(4):307–13. doi:10.1097/MOT.0000000000000426.
15. Camargo JF, Simkins J, Schain DC, Gonzalez AA, Alcaide ML; Anjan S et al. A cluster of donor-derived *Cryptococcus neoformans* infection affecting lung, liver, and kidney transplant recipients: Case report and review of literature. *Transpl Infect Dis*. 2018;20:e12836. doi:10.1111/tid.12836.
16. Marinelli T, Anagnostou N, Daniel S, Wigg AJ, Teh J. Very early-onset of *Cryptococcus neoformans* disease following liver transplantation: Report of two cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;22:e13227. <https://doi.org/10.1111/tid.13227>.
17. Iyer SP, Movva K, Wiebel M, Chandrasekar P, Alangaden G, Carron M et al. Cryptococcal meningitis presenting as sinusitis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2013;15: e187–e190. doi:10.1111/tid.12128.
18. Fortún J, Ruiz I, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella M. Fungal infection in solid organ recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 2):49–56. doi:10.1016/S0213-005X(12)70082-4.
19. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: Impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756–64. doi:10.1086/511438.
20. Mitsuki A, Kimura M, Araoka H, Kageyama K, Takagi S, Yamamoto G. Cryptococcal meningitis following umbilical cord blood transplantation, association between the occurrence of cryptococcal infection and tacrolimus discontinuation among allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *J Infect Chemother*. 2019;25(4):289–92. doi:10.1016/j.jiac.2018.09.006.
21. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*. 2015;78:49–54. doi:10.1016/j.fgb.2014.10.003.
22. Pontello N, Gleichgerricht E, Facundo M, Sinay V. Criptococcosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. *Neurología Argentina*. 2012; 4(1):31–4. doi:10.1016/j.neuarg.2011.07.002.
23. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of Mortality and Differences in Clinical Features among Patients with Cryptococcosis According to Immune Status. *PLoS ONE*. 2013; 8:e60431. doi:10.1371/journal.pone.0060431.
24. Yoon HA, Felsen U, Wang T, Pirofski LA. *Cryptococcus neoformans* infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients at an inner-city tertiary care hospital in the Bronx. *Med Mycology*. 2020;58(4):434–43. doi:10.1093/mmy/myz082.
25. Kennedy E, Vanichanan J, Rajapreyar I, Gonzalez B, Nathan S, Gregoric I et al. A pseudo-outbreak of disseminated cryptococcal disease after orthotopic heart transplantation. *Mycoses*. 2016;59:75–9. doi:10.1111/myc.12433.
26. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J et al. Multi-center Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54(9):2251–61. doi: 10.1128/JCM.00730-16.
27. Chew KL, Lee CK, Cross GB, Lum LHW, Yan B, Jureen R. Culture-confirmed cryptococcal meningitis not detected by *Cryptococcus* PCR on the Biofire meningitis/encephalitis panel®. *Clinical Microbiology Infection*. 2018;24(7):791–792. doi:10.1016/j.cmi.2018.02.024

María José Ruíz Márquez¹
Rocío Cabra Rodríguez²
Diego Ruíz Márquez³

Reactivación de neurocisticercosis en paciente en estudio por sospecha de dengue

¹Servicio de Análisis Clínicos. Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva

²UGC de Atención Primaria. Área de Gestión Sanitaria de Sevilla

³UGC de Atención Primaria. Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga

Article history

Received: 9 November 2020; Revision Requested: 2 December 2020; Revision Received: 9 December 2020; Accepted: 4 January 2021; Published: 22 February 2021

Estimado Editor: la cisticercosis es una infección parasitaria causada por la ingestión de alimentos con la larva de *Taenia solium*, cuya incidencia está relacionada con las condiciones socio-sanitarias de cada país. Es una enfermedad endémica en América Central y del Sur, donde predomina la forma neurológica de la enfermedad o neurocisticercosis [1]. La neurocisticercosis puede cursar de forma asintomática hasta en el 80% de los casos, y en las formas sintomáticas (20%) las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Puede presentar dos formas clínicas: la intraparenquimatosa asociada a convulsiones y la extraparenquimatosa asociada a hipertensión intracraneal [2,3].

Presentamos el caso de una mujer de 40 años, procedente de Bolivia, que reside en España desde hace 15 años. Fue diagnosticada hace 4 años de neurocisticercosis por lo que recibió tratamiento con albendazol y corticoides. Mantuvo seguimiento por especialista hasta hace un año, cuando se procedió a su alta médica por evolución favorable y ausencia de lesiones activas en la Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

Posteriormente acude a urgencias con un cuadro de dolor abdominal generalizado, diarrea, artromialgias y sabor metálico, que comenzó 48 horas tras el regreso de un viaje a su país donde había permanecido 20 días en la ciudad de Santacruz. En base a criterios clínicos y epidemiológicos se estableció un diagnóstico presuntivo de dengue, que finalmente se confirmó mediante serología (positividad de anticuerpos tipo inmunoglobulina M frente al virus del dengue).

Quince días más tarde consulta de nuevo por presentar episodios autolimitados de sensación de calambre en pie derecho, que se irradia por todo el hemicuerpo ipsilateral, acom-

pañado de movimientos involuntarios tónico-clónicos de 1 a 2 minutos de duración y sensación de inestabilidad.

En la exploración física no se detectó ningún hallazgo de relevancia clínica y la exploración neurológica resultó dentro de la normalidad, sin detectarse signos de focalidad a dicho nivel.

Ante este cuadro clínico, y debido a los antecedentes de la paciente, se decide iniciar el mismo día un nuevo ciclo de albendazol (400 mg/12h) y prednisona (10 mg/12h) durante 20 días y tratamiento con levetiracetam, a la espera de los informes de la RNM cerebral y las pruebas analíticas solicitadas.

En la RNM se identificaron varias lesiones corticales crónicas calcificadas de predominio supratentorial y una pequeña lesión en la parte derecha del vermis cerebeloso, existiendo además una lesión en situación cortical parietal parasagital posterior izquierda que muestra tenue realce periférico y mínimo edema perilesional, en relación con posible reactivación de neurocisticercosis (Figura 1).

La determinación de anticuerpos anti *T. solium* en suero mediante enzoinmunoanálisis resultó positiva para la inmunoglobulina G, y la detección de *T. solium* en sangre por técnica de hibridación molecular con amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) resultó negativa.

Ante los resultados de las pruebas de laboratorio y los hallazgos en la RNM, se estableció el diagnóstico de reactivación de neurocisticercosis.

La neurocisticercosis afecta casi a 50 millones de personas en todo el mundo. Es la infección parasitaria más frecuente del sistema nervioso central en países en vía de desarrollo, con una prevalencia en áreas endémicas como Sudamérica del 3 al 6% [4]. En algunos países, como Colombia, la prevalencia ha llegado a alcanzar cifras del 40% en algunas zonas [5].

La forma con afectación intraparenquimatosa es la más frecuentes (superior al 50%), si bien es cierto que existen otras formas inusuales de presentación como la intraventricular, subaracnoidea, espinal y orbitaria, y la reactivación de una le-

Correspondencia:
María José Ruíz Márquez.
Servicio de Análisis Clínicos. Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva.
Tfno: 34+619550318
E-mail: ruizmarquezmj@gmail.com

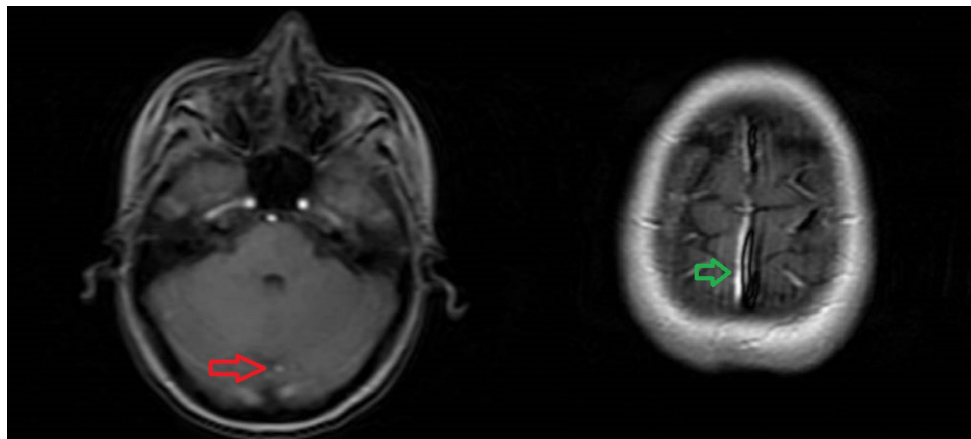


Figura 1 | Detalle de imágenes de Resonancia Nuclear Magnética de Cráneo. Apréciase lesión activa cortical parietal sagital posterior (flecha verde) y pequeña lesión crónica calcificada situada en la parte derecha del vermis cerebeloso (flecha roja).

sión previa calcificada. La sintomatología va a depender de la localización y el tamaño de la lesión y de la respuesta inmunitaria del paciente [4].

Es una de las principales causas de epilepsia adquirida. Aproximadamente el 38% de los quistes parenquimales se calcifican después del tratamiento antiparasitario, pudiendo originar convulsiones relacionadas con dichas cicatrices del sistema nervioso central [6].

En el caso que presentamos, debido al correcto diagnóstico que se realizó, pudo tratarse precozmente la reactivación de la infección parasitaria y la paciente evolucionó favorablemente, ya que la clínica que presentaba pudo confundir con las secuelas de haber padecido una neurocisticercosis.

Además, la paciente estaba en periodo de convalecencia de una infección por dengue, una enfermedad infecciosa tropical causada por diferentes serotipos del virus del dengue, cuyo principal vector de transmisión es el mosquito *Aedes aegypti* [7].

El dengue probablemente fue contraído durante su viaje reciente a Bolivia y coincidió en el tiempo con la reactivación de la neurocisticercosis, lo que hace el caso clínico aún más relevante en cuanto a la concurrencia de ambas infecciones y a la precisión diagnóstica con la que se actuó.

En el mundo occidental cada vez se diagnostican más casos de neurocisticercosis, a pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia, debido al aumento de población migrante y a los viajes turísticos. Por ello, es importante a la hora de hacer un correcto diagnóstico no dejar en olvido estas patologías infecciosas emergentes importadas de otras zonas del mundo.

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. Fernández-Herrero AI, Aguilera-Celorio L, Briz-Sáenz J. Neurocisticercosis: un caso de hidrocefalia. *Gac Med Bilbao* 2019; 116(2): 83-5. Disponible en: <http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/view/699>
2. Sequeda JF, Tirado IS, Zárate AC. Neurocisticercosis en preescolares: presentación de caso. *Rev Cienc Salud* 2016; 14(1): 123-30. doi:10.12804/revsalud14.01.2016.08
3. Medina-Ortega A, López-Valencia D, Vázquez-Arteaga LR. Recurrent neurocysticercosis of the frontal lobe. Case report. *Case reports* 2018; 4(1): 46-53. doi:10.15446/cr.v4n1.65860
4. De Luca S, Oviedo S, Mondello E, Oviedo J, Tisser L, Rica C. Manifestaciones usuales e inusuales de la neurocisticercosis. *Rev Argent Radiol* 2007;71(3):261-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382538453003>
5. Vázquez-Arteaga LR, Zamora-Bastidas TO, Vivas-Velásco VH, Giraldo-Forero JC, Casas-Zúñiga JC. Epidemiología de la cisticercosis humana en pacientes de consulta neurológica en Popayán, Cauca, Colombia. *Medicina* 2016;38(4):305-15. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/115-3>
6. Bustos JA, Arroyo G, Gilman RH, et al. Frequency and determinant factors for calcification in neurocysticercosis. *Clin Infect Dis* 2020 Jun 17:ciaa784. doi:10.1093/cid/ciaa784.
7. Wilder-Smith A, Ooi EE, Wills B. Dengue. *Lancet* 2019; 393(10169): 350-63. doi:10.1016/S0140-6736(18)32560-1

Irati Arregui García¹
Matilde Elía López^{1,2}
Aitziber Aguinaga Pérez^{1,2}
Joaquín Manrique Escola³
Carmen Ezpeleta
Baquedano^{1,2}

Criptosporidiosis en paciente inmunodeprimida por trasplante renal

¹Servicio de Microbiología clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNA)

³Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Article history

Received: 18 November 2020; Revision Requested: 2 December 2020; Revision Received: 10 December 2020; Accepted: 4 January 2021; Published: 26 February 2021

Estimado Editor: *Cryptosporidium* es un género que incluye varias especies de protozoos intracelulares incluidos en el grupo Apicomplexa, que produce brotes de gastroenteritis en inmunocompetentes, caracterizados por diarrea acuosa, dolor abdominal, náuseas y vómitos. En pacientes inmunodeprimidos, puede llegar a producir diarreas crónicas e infecciones extraintestinales, afectando las vías biliares y respiratorias [1].

En este artículo, describimos un caso de criptosporidiosis en una paciente inmunodeprimida con difícil control terapéutico.

Se trataba de una mujer de 15 años, natural de Colombia, con enfermedad renal crónica terminal en diálisis peritoneal por una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Era receptora de riñón de donante cadáver en agosto de 2015 por el cual recibía tratamiento inmunosupresor: tacrolimus (5 mg/24h), metilfenidato (500 mg/12h) y prednisona (15 mg/24h).

En agosto de 2018, ingresó en el servicio de Nefrología por alteración del ritmo intestinal, con dolor abdominal generalizado y cuadro diarreico con deposiciones líquidas de tres días de evolución (8 deposiciones/día). Analíticamente destacaba: acidosis metabólica (pH 7,18), deterioro de la función renal (creatinina 2,7 mg/dl) y PCR 31 mg/l. La exploración física y la ecografía abdominal fueron normales. El coprocultivo y la toxina de *Clostridium difficile* fueron negativos. Se realizó una inmunocromatografía del antígeno de *Cryptosporidium* en heces que resultó positiva y posteriormente se confirmó la presencia del parásito mediante visualización microscópica de ooquistes utilizando tinción Kinyoun modificada (Figura 1). Se inició tratamiento con rifaximina (600 mg/8h, 7 días), además de mantener fluidoterapia, dieta astringente y disminuir la do-

sis de tacrolimus (4 mg/24h). Tras tres días de tratamiento hospitalario, la paciente presentó mejoría clínica e hidrolítica, por lo que se decidió dar el alta.

A la semana de finalizar el tratamiento, acudió a consulta de Nefrología con persistencia de sintomatología digestiva (5 deposiciones/día). La analítica sanguínea mostró un empeoramiento de la función renal (creatinina 3,7 mg/dl) por lo que ingresó y se disminuyó la dosis de tacrolimus (3 mg/24h). En las nuevas muestras de heces, se volvió a detectar antígeno de *Cryptosporidium*, confirmado mediante microscopía y PCR [Allplex™ Gastrointestinal panel 4 Assay, Seegene, Korea]. Se inició nuevo tratamiento con paromomicina (250 mg/6h, 3 semanas) y azitromicina (500 mg/24h, 3 semanas). Tras una semana de tratamiento, la paciente se encontraba asintomática y con mejoría de la función renal (creatinina 2,36 mg/dl).

Tras terminar el tratamiento, volvió a consulta de Nefrología con sintomatología diarreica. En las heces, se volvió a detectar *Cryptosporidium* por PCR (antígeno y microscopía negativa). Comenzó un nuevo ciclo de tratamiento con paromomicina (250 mg/6h, 3 semanas) y azitromicina (500 mg/24h, 3 semanas), manteniendo la dosis de tacrolimus en 3 mg/24h. Al finalizar el tratamiento, la paciente presentó buena evolución clínica, con mejoría de la función renal (creatinina 2,86 mg/dl).

Cryptosporidium es un parásito de transmisión fecal-oral que en zonas industrializadas se relaciona con pacientes inmunodeprimidos o brotes por ingestión de agua recreativa contaminada [2,3]. En pacientes con trasplante de órgano sólido se desconoce cuál es la verdadera prevalencia, aunque han aumentado los casos, principalmente en trasplantados renales. En estos pacientes es habitual tener fallo renal agudo como consecuencia de la gastroenteritis, la deshidratación, hipotensión y toxicidad por el tratamiento inmunosupresor [4-7].

La nitazoxanida es el fármaco de elección por la FDA para el tratamiento de la criptosporidiasis; 3 días en pacientes inmunocompetentes y un mínimo de 2 semanas en inmunodeprimidos [8]. Pese a la duración del tratamiento en pacientes

Correspondencia:
Irati Arregui García
Servicio de Microbiología clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona
Tfno.: 664661215
E-mail: iratiarregui@gmail.com

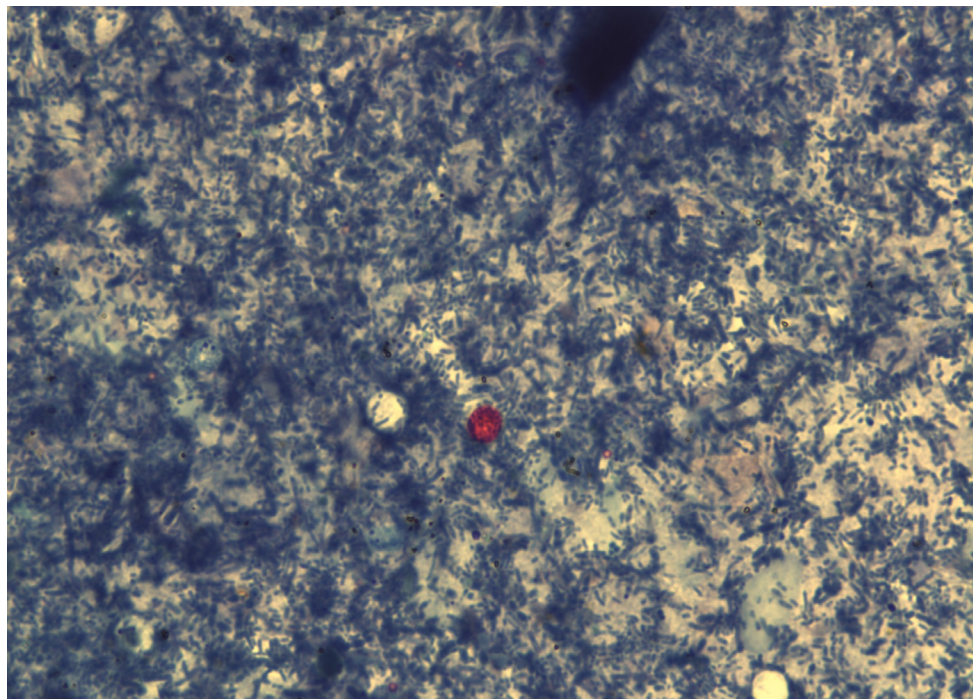


Figura 1 | Ooquiste de *Cryptosporidium* de color rosa sobre fondo azul en tinción Kinyoun modificada

inmunodeprimidos, la erradicación es dificultosa y las recaídas suelen ser habituales (40-60% de los casos) [9]. La paromomicina, azitromicina y rifaximina serían las alternativas, siendo la respuesta clínica variable [10]. En nuestra paciente, no se aprobó la solicitud de nitazoxanida (medicamento extranjero) y fue tratada primero con rifaximina y posteriormente con la combinación de paromomicina y azitromicina. En el primer episodio, la duración del tratamiento probablemente fue insuficiente; se trató 7 días en vez de las 4-6 semanas recomendadas. El tratamiento prolongado con paromomicina y azitromicina, junto a la reducción de la dosis de tacrolimus, conllevó mejoría clínica y analítica.

En resumen, se trata de un caso de criptosporidiosis en una paciente inmunodeprimida que requirió 3 tratamientos antimicrobianos, junto a la disminución de tacrolimus y fluidoterapia, para su resolución. Ante una sintomatología diarreica en un paciente trasplantado, hay que descartar la presencia de *Cryptosporidium*. La infección por *Cryptosporidium* requiere un ajuste del tratamiento inmunosupresor además de la administración prolongada de antimicrobianos para evitar recaídas y complicaciones, como puede ser fallo renal agudo.

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.

BIBLIOGRAFIA

1. García LS, Arrowood M, Kokoskin E, Paltridge GP, Pillai DR, Procop GW et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. Clin Microbiol Rev. 2018; 31(1):e00025-17. doi: 10.1128/CMR.00025-17
2. Florescu DF, Sandkovsky U. *Cryptosporidium* infection in solid organ transplantation. Wors J Transplant. 2016;6(3):460-471. doi: 10.5500/wjt.v6.i3.460
3. Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(5):555-563. doi: 10.1097/QCO.0b013e328357e569
4. Brunet J, Lemoine JP, Pesson B, Valot S, Sautour M, Dalle F et al. Ruling out nosocomial transmission of *Cryptosporidium* in a renal transplantation unit: case report. BMC Infect Dis. 2016; 16: 363. doi: 10.1186/S12879-016-1661-5
5. Bhadauria D, Goel A, Kaul A, Sharma RK, Gupta A, Ruhela V et al. *Cryptosporidium* infection after renal transplantation in an endemic area. Transpl Infect Dis. 2015; 17(1): 48-55. doi: 10.1111/tid.12336.
6. Shad S, Hanif F, Ul Haq M, Luck NH, Aziz T, Mubarak M. Frequencies

of common infectious organisms causing chronic diarrhea in renal transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(1): 212-215. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P69

7. Rodríguez ML, Muñoz P, Valerio M, Bouza E, Martín-Rabadán, Anaya F. Infección por *Cryptosporidium parvum* en un receptor de trasplante renal. *Nefrología* 2010; 30(4): 476-7. doi: 10.3265/Nefrología.pre2010.Apr.10366
8. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12):45-80. doi: 10.1093/cid/cix669
9. Krause I, Amir J, Cleper R, Dagan A, Behor J, Sama Z et al. Cryptosporidiosis in children following solid organ transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(11): 1135- 1138. doi: 10.1097/inf.0b013e31826780f7
10. UpToDate. Cryptosporidiosis: Treatment and prevention. [last updated 28 February 2020]. Available from: [https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/cryptosporidiosis-treatment-and-prevention?search=cryptosporidiosis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=4~83&usage_type=default&display_rank=4](https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/cryptosporidiosis-treatment-and-prevention?search=cryptosporidiosis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=4~83&usage_type=default&display_rank=4)

María Dolores Ortega Recio¹
Guillermo Gonzalo Ojeda
Burgos^{2,3}
Rosario Palacios Muñoz^{2,3}
Cristina Gómez Ayerbe^{2,3}

Fiebre paratifoidea dos meses después de un viaje a la India

¹UGC Medicina Interna y Especialidades Médicas. Hospital Comarcal de la Axarquía (Málaga).

²UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

³Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

Article history

Received: 22 November 2020; Revision Requested: 4 December 2020; Revision Received: 11 December 2020; Accepted: 4 January 2021; Published: 4 March 2021

Estimado Editor: la fiebre entérica es una patología sistémica que produce característicamente afectación abdominal y está causada por *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi, más frecuentemente, o Paratyphi A, B y C. Esta entidad, común hace años en España, es actualmente poco habitual y la mayoría de los casos son importados [1,2].

Comunicamos un nuevo caso de fiebre entérica tras un viaje al trópico.

Se trata de una mujer de 61 años que en diciembre de 2019 realizó un viaje a la India. Estaba vacunada frente al cólera, fiebre tifoidea y hepatitis A. Allí, presentó un episodio de diarrea después de la ingesta de alimentos de un puesto callejero, por lo que es hospitalizada y tratada con una dosis de ceftriaxona, tras la cual presenta exantema cutáneo, y ciprofloxacino oral durante 5 días con resolución del cuadro. Posteriormente, continúa con episodios de diarrea intermitente que se tratan ambulatoriamente con ciprofloxacino, cefditoreno y azitromicina. Finalmente, ingresa en nuestro centro en febrero de 2020 por fiebre, diarrea intermitente y coxalgia. A la exploración, destacan únicamente lesiones pápulo-eritematosas y pruriginosas en región del escote. En la analítica destaca una hemoglobina de 11,5 g/dL y una GPT de 105 UI/ml además de una PCR de 51 UI/ml. El resto de parámetros analíticos resultaron normales. En un hemocultivo realizado a su ingreso, se observan a las 48 horas, colonias de bacilos gramnegativos flagelados, anaerobios facultativos de crecimiento intracelular, identificándose *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A, resistente a ciprofloxacino. El cultivo de heces fue negativo. Se realizó también una ecografía abdominal, una tomografía computarizada de abdomen y un ecocardiograma que fueron normales. Se trató con amoxicilina durante 2

semanas con resolución de todos los síntomas. A los cuatro meses del ingreso la paciente se encuentra asintomática y los hemocultivos de control son negativos.

La fiebre entérica es endémica en el sureste asiático y África, aunque está presente en Oriente Medio, Sudamérica y Europa del este. En España, la incidencia es baja (0,12 casos por cada 100.000 habitantes), notificándose 326 casos entre 2012-2018 [1,2]. Según el Informe Anual de 2016 de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, se reportaron un total de 59 casos (56 confirmados), con una relación hombre/mujer de 1,1 siendo el grupo de entre 20-24 años el mayor afectado. Las tasas de incidencia más elevadas correspondieron a Melilla, Ceuta, La Rioja, Cataluña y Aragón. Los casos importados confirmados (14) provenían de India, Marruecos, Senegal, Austria, Colombia, Ghana, Guatemala y México [2].

El reservorio de esta enfermedad es humano y su principal vía de transmisión feco-oral, a través de agua o alimentos contaminados, y menos frecuentemente por contacto con enfermos [3]. Tras el contagio, la bacteria penetra en la mucosa intestinal, llega a los ganglios linfáticos mesentéricos y provoca una bacteriemia transitoria. Posteriormente, se establece en el sistema reticuloendotelial, prolifera y produce una segunda bacteriemia, apareciendo la clínica: fiebre, dolor abdominal, exantema y diarrea [4]. Pueden surgir complicaciones, como las gastrointestinales (perforación, hemorragia y peritonitis), neurológicas (meningoencefalitis) y cardiovasculares (endocarditis y aneurismas micóticos) [3]. El tratamiento se basa en el uso de ciprofloxacino, cefalosporinas de 3ª generación y azitromicina, en función de si la cepa es resistente o no a quinolonas. En los últimos 15 años, se han reportado en la India tasas de resistencia a ciprofloxacino que pueden alcanzar hasta el 100%, mientras que las cefalosporinas mantienen tasas de resistencia entre el 4-6%. En el caso de la azitromicina, hay estudios que comunican tasas de resistencia de hasta el 34-38% [5]. Asimismo, desde 2016, se han aislado cepas procedentes de Pakistán resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, en

Correspondencia:

Cristina Gómez Ayerbe.

UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

Tfno.: +34 951032594.

E-mail: cgayerbe@gmail.com

cuyo caso se recomienda el tratamiento con carbapenémico en formas graves y con azitromicina en formas no complicadas hasta disponer del antibiograma [6]. Si aparecen complicaciones, está indicada la cirugía como tratamiento coadyuvante. El portador crónico se define por la excreción de bacterias en orina o heces durante más de un año y se asocia comúnmente a anomalías de la vía biliar. Para la erradicación están indicadas las quinolonas, amoxicilina o trimetoprima-sulfametoxazol asociado a rifampicina [3].

En resumen, la peculiaridad del caso radica en su evolución tórpida e intermitente, con la presencia de bacteriemia dos meses después del inicio del cuadro. Esto podría explicarse por el hecho de haber recibido tratamientos poco efectivos que pudieron favorecer la persistencia de infección en alguna localización, o el papel que pudiera jugar la vacunación previa en modificar el curso natural de la enfermedad. Nuestra paciente había recibido la vacuna de polisacárido capsular Vi, que presenta una eficacia del 69% en el primer año, disminuyendo hasta el 55% en el tercero. Existen otro tipo de vacunas, pero ninguna ha demostrado eficacia en la prevención de la fiebre paratifoidea, aunque algunos datos indican que la vacuna oral otorga cierta protección frente a la producida por Paratyphi B [7,8].

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. ECDC.: Surveillance Atlas for infectious diseases. Typhoid Fever, 2019 [citado en noviembre de 2020]. Disponible en: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
2. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid, 2018. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&tid=25/01/2019-d8ee271b6f>
3. Pegues DA, Miller SI. Salmonelosis. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), Eds. J. Larry Jameson, et al. editores. Harrison: Principios de Medicina Interna [Internet]. 20ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2018 [citado 11 de diciembre 2020]. Disponible en: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2293/content.aspx?bookid=2461&tsectionid=209898750>
4. Leiva J, Fernández-Alonso M, Rubio M, Ruiz-Bravo A. Infecciones por Salmonella y Yersinia. Medicine. 2018; 12 (50): 2941-2951. doi: 10.1016/j.med.2018.02.011.
5. Veeraraghavan B, Pragasa AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R. Typhoid fever: issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. Future Sci OA. 2018; 4 (6): FS0312. doi: 10.4155/fsoa-2018-0003.
6. Chatham-Stephens K, Medalla F, Hughes M, Appiah GD, Aubert RD, Caidi H et al. Emergence of Extensively Drug Resistant Salmonella Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan- United States, 2016-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(1):11-13. doi: 10.15585/mmwr.mm6801a3.
7. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5(5):CD001261. doi:10.1002/14651858.CD001261.pub4
8. American Academy of Pediatrics. Salmonella infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2015 Report of the weekly 2015; Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p.695-702.