

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 34

Número 5

Octubre 2021

Páginas: 402-524



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 2021  
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)

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director  
J. Barberán López

Secretario de Redacción  
Luis Alou Cervera

## Comité Editorial

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

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

## Consejo Editorial

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

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

M. Ortega (Barcelona)  
J. Oteo (Madrid)  
J. A. Oteo (Logroño)  
E. Palencia Herrejón (Madrid)  
A. Pascual Hernández (Sevilla)  
J. Pasquau (Sevilla)  
J. Pemán (Valencia)  
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)  
B. Pérez-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®**  
dalbavancina



**XYDALBA®, EL ÚNICO ANTIBIÓTICO  
QUE PERMITE TRATAR TODO EL CURSO  
DE LA INFECCIÓN\* CON 1 SOLA DOSIS  
INTRAVENOSA EN 30 MINUTOS<sup>1,2</sup>**

**Xydalba®**

\*Indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos.<sup>1</sup>

  
**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 5  
Octubre 2021

---

Revisión	<b>Plitidepsina, un inhibidor del factor de elongación celular eEF1a y molnupiravir un análogo del ribonucleósido citidina, dos nuevos compuestos químicos con intensa actividad frente al SARS-CoV-2</b>	<b>402</b>
	Jordi Reina	
	<b>Vacunación anti-COVID-19: La realidad tras los ensayos clínicos</b>	<b>408</b>
	Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar de Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González Del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Emilio Bouza	
	<b>Nuevas variantes de SARS-CoV-2</b>	<b>419</b>
	Rafael Cantón, Pilar de Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Emilio Bouza	
	<b>Tratamiento antibiótico oral de la exacerbación de la EPOC. Más allá de la COVID-19</b>	<b>429</b>
	José Miguel Rodríguez González-Moro, José Luis Izquierdo Alonso	
Originales	<b>Estudio de utilización en práctica clínica real de ceftolozano/tazobactam frente a aminoglucósidos y/o colistina en el tratamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>441</b>
	Andrea Pinilla-Rello, Rafael Huarte-Lacunza, Arantxa Magallón-Martínez, Lucía Cazorla-Poderoso, Olga Pereira-Blanco, María Pérez-Moreno, Itziar Larrodé-Leciñena, Rosa María Martínez-Álvarez, Ana Isabel López-Calleja	
	<b>Infecciones en pacientes colonizados con bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en una ciudad media española</b>	<b>450</b>
	Carmen Soria-Segarra, Mercedes Delgado-Valverde, María Luisa Serrano-García, Inmaculada López-Hernández, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	<b>Influencia de una intervención farmacéutica, basada en el modelo CMO, sobre la tasa de reingreso de pacientes VIH de alto riesgo: estudio INFARDAR</b>	<b>459</b>
	María Isabel Guzmán Ramos, Mercedes Manzano García, M <sup>a</sup> de las Aguas Robustillo-Cortés, Antonio Gutiérrez Pizarra, Ramón Morillo-Verdugo	
	<b>Prevalencia de gripe confirmada microbiológicamente en pacientes con síntomas gripales en atención primaria y características clínico-epidemiológicas</b>	<b>468</b>
	Ana Moragas, Ana García-Sangenís, Alex Prats Escudero, Carolina Bayona Faro, Rosario Hernández Ibáñez, Carlos Brotons, Teresa Vilella, Mireia Puig, Rosa Freixedas Casaponsa, Silvia Cobo Guerrero, Helena Pera, Alike W Van Der Velden, Christopher C. Butler, Carles Llor	

---



---

## Sumario

---

# REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 34  
Número 5  
Octubre 2021

Originales	<b>Relevancia del tratamiento antibiótico empírico en la evolución de la infección de prótesis articular tratada con retención del implante</b> 476
	José María Barbero Allende, Marta García Sánchez, Miguel Vacas Córdoba, Eduardo Montero Ruiz, Diana Barreira Hernández
	<b>Estudio prospectivo de la densidad de incidencia de microorganismos multirresistentes y <i>Clostridioides difficile</i> durante el periodo 2012-2019 en la Comunidad Autónoma de Canarias</b> 483
	Alejandro de Arriba-Fernández, Manuel Jesús Molina-Cabrillana, Lluís Serra-Majem, Paloma García-de Carlos
Originales breves	<b>Neumonía neumocócica en pacientes con infección por SARS-CoV-2: serie de 17 casos en la Región de Murcia</b> 491
	Encarnación Moral Escudero, Alicia Hernández Torres, Aychel Elena Roura Piloto, Helena Albendín Iglesias, Ana Peláez Ballesta, Elisa García Vázquez y Grupo de Estudio Covid
	<b><i>Mycoplasma genitalium</i> en Atención Primaria: Prevalencia y resistencia a azitromicina en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela</b> 496
	Mercedes Treviño, María Rodríguez-Velasco, Tamara Manso, María Cea
Cartas al Director	<b><i>Candida bracarensis</i>, un patógeno emergente relacionado con infecciones humanas</b> 500
	Saray Mormeneo Bayo, María Pilar Palacián Ruíz, Rosa María Martínez Álvarez, Concha López Gómez, Silvia Loscos Aranda, María Cruz Villuendas Usón
	<b>Síndrome de cola de caballo en paciente VIH</b> 502
	Lara Muñoz-Muñoz, Antonio Beltrán-Rosel, M <sup>a</sup> Asunción Vitoria-Agreda, M <sup>a</sup> José Crusells-Canales
	<b>Bacteriemia por nocardiosis pulmonar diseminada</b> 504
	Esperanza Lepe-Balsalobre, Ricardo Rubio-Sánchez, Rocío Cabra-Rodríguez
	<b>Shock séptico y empiema por <i>Pasteurella multocida</i></b> 506
	Domingo Fernández Vecilla, Miren Josebe Unzaga Barañano, Cristina Aspichueta, José Luis Díaz De Tuesta
	<b>Artritis meningocócica primaria</b> 509
	Estibaliz Erviti Machain, Aitziber Aguinaga Pérez, Ana Navascués Ortega, Carmen Ezpeleta Baquedano
Documento de Consenso	<b>Recomendaciones para la selección del tratamiento antibiótico en las infecciones nosocomiales graves</b> 511
	Josep Mensa, José Barberán Ricard Ferrer, Marcio Borges, Pedro Rascado, Emilio Maseda, Antonio Oliver, Francesc Marco, Ramón Adalia, Gerardo Aguilar, Angel Estella, Rafael León López, Manuel Santiago Robles Marcos, Francisco Javier González De Molina, Ricardo Serrano García, Miguel Salavert, Javier Fernández Gómez, Yuliya Poliakova, Juan Pasquau, José Ramón Azanza, Germán Bou Arévalo, Pedro Llinares Mondéjar, Pablo Cardinal-Fernández, Alex Soriano

---





# *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.



---

## Contents

---

# REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 34  
Número 5  
October 2021

---

Review	<b>Plitidepsin, an inhibitor of the cell elongation factor eEF1a, and molnupiravir an analogue of the ribonucleoside cytidine, two new chemical compounds with intense activity against SARS-CoV-2</b>	<b>402</b>
	Jordi Reina	
	<b>COVID-19 vaccination: the reality after clinical trials</b>	<b>408</b>
	Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Emilio Bouza	
	<b>New variants of SARS-CoV-2</b>	<b>419</b>
	Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Emilio Bouza	
	<b>Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19</b>	<b>429</b>
	José Miguel Rodríguez González-Moro, José Luis Izquierdo Alonso	
Originals	<b>Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam vs aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>441</b>
	Andrea Pinilla-Rello, Rafael Huarte-Lacunza, Arantxa Magallón-Martínez, Lucía Cazorla-Poderoso, Olga Pereira-Blanco, María Pérez-Moreno, Itziar Larrodé-Leciñena, Rosa María Martínez-Álvarez, Ana Isabel López-Calleja	
	<b>Infections in patients colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a medium Spanish city</b>	<b>450</b>
	Carmen Soria-Segarra, Mercedes Delgado-Valverde, María Luisa Serrano-García, Inmaculada López-Hernández, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	<b>Influence of CMO pharmaceutical care model-based intervention on readmission rate in high risk HIV patients: the INFARDAR study</b>	<b>459</b>
	María Isabel Guzmán Ramos, Mercedes Manzano García, M <sup>a</sup> de las Aguas Robustillo-Cortés, Antonio Gutiérrez Pizarra, Ramón Morillo-Verdugo	
	<b>Prevalence of microbiologically-confirmed influenza in patients with influenza-like illness in primary care and clinical and epidemiological characteristics</b>	<b>468</b>
	Ana Moragas, Ana García-Sangenís, Alex Prats Escudero, Carolina Bayona Faro, Rosario Hernández Ibáñez, Carlos Brotons, Teresa Vilella, Mireia Puig, Rosa Freixedas Casaponsa, Silvia Cobo Guerrero, Helena Pera, Alike W van der Velden, Christopher C. Butler, Carles Llor	

---

---

## Contents

---

# REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 34  
Número 5  
October 2021

Originals	<b>Relevance of empirical antibiotic treatment in the evolution of prosthetic joint infection treated with implant retention</b>	<b>476</b>
	José María Barbero Allende, Marta García Sánchez, Miguel Vacas Córdoba, Eduardo Montero Ruiz, Diana Barreira Hernández	
	<b>Prospective study of the incidence density of multi-resistant microorganisms and <i>Clostridioides difficile</i> during the period 2012– 2019 in the Canary Islands</b>	<b>483</b>
	Alejandro de Arriba-Fernández, Manuel Jesús Molina-Cabrillana, Lluís Serra-Majem, Paloma García-de Carlos	
Brief report	<b>Pneumonia in patients with SARS-CoV-2 infection: series of 17 cases in the region of Murcia</b>	<b>491</b>
	Encarnación Moral Escudero, Alicia Hernández Torres, Aychel Elena Roura Piloto, Helena Albendín Iglesias, Ana Peláez Ballesta, Elisa García Vázquez y Grupo de estudio Covid	
	<b><i>Mycoplasma genitalium</i> in Primary Care: Prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area</b>	<b>496</b>
	Mercedes Treviño, María Rodríguez-Velasco, Tamara Manso, María Cea	
Letters to the editor	<b><i>Candida bracarensis</i>, an emerging yeast involved in human infections</b>	<b>500</b>
	Saray Mormeneo Bayo, María Pilar Palacián Ruiz, Rosa María Martínez Álvarez, Concha López Gómez, Silvia Loscos Aranda, María Cruz Villuendas Usón	
	<b>Cauda equina syndrome in HIV patient</b>	<b>502</b>
	Lara Muñoz-Muñoz, Antonio Beltrán-Rosel, M <sup>a</sup> Asunción Vitoria-Agreda, M <sup>a</sup> José Crusells-Canales	
	<b>Bacteriemia by disseminated pulmonary nocardiosis</b>	<b>504</b>
	Esperanza Lepe-Balsalobre, Ricardo Rubio-Sánchez, Rocío Cabra-Rodríguez	
	<b>Septic shock and empyema induced by <i>Pasteurella multocida</i></b>	<b>506</b>
	Domingo Fernández Vecilla, Miren Josebe Unzaga Barañano, Cristina Aspichueta, José Luis Díaz de Tuesta	
	<b>Primary meningococcal arthritis</b>	<b>509</b>
	Estibaliz Erviti Machain, Aitziber Aguinaga Pérez, Ana Navascués Ortega, Carmen Ezpeleta Baquedano	
Consensus Document	<b>Recommendations for antibiotic selection for severe nosocomial infections</b>	<b>511</b>
	Josep Mensa, José Barberán Ricard Ferrer, Marcio Borges, Pedro Rascado, Emilio Maseda, Antonio Oliver, Francesc Marco, Ramón Adalia, Gerardo Aguilar, Ángel Estella, Rafael León López, Manuel Santiago Robles Marcos, Francisco Javier González De Molina, Ricardo Serrano García, Miguel Salavert, Javier Fernández Gómez, Yuliya Poliakova, Juan Pasquau, José Ramón Azanza, Germán Bou Arévalo, Pedro Llinares Mondéjar, Pablo Cardinal-Fernández, Alex Soriano	

---





**VABOREM®**  
meropenem/vaborbactam

# ¿SOSPECHA DE CRE-KPC? UNA NUEVA Y VALIOSA OPCIÓN PARA CRE!



GRUPO  
**MENARINI**

[www.menarini.es](http://www.menarini.es)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439–455.

Para un uso correcto ver Ficha Técnica:  
[www.menarini.es/fts/vaborem/](http://www.menarini.es/fts/vaborem/)

Jordi Reina

# Plitidepsina, un inhibidor del factor de elongación celular eEF1a y molnupiravir un análogo del ribonucleósido citidina, dos nuevos compuestos químicos con intensa actividad frente al SARS-CoV-2

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

**Article history**

Received: 8 March 2021; Revision Requested: 14 March 2021; Revision Received: 16 March 2020; Accepted: 21 March 2021; Published: 27 April 2021

**RESUMEN**

El conocimiento del ciclo replicativo del SARS-CoV-2 y sus interacciones con las proteínas celulares, ha abierto una nueva posibilidad terapéutica basada en el bloqueo de las esenciales para el virus. El factor de elongación proteico celular eEF1A podría ser una buena diana. Dentro de sus inhibidores naturales están las dideminas y sus compuestos químicos relacionados como la plitidepsina. En cultivo de células humanas este compuesto es capaz de inhibir al virus con una potencia 27,5 veces la del remdesivir. Debe administrarse por vía endovenosa. De los compuestos análogos a los ribonucleósidos, el molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) (hidroxi-citidina) determina una mutagenesis letal sobre el SARS-CoV-2. En animales, tras su administración oral disminuye unas 25.000 veces la carga viral pulmonar y unas 100.000 veces administrado como profilaxis. Evita la transmisión del virus y elimina su presencia en la orofaringe. Ambos compuestos químicos han iniciado los ensayos clínicos en humanos en Fase I/II.

**Palabras clave:** plitidepsina; molnupiravir (MK4482/EIDD-2801); SARS-CoV-2; antiviral

**Plitidepsin, an inhibitor of the cell elongation factor eEF1a, and molnupiravir an analogue of the ribonucleoside cytidine, two new chemical compounds with intense activity against SARS-CoV-2**

**ABSTRACT**

The knowledge of the replicative cycle of SARS-CoV-2 and its interactions with cellular proteins has opened a new therapeutic possibility based on blocking those essential for the virus.

The cellular protein elongation factor eEF1A could be a good target. Among its natural inhibitors are didemins and their related chemical compounds such as plitidepsin. In human cell culture, this compound is capable of inhibiting the virus with a potency 27,5 times that of remdesivir. It must be administered intravenously. Of the ribonucleoside analogues, molnupiravir (MK-4483/EIDD-2801) (hydroxy-cytidine) determines a lethal mutagenesis on SARS-CoV-2. In animals, after oral administration, the pulmonary viral load decreases 25,000 times and when administered as prophylaxis, approximately 100,000 times. It prevents the transmission of the virus and eliminates its presence in the oropharynx. Both chemicals have started Phase I / II human clinical trials.

**Keywords:** plitidepsin; molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801); SARS-CoV-2; antiviral

**PLITIDEPSINA**

Desde la aparición de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 se han buscado diferentes estrategias de tratamiento y prevención. Mientras que el desarrollo de vacunas se ha realizado de una forma rápida, la obtención de fármacos con actividad frente al virus ha sido más lenta. Por ello se han ido probando antivirales ya conocidos, como el remdesivir, que no han mostrado resultados concluyentes [1,2]. El conocimiento del ciclo replicativo viral y sus interacciones con las diferentes proteínas de la célula huésped humana, han abierto una nueva posibilidad terapéutica basada en el bloqueo de aquellas que son esenciales para el virus [3,4].

En los estudios previos realizados sobre las interacciones entre el SARS-CoV-2 y las proteínas celulares del huésped se ha detectado que como mínimo 332 de ellas podrían ser esenciales para el virus y por lo tanto posibles dianas terapéuticas [3-5]. De todas ellas parece que el factor de elongación proteico celular eEF1A podría ser una buena diana frente a este virus [6]. Este factor ya había sido descrito como un factor del huésped

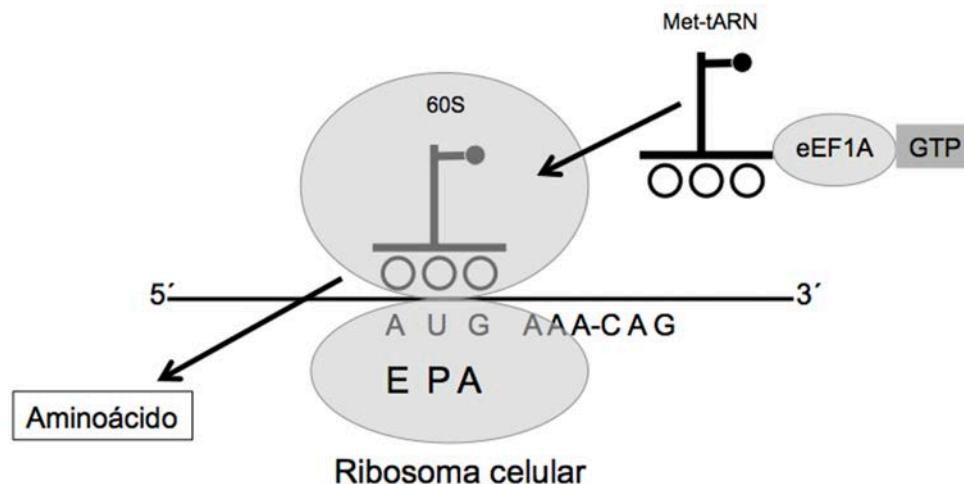
Correspondencia:

Jordi Reina

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

E-mail: jorge.reina@ssib.es





**Figura 1** Proceso de incorporación de un nuevo triplete (Met-tARN) al ribosoma celular para la elongación de la cadena proteica en la que participa el Factor de Elongación eEF1a (modificado de Brönstrup et al. [6]).

esencial para la replicación de diferentes virus patógenos humanos, incluidos la gripe [7] y el VRS [8].

A nivel celular el proceso de elongación y adición de nuevos aminoácidos a una proteica se realiza a través de la llegada al ribosoma de un Met-tARN (ARN de transporte) que se fija al codón AUG en la posición P del mismo, dejando libre la posición A para la entrada de un nuevo t-ARN. Un ciclo normal de elongación proteica precisa de cuatro pasos: unión del t-ARN al ribosoma, formación del aminoácido, unión a la cadena proteica en formación y la translocación del propio ribosoma. Para la adición de un nuevo tARN, primer paso, se precisa la participación del factor de elongación celular eEF1a (Figura 1). Este factor es esencial y los compuestos que lo bloquean o inhiben han demostrado una elevada capacidad para disminuir la síntesis de nuevas proteínas celulares [3,6].

Dentro de estos inhibidores naturales están las dideminas y sus compuestos químicos relacionados que han mostrado un importante efecto antitumoral, antiviral e inmunosupresor [6]. Un compuesto relacionado es la plitidepsina (Aplidin®, PLD) (dehidrodidemina B, Aplidin, PharmaMar, SA, España) que es un depsipéptido que posee un piruvato en vez de un lactato en la posición N-terminal (Figura 2). Este compuesto fue aislado originalmente de la especie marina mediterránea *Aplidium albicans* y presenta un fórmula molecular de  $C_{57}H_{87}N_7O_{15}$  [9-11].

A pesar del pequeño cambio estructural, la plitidepsina se ha mostrado en los estudios en humanos mucho más potente en su actividad inhibitoria de la eEF1a y menos tóxica que la propia didemina B, de ahí que se ha convertido en su sustituto clínico [6,9]. La plitidepsina se fija al eEF1a y además de bloquear la síntesis proteica induce un estrés oxidativo a la célula mediante la activación y fosforilación de los factores Rac1 GTPasa y JNK1 que determina la apoptosis y muerte celular [3,6]. A través de este mecanismo destruye las células neoplá-

sicas que presentan un incremento en la cinética replicativa, y por ello mayor síntesis proteica. Por ello, la plitidepsina podría utilizarse para bloquear la síntesis proteica del SARS-CoV-2 que se hace dominante cuando infecta una célula huésped. Es decir, este compuesto químico no actuaría directamente contra el virus, sino que no le permitiría completar el ciclo replicativo y la síntesis proteica que determina la formación de nuevos viriones [10-11].

White et al. [11] han estudiado la capacidad de la plitidepsina para bloquear la replicación del SARS-CoV-2 en la línea celular de primates Vero E6. En este estudio se comprueba como este compuesto es capaz de inhibir al virus a una concentración mínima de 1,76 nM ( $IC_{50}$ ), que representa unas nueve veces mas potencia que otros compuestos ya conocidos como la ternantina-4 y 87,5 veces mas que la zotatafina [3]. Cuando se ha ensayado en líneas celulares humanas, la plitidepsina presenta una  $IC_{50}$  de tan solo 0,88 nM, que representa unas 27,5 veces mas poder inhibitor que remdesivir (fármaco de referencia) [1,11]. También se ha observado en estas células la ausencia de dosis respuesta en los ensayos de citotoxicidad, lo cual parece sugerir que la plitidepsina sólo determina un efecto citostático, más que citotóxico sobre estas células no determinando su destrucción [5].

Al analizar el efecto de la plitidepsina sobre células pulmonares humanas se observa que presenta una  $IC_{50}$  de 3,14 nM, lo cual parece indicar una potente actividad antiviral en este tipo de células. A lo largo de las 8 horas de duración del ciclo celular, la administración a las 4 horas de 20 nM de la plitidepsina inhibe de forma intensa la expresión de la nucleoproteína (NP) del SARS-CoV-2. Esta observación parece indicar que el proceso inhibitor se produce a nivel citoplasmático, lo cual confirma el mecanismo antiviral sobre bloquea el eEF1a [11].

El remdesivir, un análogo de la adenosina, ha sido utilizado

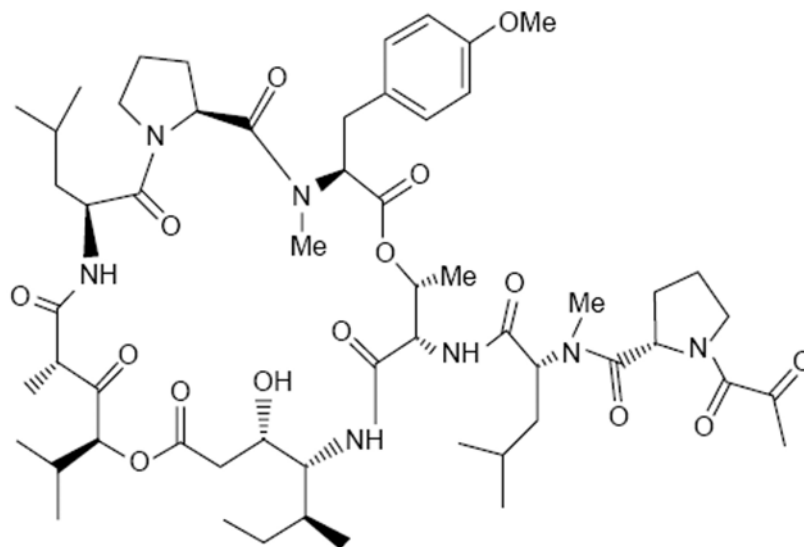


Figura 2 Estructura química de la plitidepsina (dehidrodidemnina B).

de forma generalizada para el tratamiento inicial frente a la infección por el SARS-CoV-2 [1,2]. A pesar de que la plitidepsina ha mostrado una mayor potencia inhibidora *in vitro* que el remdesivir, resulta interesante conocer el posible uso combinado de ambos compuestos. El estudio realizado por White et al. [11] demuestra *in vitro* que la plitidepsina presenta un efecto aditivo con el remdesivir, por lo tanto, la combinación de ambos podría ser una buena terapia frente a esta infección, especialmente en las primeras 48 horas de la infección.

Debido a que la plitidepsina actúa sobre un factor o proteína celular (eEF1A) es necesario analizar el posible efecto adverso sobre la célula humana huésped. Como ya se ha mencionado parece que sólo presenta sobre la célula pulmonar infectada un efecto citostático, de modo que el SARS-CoV-2 se muestra mucho más susceptible al bloqueo de la transcripción proteica que la célula huésped que lo alberga, de acuerdo con los estudios con células mutadas con ausencia del eEF1A [6,11].

Si bien, inicialmente se observó una disminución significativa de la NP viral, es más importante conocer el impacto de la plitidepsina sobre la cinética replicativa viral (ARN y producción proteica). Así se ha observado como este compuesto reduce significativamente el contenido y la carga del ARN viral a las 8 y 12 después de la infección, pero esta actividad disminuye a partir de las 24 horas del inicio de la misma, dato muy semejante al observado con remdesivir [11]. Además, es capaz de reducir la expresión de los ARNs subgenómicos del virus a las 4 horas de la infección celular, manteniendo esta actividad a lo largo de todo el ciclo replicativo. Esta inhibición de la actividad translacional de la plitidepsina confirma la mayor susceptibilidad de los virus de ARN negativos frente a los de genoma ARN positivos [7,8]. El impacto de la plitidepsina sobre

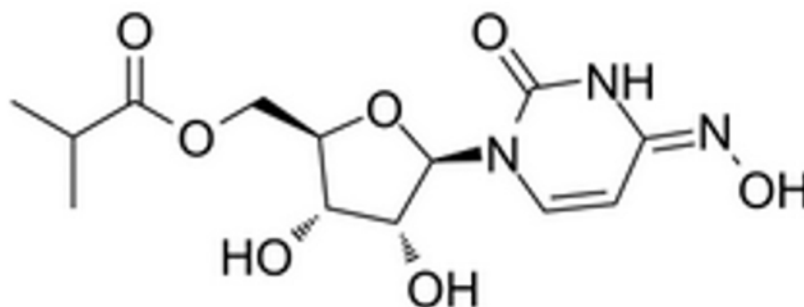
la transcripción de la proteína NP es muy superior a la obtenida con remdesivir [11].

La plitidepsina se desarrolló básicamente para el tratamiento de procesos tumorales de elevada replicación celular como el mieloma múltiple; en los ensayos clínicos se ha utilizado la dosis intravenosa de 7,5 mg repartidos en tres días [9,10]. Se ha calculado en modelos murinos la dosis óptima, llegando a la observación de que la administración de una dosis de 0,3 mg/Kg durante tres días consecutivos reducía en 2 logaritmos la carga del SARS-CoV-2 en el parénquima pulmonar; mientras que la dosis única de 1 mg/Kg la reducía en 1,5 logaritmos. Además de este efecto antiviral, los estudios histopatológicos demuestran una disminución significativa de los procesos inflamatorios a nivel pulmonar [11].

Todos estos estudios, en líneas celulares y ratones modificados genéticamente, parecen indicar que la plitidepsina es un potente inhibidor de la replicación y producción proteica frente al SARS-CoV-2, que además de asociar a una disminución del proceso inflamatorio pulmonar. Dado que la plitidepsina no interactúa directamente con el SARS-CoV-2 seguiría siendo eficaz frente a todas las posibles mutaciones que se están produciendo y que podrían afectar a otros antivirales o incluso a las vacunas actuales [12].

Desde el punto de su utilización en humanos es preciso todavía establecer la dosis y la posología más adecuada conocer sus posibles efectos adversos, a pesar de su utilización clínica en procesos oncológicos [9,10]. Existe en nuestro país un ensayo multicéntrico destinado a evaluar el perfil de seguridad, toxicidad y eficacia de plitidepsina en cada nivel de dosis administrada durante 3 días consecutivos en pacientes con COVID-19 que precisan de ingreso hospitalario. El objetivo principal es establecer la dosis recomendada de plitidepsina





**Figura 3** Estructura química de molnupiravir o análogo ribonucleósido B-D-N4-hidroxicitidina (NHC).

para utilizarla en un estudio posterior de eficacia de Fase II/III; al estar en la fase final de reclutamiento no hay datos preliminares [13]. Pero debe reseñarse que, según los datos previos, su eficacia es mayor si se administra las primeras 12-24 horas post-infección, que podría combinarse con remdesivir en casos graves y que presenta el inconveniente de tener que administrarse por vía endovenosa.

### MOLNUPIRAVIR (MK-4482 O EIDD-2801)

La necesidad de disponer de un fármaco antiviral con actividad demostrada frente al SARS-CoV-2 tanto para tratamiento como profilaxis, ha determinado la aplicación de diferentes estrategias. Una de las ya comprobadas es la utilización de análogos de los diferentes nucleósidos, como remdesivir (análogo de la adenosina) [1,2].

Los nucleósidos análogos actúan directamente sobre la replicación mediante diferentes mecanismos (a) incorporación de nucleósidos exógenos (posibles fármacos) que comportan la finalización del proceso replicativo. Este proceso puede ser inmediato (obligado) o se obtiene después de un limitado número de procesos replicativos (no obligado); (b) estos nucleósidos pueden incorporarse a lo largo de la cadena en replicación sustituyendo a los naturales e introduciendo mutaciones (alteración de los codones) que determinen errores en la replicación o transcripción. La acumulación de mutaciones y la pérdida de la viabilidad viral se definen genéticamente como "mutagénesis letal y error catastrófico". A través de estos procesos los nucleósidos exógenos alteran el comportamiento viral determinando una disminución del fitness y de la eficacia replicativa; (c) en algunas ocasiones, y debido a su semejanza química, los análogos producen depleción de las reservas de los nucleósidos naturales y dificultad replicativa crónica [14,15].

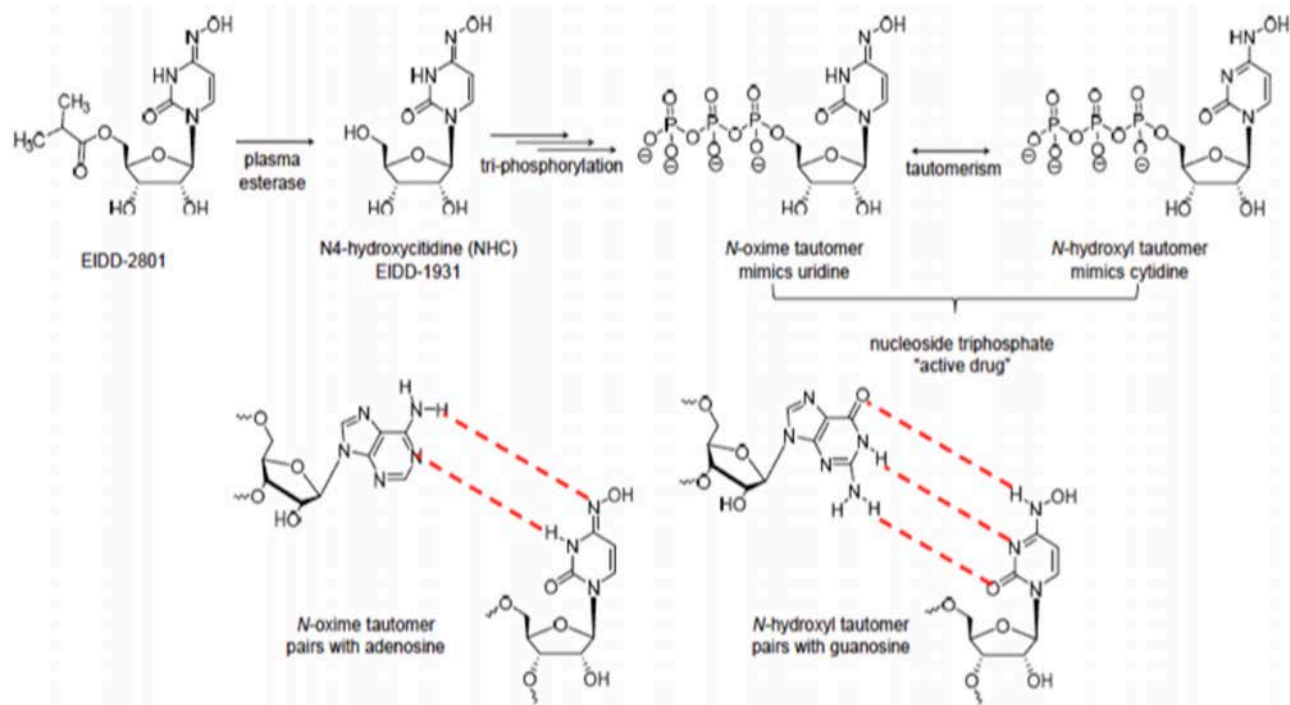
El desarrollo de estos análogos frente a los coronavirus se enfrenta con la actividad correctora natural de la proteína no estructural 14, una 3'-5'-exoribonucleasa o guanina-N7-metiltransferasa (nsp14-ExoN) que corrige los errores de copia del ARN y le confiere una fidelidad de hasta 20 veces mayor que la detectada en otros virus. La proteína nsp14-ExoN es la respon-

sable de que la mayoría de los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, se muestren resistentes a muchos análogos, incluyendo la ribavirina y el 5-fluoruracilo [16,17]. Por lo tanto, los nuevos análogos han de ser capaces de inhibir a los coronavirus en presencia de la actividad de la nsp14-ExoN [14-17].

El ribonucleósido análogo molnupiravir (MK-4482 o EIDD-280) es el isopropil-éster del compuesto B-D-N4-hidroxicitidina (fórmula  $C_{13}H_{19}H_3O_7$ ). Este profármaco posee una elevada biodisponibilidad oral y es fosforilado en el grupo N4-hidroxilo a nivel del tracto gastrointestinal. Posteriormente es hidrolizado para dar lugar al fármaco original (EIDD-1931) que se distribuye a los diferentes tejidos para ser tri-fosforilado por las células eucariotas (forma activa) [15,17,18]. El compuesto tri-fosforilado presenta un amplio espectro antiviral frente a los virus ARN, tales como la gripe, Ebola, virus de la encefalitis equina venezolana y Coronavirus (MERS, SARS-1 y SARS-CoV-2) [17,18]. Se ha mostrado eficaz incluso frente a las cepas del SARS-CoV-2 resistentes a remdesivir [17,19].

El molnupiravir se incorpora, a través de la ARN-polimerasa ARN-dirigida viral, al genoma determinando un acúmulo de mutaciones que determinan el denominado "error catastrófico" viral [14,18,19]. La forma activa de este fármaco se presenta en dos formas químicas; (a) la oxima que se asemeja a la uridina y se une a la adenosina; y (b) su forma tautómera que se asemeja a la citidina y se une a la guanosina, pudiendo integrarse en cualquier cadena genética [17]. Uno de los efectos adversos de los análogos ribonucleósidos es sobre la función mitocondrial. Sin embargo, se ha observado que el molnupiravir no produce ninguna toxicidad mitocondrial ni afecta a su funcionalidad [20].

Cox et al. [21] han realizado una serie de estudios en hurones para conocer la capacidad del molnupiravir para bloquear la replicación y transmisión del SARS-CoV-2. Los primeros datos demuestran la eficacia oral de este fármaco en la infección activa y su disminución a nivel del parénquima pulmonar. Además, comprueban los escasos efectos adversos que produce. Este fármaco alcanza en chimpancés y hurones, tras la administración de una dosis oral de 130 o 10 mg/Kg, unas concentraciones plasmáticas superiores a 0,5  $\mu$ M a las 12



**Figura 4** Estructura química de molnupiravir con sus dos formas químicas: la oxima semejante a uridina y su tautómera semejante a guanosina (tomado de Al-Horani et al.[17] (CC BY 4.0).

horas después del inicio del tratamiento. Se observa una drástica reducción de la carga viral en la orofaringe a las 24 horas tras el inicio del tratamiento y un descenso progresivo de su eficacia si se retrasa este inicio. Esta reducción determina un bloqueo en la transmisión del SARS-CoV-2 entre los hurones y el acortamiento del periodo infeccioso. Por ello su recomendación es la administración lo más precozmente posible (primeras 24-48 horas) para reducir las elevadas cargas virales de estos días y evitar el inicio de los procesos inflamatorios. Con ello se disminuiría el progreso de la infección, las complicaciones y la transmisión de las personas infectadas [21].

En el estudio animal de Wahl et al. [20] se observa como el molnupiravir posee un intenso efecto sobre la replicación del SARS-CoV-2 que se detecta a las 48 horas de su administración oral. De este modo reduce la carga viral en parénquima pulmonar unas 25.000 veces (4,4 log) cuando el tratamiento se inicia a las 24 horas post-infección. Si se inicia a las 48 horas, la reducción de la carga viral es de un 96% (1.5 log). En su aspecto preventivo, el tratamiento pre-exposición reduce significativamente (unas 100.000 veces) la carga en el tejido pulmonar humano y su efecto es mayor si el inicio es muy precoz.

Este fármaco se está estudiando en ensayos clínicos multicéntricos en Fase I/II, en los que se ha observado que consigue niveles en sangre humana seguros y que exceden las concentraciones del antiviral necesarias para inhibir la replicación viral en los cultivos de células epiteliales respiratorias humanas ( $EC_{50}$  de 0,5-1  $\mu$ M). En estos ensayos se están utilizando do-

sis de 1.600 mg/dos veces al día, que sería la equivalente a la utilizada en ratones y hurones [20]. Estamos a la espera del resultado de estos ensayos clínicos, pero los datos obtenidos en ratones parecen aportar un optimismo terapéutico.

## FINANCIACIÓN

El autor declara no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liang C, Tian L, Liu Y, Hui N, Qiao G, Li H et al. A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: a mini-review of remdesivir. *Eur J Med Chem* 2020; 201:112527. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112527.
2. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimoter* 2020; 33:176-9. doi:10.37201/req/028.2020.
3. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ et al. A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.22.002386.



4. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, Rezelj V, Ulferts S, Braberg H et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science* 2020; 370. doi:10.1126/science.abe9403.
5. Bojkova D, Klann K, Koch B, Widera M, Krause D, Ciesek S et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 2020; 583:469-72. doi:10.1038/s41586-020-2332-7.
6. Brönstrup M, Sasse F. Natural products targeting the elongation phase of eukaryotic protein biosynthesis. *Nat Prod Rep* 2020. doi:10.1039/d0np00011f.
7. Sammaibashi S, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Strain-specific contribution of eukaryotic elongation factor 1 gamma to the translation of influenza A virus proteins. *Front Microbiol* 2018; 9:1446. doi:10.3389/fmicb.2018.01446.
8. Wei T, Li D, Marcial D, Khan M, Lin MH, Snape N et al. The eukaryotic elongation factor 1A is critical for genome replication of the paramyxovirus respiratory syncytial virus. *PLoS One* 2014; 9:e114447. doi:10.1371/journal.pone.0114447.
9. Barreca M, Spano V, Montalbano A, Cueto M, Diaz Marrero AR, Deniz I et al. Marine anticancer agents: an overview with a particular focus on their chemical classes. *Mar Drugs* 2020; 18:619. doi:10.3390/md18120619.
10. Alonso-Alvarez S, Pardo E, Sanchez-Nieto D, Navarro M, Cabañero MD, Mateos MV et al. Plitidepsin: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11:253-64. doi:10.2147/DDDT.S94165.
11. White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehr T, Miorin L, Moreno E et al. Plitidepsin has a potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science* 2021. doi:10.1126/science.abf4058.
12. Reuschl AK, Thorne LG, Zuliani-Alvarez L, Bouhaddou M, Obernier K, Soucheray M et al. Host-directed therapies against early-lineage SARS-CoV-2 retain efficacy against B.1.1.7 variant. *bioRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.01.24.427991.
13. Estudio prueba de concepto multicéntrico, aleatorizado, paralelo, abierto, para evaluar el perfil de seguridad de tres dosis de plitidepsina en pacientes con COVID-19 que precisen ingreso hospitalario (APLICOV-PC). Registrado en: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>. Identificador 2020-001993-31.
14. Puijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Curr Opin Virol* 2019; 35:57-62. doi:10.1016/j.coviro.2019.04.002.
15. Vasudevam N, Ahlqvist GP, McGeough CP, Paymode DJ, Cardoso FS, Lucas T et al. A concise route to MK-4482 (EIDD-2801) from cytidine. *Chem Commun* 2020; 56:13363-4. doi:10.1039/d0cc05944g.
16. Shilatifard A. COVID-19: rescue by transcriptional inhibition. *Sci Adv* 2020; 6:eabc6891. doi:10.1126/sciadv.abc6891.
17. Al-Horani RA, Kar S. Potential anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: a comprehensive review. *Viruses* 2020; 12:1092. doi:10.3390/v12101092.
18. Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Mol Cell* 2020. doi:10.1016/j.molcel.2020.07.027.
19. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Puijssers AJ, Agostini ML et al. A orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* 2020. doi:10.1126/scitranslmed.abb5883.
20. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* 2021. doi:10.1038/s41586-021-03312-w.
21. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482 (EIDD-2801) blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature Microbiol* 2021. doi:10.1038/s41564-020-00835-2.

Julián Ruiz-Galiana<sup>1</sup>  
Rafael Cantón<sup>2</sup>  
Pilar De Lucas Ramos<sup>3</sup>  
Alejandra García-Botella<sup>4</sup>  
Alberto García-Lledó<sup>5</sup>  
Javier Gómez-Pavón<sup>6</sup>  
Juan González del Castillo<sup>7</sup>  
Teresa Hernández-Sampelayo<sup>8</sup>  
Mari Cruz Martín-Delgado<sup>9</sup>  
Francisco Javier Martín Sánchez<sup>10</sup>  
Manuel Martínez-Sellés<sup>11</sup>  
José María Molero García<sup>12</sup>  
Santiago Moreno Guillén<sup>13</sup>  
Fernando Rodríguez-Artalejo<sup>14</sup>  
Emilio Bouza<sup>15</sup>

## Vacunación anti-COVID-19: La realidad tras los ensayos clínicos

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Madrid.

<sup>3</sup>Emérita. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>5</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

<sup>6</sup>Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>8</sup>Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

<sup>9</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid.

<sup>10</sup>Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>11</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid

<sup>12</sup>Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.

<sup>13</sup>Servicio de E. Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

<sup>14</sup>Departamento de Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid.

<sup>15</sup>Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

### Article history

Received: 8 April 2021; Accepted: 20 April 2021; Published: 28 April 2021

## RESUMEN

Tras el comienzo de la vacunación frente a SARS-CoV-2, se está acumulando ya suficiente experiencia clínica, en el mundo real y fuera de los ensayos clínicos, para resolver algunas de las cuestiones que siguen pendientes sobre este problema. El Comité Científico sobre COVID-19 del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido y revisado algunos de estos temas con una aproximación multidisciplinar. El documento que sigue es un intento de responder a algunas de dichas cuestiones con la información disponible hasta el momento. Este documento se ha estructurado en preguntas sobre distintos aspectos de las indicaciones, eficacia y tolerancia de la vacunación anti-COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, vacunas, vacunación, tolerancia, efectos adversos, indicaciones

## COVID-19 vaccination: the reality after clinical trials

### ABSTRACT

After the start of vaccination against SARS-CoV-2, enough clinical experience is already accumulating, in the real world and outside clinical trials, to resolve some of the questions that are still pending about this problem. The Scientific Committee on COVID-19 of the Madrid College of Physicians has discussed and reviewed some of these issues with a multidisciplinary approach. The following document is an attempt to answer some of these questions with the information available so far. This document is structured in questions on different aspects of the indications, efficacy and tolerance of anti-COVID-19 vaccination.

**Keywords:** COVID, vaccines, vaccination, tolerance, adverse events, indications

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID ha puesto de manifiesto la obsolescencia de los procedimientos más clásicos de transmisión de la información científica. La aparición de originales en revistas médicas de primer nivel suele acompañarse en estos días de la sensación del "deja vue", de lo ya visto o conocido, debido a la existencia de procedimientos de anticipación de la información más dinámicos que los clásicos.

Buen ejemplo de lo que decimos es la información sobre las vacunas y los resultados de las campañas de vacunación,

Correspondencia:  
Emilio Bouza  
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid  
E-mail: [emilio.bouza@gmail.com](mailto:emilio.bouza@gmail.com)

Todos los autores pertenecen al Comité Científico sobre COVID-19 del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM)

donde la información en tiempo real y con experiencias de millones de individuos, requiere de una puesta al día continua y casi instantánea.

Los primeros datos, coleccionados fuera de ensayos clínicos, tras la vacunación casi simultánea de millones de seres humanos, complementan la información de los estudios "pivotaes".

El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido y revisado algunos de estos temas con una aproximación multidisciplinar.

Este documento, estructurado en preguntas, trata de ofrecer la información más recientemente disponible sobre cuestiones como las indicaciones de vacunación, eficacia, duración de la protección, efectos adversos y otras.

### **¿CUANTO TIEMPO TRAS PADECER COVID ES RECOMENDABLE ESPERAR PARA VACUNARSE?**

Las reinfecciones por SARS-CoV-2 son posibles, aunque raras, dentro de los 6 meses posteriores a la primoinfección [1, 2]. En un estudio observacional retrospectivo, realizado en la población de Austria, se selecciona a las personas que padecieron COVID-19 en la primera oleada y lo sobrevivieron (febrero a abril de 2020) y se compara el riesgo de padecer COVID-19 durante el periodo que va desde el 1 de septiembre al 30 de noviembre de 2020. Se registraron 40 reinfecciones en 14.840 supervivientes del COVID-19 de la primera oleada (0,27%) y 253.581 infecciones en 8.885.640 individuos del resto de la población general (2,85%) [3]. Esto es concordante con el hecho de que la mayoría de pacientes que han pasado la infección mantienen al menos 6 meses la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG y neutralizantes. En el trabajo de Dan et al. un 90% de sujetos que han padecido COVID-19 mantienen al menos 3 compartimentos de la memoria inmunológica activos (de los 5 analizados) a los 5 meses de la primoinfección [4].

Frente a esto, los datos con otros Coronavirus muestran que la inmunidad puede ser evanescente y el refuerzo mediante una vacuna puede dar lugar a una inmunidad más eficaz [5].

Las agencias internacionales recomiendan que se vacunen las personas con COVID previo que no tengan contraindicaciones mayores. La duda es el momento y la dosificación de la vacuna a recibir. Se recomienda distanciar la vacuna 3 a 6 meses del final de la primoinfección. En España, en los mayores de 55 años que han padecido COVID-19 se sigue recomendando la vacunación y no se considera imprescindible el distanciamiento de meses desde la primoinfección [6].

Recientemente, se han publicado datos donde los efectos sistémicos postvacunación se presentan en un 33% en los que han pasado la infección, frente a un 19% en los que no la han pasado [7].

### **¿EN PACIENTES CON COVID-19 PREVIO HACE FALTA VACUNACIÓN PLENA O SOLO UNA DOSIS?**

Los ensayos clínicos con las vacunas que precisan la ad-

ministración de dos dosis se llevaron a cabo administrando la vacunación completa a todos los participantes, sin excepción. El número reducido de pacientes que habían padecido previamente COVID-19 también recibieron dos dosis. De estos ensayos clínicos se concluyó que la vacunación completa era eficaz y segura también en el subgrupo de pacientes con evidencia de haber padecido COVID-19.

La duda se ha planteado ante la escasez de vacunas y, por tanto, la conveniencia de ahorrar dosis en el importante número de personas que han padecido COVID-19. El fundamento es que una persona puede estar de hecho ya protegida por los anticuerpos que ha elaborado tras la infección natural, sin necesidad de recibir ninguna dosis de vacuna, o que una dosis pudiera servir de recuerdo y potenciar la respuesta natural. En cualquiera de los dos casos, la segunda dosis no sería necesaria.

Las investigaciones llevadas a cabo muestran que las personas con infección previa por SARS-CoV-2 tienen en su mayoría anticuerpos y que los niveles se multiplican hasta 20 veces tras recibir una dosis de la vacuna [8, 9]. Esto indicaría que con esos niveles no se precisa una segunda dosis [10]. Esta evidencia se ha utilizado como base para abogar por una sola dosis en estas circunstancias [11].

Es preciso señalar, sin embargo, que se desconoce cuál es el nivel necesario de anticuerpos para proteger de la infección y tampoco se sabe cuál es la duración de los anticuerpos generados tras una sola dosis de la vacuna en personas previamente infectadas. La evidencia de protección en los niveles que conocemos se ha conseguido en personas con vacunación completa y que han recibido las dos dosis. Datos recientes procedentes de Reino Unido indican que, tras la primera dosis, se reduce la incidencia de la enfermedad en un 90% [12].

No se puede descartar que en el futuro se confirmen estos datos de la protección conferida por una sola dosis, pero con la información disponible este comité no considera que se pueda establecer una recomendación firme de limitar a una sola dosis la vacunación de personas con COVID-19 previa, independientemente de la edad u otros factores. Hasta que se disponga de datos de eficacia con esa estrategia, para disponer de mayor número de dosis para vacunar a la población de mayor riesgo, parece más seguro retrasar la vacunación de las personas con antecedentes de COVID-19 durante 6 meses y luego realizar la vacunación completa. Además, en un programa de vacunación masiva, puede ser logísticamente más complejo recibir una sola dosis.

### **¿PUEDE VACUNARSE A PACIENTES DURANTE UNA ENFERMEDAD AGUDA?**

En procesos respiratorios agudos distintos al COVID-19, esto depende de la gravedad. La presencia de infección respiratoria leve, sin fiebre o con escasa sintomatología, no supone ninguna contraindicación y, por tanto, no debe ser motivo para retrasar la vacunación. Por otra parte, con carácter general, la presencia de una enfermedad aguda moderada o grave su-



pone una contraindicación temporal para la administración de la vacuna por una doble razón: podría existir confusión entre los síntomas de la enfermedad en curso y los sobreañadidos como consecuencia de la vacuna. Por otra parte, una reacción importante a la vacuna puede agravar la sintomatología de la enfermedad en curso, cualquiera que ésta sea.

En todas las enfermedades crónicas graves se recomienda la vacunación en situación de estabilidad. Una situación especial a considerar sería la de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes o enfermedad intestinal crónica. Incluso en situación de tratamiento inmunosupresor y con terapias biológicas, la vacunación se encuentra específicamente recomendada, pero en situación de estabilidad. Incluso asumiendo una menor efectividad de la vacuna en pacientes inmunodeprimidos, los tratamientos no deben ser interrumpidos [13-15].

En el caso de las personas con enfermedad por SARS CoV2 en curso, no podemos aportar referencias bibliográficas sobre el posible impacto negativo de la vacunación en ese momento. En principio no parece indicada la vacunación simultánea y debería postponerse la misma de acuerdo con las pautas previamente comentadas.

## ¿CONTRAINDICA LA VACUNACIÓN UNA HISTORIA DE ALERGIA O ANAFILAXIA PREVIA?

La recomendación actual, es que no se debe excluir de la vacunación antiSARS-CoV-2, de manera generalizada, a las personas alérgicas o que tengan historia previa de reacciones anafilácticas. La mayoría de las personas alérgicas a medicamentos y/o alimentos podrán recibir la vacuna. Excluirlos supondría, además, un impacto grande en conseguir el objetivo final de inmunizar a un porcentaje suficiente de la población para el control de la pandemia [16].

El porcentaje de reacciones alérgicas graves, por ejemplo, con 1.893.360 de dosis administradas de la vacuna de Pfizer, fue de 11,1 casos por millón de dosis y el 71% ocurrió dentro de los 15 minutos siguientes a la vacunación [17].

Tanto la vacuna de Pfizer como la de Moderna, tienen entre sus componentes polietilenglicol (PEG) y no contienen trazas ni de huevo, ni de antibióticos. Si la persona ha presentado una reacción alérgica grave previa al PEG, entonces está contraindicada la administración de estas vacunas [18]. La vacuna de Astra-Zeneca, lleva como excipiente polisorbato 80, también conocido como Tween 80, que tiene reacción cruzada con el PEG y puede causar también reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE [18, 19].

Para la población general, se recomienda observación de 15 minutos tras la administración de la vacuna y disponer de medicación y medios para el tratamiento de un episodio alérgico [19].

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) recomienda, para los pacientes alérgicos a alimentos, insectos, látex, o pólenes, sin episodios previos de anafilaxia, una vigilancia postvacunal de 30 minutos. Será de 45

minutos para pacientes con historia de anafilaxia previa, reacción grave a cualquier vacuna distinta a las de ARNm o historia de mastocitosis. Deberá disponerse de los recursos necesarios para actuación inmediata en caso de anafilaxia.

Estaría contraindicada la vacunación en pacientes que han presentado historia de reacción alérgica grave a alguno de los componentes de la vacuna o la primera dosis de la misma. En ambos supuestos, tanto si la reacción tras la primera dosis de la vacuna ha sido moderada como si ha sido grave, no se administrará la segunda dosis y se deberá remitir al paciente a un servicio de alergología para su estudio [20].

## ¿CÓMO SON LOS EPISODIOS DE COVID-19 QUE SE PRODUCEN ENTRE LA PRIMERA Y LA SEGUNDA DOSIS VACUNAL?

Las vacunas ARNm tienen una eficacia protectora cuando han transcurrido aproximadamente 14 días tras la segunda dosis de más del 90% [21, 22]. Sin embargo, no se conoce bien todavía ni la incidencia ni las características de los episodios de COVID-19 que ocurren en personas que han recibido la primera dosis vacunal y antes de recibir la segunda.

En un hospital de Madrid donde se administraron entre el 9 de enero y el 19 de febrero de 2021, 9.196 primeras dosis de vacuna a un número similar de trabajadores sanitarios, se documentaron 107 episodios que podríamos denominar como "inter-vacunales" (1,16%). De ellos 43 ocurrieron durante los primeros 5 días tras la primera dosis y se considera por tanto que la infección se encontraba en incubación en el momento de la primera dosis vacunal. Los 64 episodios posteriores al 5º día tuvieron un comportamiento relativamente benigno, con un solo caso de neumonía, ningún ingreso hospitalario y ningún fallecimiento (Bouza E, comunicación personal).

Datos muy recientes, procedentes de Israel, muestran que de 4.081 trabajadores sanitarios vacunados en la primera semana de la campaña, 22 (0,54%) tuvieron posteriormente COVID-19 probado. La gran mayoría eran casos muy precoces tras la primera dosis vacunal [23].

Los episodios de COVID-19 ocurridos entre la primera y la segunda dosis vacunal parecen seguir un patrón de comportamiento clínico menos agresivo que la forma convencional. Pueden producirse en pacientes con una clara y eficiente respuesta de anticuerpos [22].

## ¿QUÉ SABEMOS DE LA APARICIÓN DE ADENOPATÍAS AXILARES Y SUPRACLAVICULARES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS ARNm?

La aparición de adenopatías locales en los sujetos a los que se les ha administrado vacunas ARNm SARS-CoV2 fue ya documentada en los ensayos clínicos, con una frecuencia en torno al 15% en los de la vacuna de Moderna y menor en los de la vacuna de Pfizer, tal como se resume en los documentos del CDC [21, 24, 25]. Probablemente la menor incidencia comunicada en estos ensayos con la vacuna de Pfizer se debía a la diferente for-

ma de recoger este efecto adverso. Su aparición está relacionada con el mecanismo inmunógeno de la vacuna [26], que determina la activación de linfocitos Th con crecimiento y proliferación de los folículos germinales, tal y como también se ha observado en ensayos llevados a cabo en animales, con suero de convalecientes [27]. Aunque, por tanto, su aparición sería esperable, es evidente que su incidencia es superior a la observada con otras vacunas. La presencia de estas adenopatías axilares, detectables por exploración física o técnicas de imagen, está suponiendo un problema sobre todo cuando se pone de manifiesto en mujeres durante los programas de cribado de cáncer de mama y, más aún, en aquellas en seguimiento por esta enfermedad. En un estudio retrospectivo de publicación muy reciente, llevado a cabo en 23 mujeres que fueron sometidas a técnicas de imagen de mama, el 13% de las mujeres vacunadas presentaban adenopatías axilares clínicamente visibles, pero hasta en un 43% se observaban con técnicas de imagen, ya fuera mamografía, y sobre todo, resonancia magnética [28]. Esto hace necesario disponer de pautas a seguir en mujeres vacunadas cuando se detecta la presencia de adenopatías. La sociedad americana de imagen de mama ha establecido que en el caso de los programas de cribado, una adenopatía ipsilateral aparecida inmediatamente después de la vacuna y cuya duración no exceda las 6 semanas no requiere más estudio. Si la adenopatía persiste por más de dos semanas, y en todos los casos de mujeres en seguimiento por cáncer de mama, se debe continuar estudio con ecografía. En todo caso, se recomienda que la vacunación no sea demorada en mujeres en seguimiento por cáncer de mama ni tampoco constituya un obstáculo para los programas de cribado. Las mujeres con antecedentes recientes de cáncer de mama deben ser vacunadas en el brazo contralateral para reducir situaciones de confusión [29, 30].

### ¿CÓMO SE DIFERENCIA LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS FRENTE A LA VACUNA DE LA PRODUCIDA POR LA INMUNIDAD NATURAL? ¿SON LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS BUENOS MARCADORES DE LA PROTECCIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD?

La infección natural por SARS-CoV-2 genera una respuesta de anticuerpos frente a las diferentes proteínas del virus entre las que se incluyen la nucleocápside (N) y la espícula (S). Las vacunas actuales aprobadas y disponibles hasta la fecha en España

se basan en la producción de anticuerpos frente a la subunidad S1 de la espícula. Por ello, en una persona que no ha estado en contacto previo con el virus, los únicos anticuerpos que podremos detectar, una vez que ésta ha sido vacunada, serían los que se generan frente a la proteína S1. En los vacunados con infección previa, se detectan también anticuerpos antiproteína N, situación que también se produciría en los individuos no vacunados con infección previa por SARS-CoV-2 (Tabla 1).

Es importante señalar que no todas las pruebas serológicas disponibles en el mercado detectan IgG frente a las mismas proteínas, incluso, en algunas de ellas, los anticuerpos medidos son simultáneamente frente a la proteína N y la proteína S, por lo que es importante conocer el tipo de ensayo utilizado para interpretar adecuadamente los resultados.

Dada la eficacia de las vacunas que se han aprobado, en el momento actual no se recomienda comprobar la respuesta inmunitaria mediante la medición de anticuerpos. En aquellos casos en los que se han medido las tasas de anticuerpos, la respuesta varía de unos individuos a otros, no pudiendo correlacionarse los títulos individuales con el grado de protección frente a la enfermedad. Como dificultad añadida, no existen, por el momento, unidades internacionales de referencia por lo que la expresión de los títulos de anticuerpos puede también variar dependiendo de la casa comercial que se emplee. No obstante, al menos con las vacunas ARNm, los niveles de anticuerpos serían muy similares con independencia de haber pasado o no previamente la COVID-19. En un estudio reciente (aún pendiente de evaluar por pares) se midieron los anticuerpos frente a la proteína S en individuos vacunados, dividiendo la población analizada en dos grupos, los que habían pasado la COVID-19 y los que no la habían pasado. En la población que no había pasado la COVID-19 se comprobó como aumentaban los anticuerpos con la segunda dosis siendo los niveles similares a los que habían pasado la COVID-19 y solo habían recibido una dosis de vacuna. Al final de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos en ambos grupos fueron muy similares [31].

### ¿CUÁLES SON LOS DATOS DE PROTECCIÓN DE VACUNAS DISTINTAS A LAS DE ARNm?

En España están autorizadas, de momento, dos vacunas basadas en vectores de adenovirus: la vacuna AZD1222 (AstraZeneca) y la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen y Johnson and Johnson.

Tabla 1	Comparación del patrón de respuesta de anticuerpos tras la infección natural y tras la vacunación		
	IgG	IgG	IgG
	anti-espícula S1	anti-nucleocápside N	anti-espícula S + anti-nucleocápside N
Infección natural	+	+	+
Infección natural + vacunado	+	+	+
Vacunado	+	-	+

La vacuna de Astra-Zeneca (AZD1222) está basada en un vector vírico recombinante no replicante (adenovirus) que expresa la proteína S de SARS-CoV-2. Su eficacia, medida en una población de 11.636 adultos enrolados en 4 estudios, con edades comprendidas mayoritariamente entre 18 y 55 años, y con una menor proporción (12%) de enfermos mayores de esa edad, mostró una eficacia global del 70% a los 14 días de la segunda dosis [32]. En el subgrupo de pacientes que recibieron una primera inyección con la mitad de dosis y una segunda con dosis completa, la protección fue mayor del 90% [21, 33].

Tras los ensayos clínicos, van apareciendo datos de la eficacia de esta vacuna en la práctica diaria. Uno de esos trabajos (todavía en pree-impresión) compara el impacto de las vacunas de Pfizer-BioNTech y OxfordAstraZeneca en evitar ingresos hospitalarios en base a los registros de 5,4 millones de habitantes de Escocia. La primera dosis de la vacuna de Pfizer redujo el ingreso hospitalario en la población vacunada en un 85% y la de Oxford-AstraZeneca en un 94% a los 28-34 días post-vacunación. El análisis mantiene los resultados cuando se hace referencia a la población de más de 80 años [34].

La vacuna de Janssen (Johnson and Johnson), Ad26.COV2.S, se basa en un vector de adenovirus del serotipo 26 (Ad26) recombinante e incompetente para la replicación que codifica una proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de longitud completa y estabilizada.

Inicialmente, en un ensayo multicéntrico, de fase 1-2a, se incluyeron adultos sanos de entre 18 y 55 años (cohorte 1) y posteriormente a mayores de 65 años (cohorte 3) para que recibieran la vacuna Ad26.COV2.S o un placebo, estudiando respuesta inmunológica y tolerancia. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea, mialgia, dolor en el lugar de la inyección y fiebre.

Se detectaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus salvaje en el 90% de los casos en el día 29 después de la primera dosis de la vacuna. Además, se detectaron respuestas de células T CD4+ en más del 60% de los participantes [35]. Esta vacuna es la primera en la que una sola dosis es suficiente [36].

La vacuna de Janssen ha sido recientemente autorizada por la FDA y la EMA en base a los datos del estudio en fase 3 (ENSEMBLE) que ha demostrado que la vacuna es eficaz en un 85% en la prevención de la enfermedad grave y en la reducción de la hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19, a partir de los 28 días posteriores a la vacunación. El estudio ENSEMBLE enroló 43.783 participantes, con un 34% de mayores de 60 años. Esta vacuna se mantiene estable durante dos años a -20°C, y un máximo de tres meses en refrigeración rutinaria a temperaturas de 2 a 8°C.

En este estado de cosas, se producen en la segunda semana de abril de 2021 informaciones que vamos a tratar de resumir y que suponen un grave contratiempo en el programa de vacunación a nivel mundial y particularmente Europeo y Español, tanto para la vacuna de Astra Zeneca como para la de Janssen.

Schultz et al., desde Noruega, comunican al New England Journal of Medicine que en un total de 132.686 profesionales sanitarios, de menos de 65 años, que habían recibido la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) se produjeron cuadros de trombosis con trombocitopenia en 5 personas. Los cuadros ocurrieron dentro de los primeros 10 días tras la administración de la primera dosis [37]. Los afectados, predominantemente mujeres, tenían entre 32 y 54 años y presentaron un cuadro de trombosis en lugares poco habituales tales como los senos venosos cerebrales o el territorio esplácnico. Cuatro sufrieron hemorragias cerebrales graves. Todas las pacientes tenían altos niveles de anticuerpos contra los complejos polianiónicos del factor 4 plaquetario, sin haber tenido una exposición previa a la heparina. Fallecieron 3 de las 5 pacientes y los autores proponen el nombre de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT) para esta enfermedad.

En la misma revista, ve la luz otro artículo, procedente de Alemania y Austria que relata cuadros VITT en vacunados con la vacuna ChAdOx1 nCov-19 de AstraZeneca. Describen los casos de 9 mujeres y 2 hombres, de edades comprendidas entre 22 y 49 años, que comenzaron entre 5 y 16 días tras la primera dosis vacunal con uno o más accidentes trombóticos, con la excepción de un enfermo que se presentó con una hemorragia intracraneal. De los pacientes con trombosis, 9 eran en los senos venosos cerebrales, 3 en territorio esplácnico, 3 tuvieron embolización pulmonar y 4 otras formas de trombosis. Fallecieron 6 de los 11 pacientes.

Los autores ofrecen una hipótesis patogénica del cuadro y sugieren la posibilidad de hacer despistaje de pacientes en riesgo entre aquellos con niveles altos de anticuerpos anti factor plaquetario 4 (PF-4) [38].

El día 13 de abril de 2021, las agencias sanitarias estadounidenses, tras la advertencia de la compañía Johnson & Johnson, pararon con carácter inmediato la administración de la vacuna anti-COVID-19. La razón fue el conocimiento de que 6 receptoras de esa vacuna habían desarrollado un episodio de trombosis con trombocitopenia, entre los días 8 y 13 tras la administración de la vacuna que parece idéntico al VITT. El total de vacunados era de 6,8 millones de personas y el riesgo por tanto de padecer esta complicación fue muy pequeño. El cuadro se presentó, de nuevo, en mujeres de entre 18 y 48 años de edad.

Al igual que las vacunas mencionadas, la vacuna del Instituto Gamaleya de Rusia, usa también una plataforma viral.

La FDA y el CDC recomiendan a los ya vacunados con las vacunas mencionadas buscar atención médica si tienen cefalea grave, dolor abdominal, dolor en las piernas o disnea, dentro de las tres semanas siguientes a la vacunación [39].

Considerando lo anterior y pendientes de más información, este Comité sigue pensando que la situación de la pandemia exige completar la vacunación de la población lo antes posible y por tanto, es difícil renunciar a la administración de vacunas que son necesarias pese a estos riesgos y siempre de forma voluntaria. Creemos que dadas la rareza del cuadro



descrito, es posible, por ejemplo, evitar el uso de vacunas con vector de adenovirus a mujeres en la edad media de la vida. Las personas que ya han recibido la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca, según los datos actuales, podrían perfectamente recibir su segunda dosis sin riesgo de sufrir esta complicación y deberían completar el programa vacunal. Los datos del Reino Unido, donde el uso de esta vacuna ha sido masivo, deben proporcionar más luz sobre esta complicación de manera inmediata. En el uso de otros fármacos como la heparina, se asumen estos riesgos mínimos a pesar de existir otras alternativas para la anticoagulación y es posible pensar en pruebas de laboratorio que permitan la anticipación de ese riesgo en grupos especiales de personas. Es indudable que estas consideraciones serán innecesarias si se dispone de cantidades suficientes de vacunas como las ARNm para toda la población pero, en el momento presente, una espera de la disponibilidad universal de esas vacunas en situación de indefensión frente al COVID-19 no estaría justificada ya que los riesgos de adquirir la enfermedad y fallecer de ella serían netamente superiores, además del riesgo de aparición de nuevas variantes que pueden modificar de nuevo el panorama asistencial.

## ¿QUÉ TIPO DE PROTECCIÓN Y CUÁL ES LA DURACIÓN ESPERADA DE LA MISMA QUE OFRECE LA VACUNA?

El seguimiento de las personas incluidas en los ensayos clínicos ha sido muy corto (mediana aproximada de 60 días, rango hasta 90 días, después de la administración de la segunda dosis) [21, 40]. En este momento, no se dispone de otros datos que permitan determinar la duración de la protección de las vacunas disponibles.

Fuera de la evidencia podemos especular que si la protección de la vacuna es semejante a la de la enfermedad natural, la protección debería ser mas larga de lo que inicialmente se suponía. En este momento, el número de episodios de reinfección por COVID en los pacientes que sufrieron la primoinfección en la primera ola en Austria, como ya comentamos, fue de 40 casos entre 14.840 supervivientes de COVID (0,27%) frente a 253.581 infectados entre los 8.885.640 de austriacos del resto de la población (2,85%). Es evidente que en este terreno son necesarios no sólo más estudios sino la evidencia que proporcione el paso del tiempo.

Respecto al tipo de protección, aunque desde una perspectiva individual la prevención de la enfermedad COVID-19 sea el beneficio clínico más importante de las vacunas, para el control de la pandemia es fundamental que las vacunas confieran beneficios de salud pública sobre el potencial de transmisión de la infección [41, 42]. Los ensayos clínicos de las vacunas frente al COVID-19 comercializadas y en desarrollo, tienen como criterio principal de eficacia, la protección frente a las formas sintomáticas de COVID-19 [41, 43]. Además, como criterios secundarios evalúan otros resultados relacionados con el pronóstico clínico, como la eficacia para prevenir las hospitalizaciones y la enfermedad grave y/o letal [41, 43]. La capacidad de las vacunas para disminuir la dise-

minación viral y el potencial de transmisión no se ha estudiado en estos ensayos [43] pero existen estudios en marcha para determinar este aspecto. Hasta disponer de los resultados de estos estudios, algunos datos preliminares sugieren que es probable que algunas vacunas actualmente disponibles, además de proporcionar protección individual, también pueden reducir la diseminación viral y tener un efecto de bloqueo de la transmisión [44, 45].

La carga viral puede ser un buen indicador subsidiario de la infectividad [46]. Las cargas virales bajas se relacionan con una menor infectividad y con la reducción de la diseminación viral, lo que contribuiría al impacto favorable de la vacuna en la propagación del virus [47]. En 2 publicaciones "pre-print", con datos de estudios observacionales en vida real, realizados en la población de Israel que fue vacunada con BNT162b2, se ha confirmado una reducción significativa de la carga viral en los que contraen COVID-19 después de la vacuna [47, 48]. Esta menor carga viral en vías respiratorias altas les podría hacer menos propensos a infectar a otras personas. Aunque estos datos avalan que la vacuna Pfizer / BioNTech posiblemente reduzca la transmisión, aún no está claro si estas reducciones observadas en la carga viral son suficientes para hacer que una persona infectada sea menos infectiva en la vida real [45].

Estudios muy recientes del CDC estiman que las vacunas ARNm previenen no sólo la enfermedad grave sino la infección, en cifras ajustadas por el lugar del estudio de un 90% para la inmunización completa y del 80% para la inmunización parcial [49].

## ¿DEBE PERMITIRSE A LOS VACUNADOS O A LOS PREVIAMENTE INFECTADOS, MENOS RESTRICCIONES EN SU CIRCULACIÓN Y CONTACTOS?

La restricción de la libertad de circulación y reunión está amparada por la Convención de Protección de Derechos Humanos y Libertades Individuales de Roma [50], que la permite para evitar la dispersión de enfermedades infecciosas. Desde el inicio de la pandemia ha existido debate sobre el levantamiento de restricciones a personas en las que se pudiera acreditar la inmunidad, ya que, si esas personas no suponen un riesgo de contagio, no existe fundamento para restringir sus derechos [51], a la vez que se daña la economía [52, 53]. Desde ese punto de vista, los pasaportes de inmunidad no serían alternativas a la libre circulación normal, sino un camino intermedio entre las medidas de aislamiento radicales y las aperturas indiscriminadas [53], sobre la base de que en salud pública es obligado optar por la medida menos restrictiva [54].

En contra de estos argumentos se plantea que un pasaporte de inmunidad puede incrementar las desigualdades sociales [52], y facilitar la discriminación en el acceso a servicios y al empleo [55], generando una nueva "élite COVID-19" [56]. Esto podría romper la cohesión social, porque ya no estamos todos contra el virus [57], y agrava el hecho de que el acceso a

la vacuna, aunque sea por causas justificadas, es por sí mismo discriminativo. Es difícil olvidar que los viajes internacionales fueron la vía que facilitó la dispersión de la enfermedad [58], y también las recomendaciones primeras de la OMS contra los pasaportes [59], cuyo valor puede relativizarse ahora, ya que entonces no existían las vacunas y los recursos diagnósticos eran menores.

La campaña de vacunación ha reanimado el debate, más vivo todavía, por el interés de permitir una apertura de actividades, principalmente el turismo, de enorme repercusión económica y social. Sin embargo, la cuestión no debería ser si debe haber "pasaportes de inmunidad", sino decidir qué pruebas o antecedentes pueden permitir levantar qué restricciones, y cuáles deben ser las prioridades para ello [51].

Debemos separar la idea de que la inmunidad (reducción del riesgo de enfermar) supone dejar de ser un potencial transmisor, tanto para quienes han padecido la enfermedad como para los vacunados. Se ha demostrado que las vacunas evitan la muerte y la enfermedad grave, pero aún no sabemos si definitivamente reducen la transmisión [58]. En macacos, la infección previa y la vacunación por SARS-CoV-2 previenen la enfermedad, pero pueden ser portadores y transmisores del virus de forma similar a los no infectados [60, 61]. Si así sucediese en humanos, sólo la RT-PCR o las pruebas antigénicas podrían demostrar el no ser portador, algo que ya se exige en los viajes internacionales. Para establecer un "pasaporte de inmunidad" sería necesario conocer la duración de la respuesta inmune y tener herramientas adecuadas para medirla, de modo que se pudieran establecer "periodos de renovación de licencia". También es necesario considerar el riesgo que supone la circulación de personas en las que una prueba antigénica sea un falso positivo, que en población general puede ser de hasta el 21% [62]. En resumen, con los conocimientos actuales no parece que un "pasaporte de inmunidad" vaya a ser una herramienta más eficaz que las actualmente disponibles (certificados de RT-PCR negativa), de cara a reasumir la movilidad nacional e internacional.

No debe pasarse por alto el hecho de que determinados colectivos han sufrido restricciones muy superiores al resto, como sucede con las personas que viven en residencias. La razón de su mayor aislamiento ha sido su mayor riesgo personal y el del contagio en un colectivo institucionalizado, riesgos que son reducidos eficazmente tras la vacunación del grupo. Sin duda alguna, la demostración de inmunidad o la vacunación en cada uno de ellos y en el grupo es una razón para facilitar su socialización y movilidad, al mismo nivel que el resto de la sociedad [63].

## ¿QUÉ PROPORCIÓN DE VACUNADOS PODRÍA EVITAR UNA NUEVA OLEADA DE COVID-19?

De cara a evitar una nueva oleada de COVID-19 sería necesario alcanzar la inmunidad colectiva. Ésta se logra cuando una persona infectada en una población genera menos de un

caso secundario en promedio, que corresponde al número de reproducción efectiva  $R$  (es decir, el número promedio de personas infectadas por un caso) que cae por debajo de 1 en la ausencia de intervenciones.

Para el SARS-CoV-2, la mayoría de las estimaciones de  $R$  están en el rango de 2,5 a 4, sin un patrón geográfico claro. Para una  $R = 3$ , se espera que el umbral de inmunidad colectiva para el SARS-CoV-2 requiera un 67% de inmunidad de la población. Por tanto, para alcanzar el objetivo sería preciso que alrededor del 70% de la población este inmunizada, ya sea de forma natural o adquirida por la vacunación. No obstante, el mantenimiento de las medidas de distanciamiento social pueden hacer que sea necesario un porcentaje menor de población con inmunidad.

Los primeros datos publicados sobre el impacto de la vacuna en aquellos países donde se han alcanzado cifras más elevadas de vacunación muestran datos esperanzadores. En Israel, donde más del 90% de los individuos mayores de 60 años ya han sido vacunados, se ha observado un descenso del 40% de la incidencia y del 30% de las hospitalizaciones [64]. Además, aunque no se ha establecido la utilidad de la vacunación para evitar la transmisión del virus, existen publicaciones que muestran una disminución de la carga viral en los pacientes vacunados que se infectan, lo cual puede sugerir una menor capacidad infectiva [65].

Por tanto, la estrategia actual de vacunar inicialmente a la población de peor pronóstico, como es la que representa aquella de edad más avanzada, debe suponer un descenso en las proporciones de mortalidad y hospitalizaciones. Esto debería provocar una menor tensión sobre el sistema sanitario evitando su fractura y recobrando la actividad convencional que sigue aún comprometida en las circunstancias actuales.

En el lado negativo, la circulación de diferentes variantes del SARS-CoV-2 con mutaciones que podrían tener una mayor transmisión y tal vez escapar a la efectividad de las vacunas, podría comprometer los resultados de la vacunación. No obstante, los datos actuales muestran una eficacia protectora frente a las nuevas variantes.

## ¿CUÁL DEBE SER LA RESPUESTA LEGAL Y ÉTICA ANTE EL RECHAZO INJUSTIFICADO A VACUNARSE?

En España la estrategia de vacunación frente al COVID 19 establece que no es obligatoria, a pesar de que existen mecanismos legales que permitirían la obligatoriedad de la vacunación en circunstancias excepcionales como la de esta pandemia [66]. El principal conflicto ético derivado de esta cuestión enfrentaría la autonomía individual al rechazo a la vacunación frente al bien colectivo [67].

El primer documento sobre vacunas del Comité de expertos COVID-19 del ICOMEM [68] aboga por posiciones intermedias que favorezcan la adherencia de la población a ser vacunada tales como estrategias educativas, formativas y de promoción sobre los beneficios sanitarios de la

vacunación y el impacto sobre otras medidas restrictivas que afectan a toda la sociedad. Algunos países han establecido medidas basadas en incentivos y otros han optado por modelos de vacunación obligatoria. La política de incentivos tanto positivos como negativos así como otras iniciativas tales como el pasaporte inmunológico pueden llevar a otros problemas éticos específicos [53]. Se ha planteado la vacunación obligatoria en determinados colectivos con alto riesgo de contagio como los profesionales sanitarios u otros servicios esenciales teniendo en consideración que dichas medidas pueden tener efectos indeseables y contraproducentes [69].

El rechazo a la vacunación COVID-19, que puede llegar a alcanzar el 50% en algunas comunidades, puede poner en riesgo la efectividad de la vacunación, una de las principales medidas que pueden ayudar a controlar la pandemia.

El principio de proporcionalidad y necesidad debería guiar las medidas que se establezcan adoptando aquellas menos coercitivas que permitan alcanzar los mismos fines, pero considerando la posibilidad de que ante el fallo de estas medidas, que pongan en riesgo la efectividad de la estrategia de vacunación, pudiera imponerse en supuestos concretos la vacunación obligatoria. Estos supuestos harían referencia a la efectividad y seguridad de las vacunas disponibles y a la realidad de una situación de pandemia con consecuencias sanitarias, sociales y económicas de evidente magnitud. En estas circunstancias la vacunación obligatoria como con cualquier otra medida restrictiva de la libertad individual, debe estar amparada jurídicamente y justificada éticamente.

Desde el punto de vista ético existen pronunciamientos sobre esta cuestión, al considerar que la libertad del no consentimiento es un derecho relativo siempre y cuando no se anteponga la necesidad de protección del bien común. Por su parte el Comité de Bioética de España en su informe sobre cuestiones ético-legales de rechazo a las vacunas de enero de 2016 [70], contempla sin ningún género de duda que se puede adoptar una medida de vacunación obligatoria en supuestos de riesgo concreto para la salud pública como una epidemia.

Aunque existen fundamentos legales suficientes para amparar la medida de administración obligatoria de la vacuna, estos están dispersos en el ordenamiento jurídico, lo que genera cierta inseguridad jurídica. Por ello se considera, dado que afecta a derechos fundamentales tales como integridad física y la libertad, que sería conveniente que dicha obligatoriedad se hiciera a través de una Ley orgánica, especialmente si se pretenden establecer medidas coercitivas. En cualquier caso, se abogaría por un enfoque basado en la responsabilidad que permita alcanzar los niveles necesarios de inmunidad colectiva frente a la COVID 19 a través de la vacunación voluntaria de los ciudadanos [71].

## CONCLUSIONES

1.- En las personas que han tenido un episodio de COVID-19 sigue estando indicada la vacunación aunque se discute cuál es el momento idóneo tras la enfermedad para llevarla a cabo.

2.- Hay cierta controversia sobre si las personas previamente infectadas por SARS-CoV-2 deben recibir una vacunación plena o sólo la dosis inicial. Este Comité, hasta que no se produzca una información científica más sólida, es partidario de la vacunación plena.

3.- La vacunación puede llevarse a cabo en coincidencia con otras enfermedades agudas, siempre que los pacientes estén en situación estable y que los efectos adversos de la vacunación no puedan interferir con el seguimiento o el tratamiento de la enfermedad de base.

4.- El Comité suscribe la recomendación de no excluir de la vacunación a la mayoría de las personas con historia de alergia o anafilaxia previas.

5.- La aparición de adenopatías en los territorios ganglionares próximos al punto de vacunación (axila y supraclaviculares) puede interferir con la evaluación de neoplasias mamarias y de su seguimiento. En personas en esa situación se recomienda la vacunación en el deltoides contralateral.

6.- Con las vacunas actuales, la producción post-vacunal de anticuerpos es específica frente a antígenos de la espícula (S). La presencia de anticuerpos frente a antígenos N indica que existe inmunidad natural y contacto previo con el virus.

7.- La vacuna AZD1222 (AstraZeneca) ha demostrado una protección frente a la COVID-19 indudable en ensayos clínicos. Estudios posteriores confirman una disminución de la necesidad de ingreso hospitalario por COVID-19 de más del 90% incluyendo a la población de mayor edad. Los muy infrecuentes casos de trombosis y trombocitopenia en venas craneales y esplánicas, predominantemente en mujeres de mediana edad y con elevada mortalidad, no debieran justificar una retirada del mercado de estas vacunas mientras no haya una alternativa más segura ampliamente disponible.

8.- Poco después de ser aprobada la vacuna Ad26.COV2.S, comercializada por Janssen, tanto por la agencia reguladora de EE.UU. como por la Europea, su uso se ha visto interrumpido para investigar episodios de trombosis trombocitopénica que parecen semejantes a los causados por la vacuna de AstraZeneca. Este Comité expresa sobre esta vacuna las mismas consideraciones que en el punto anterior.

9.- Sabemos con seguridad que las vacunas existentes disminuyen el riesgo de enfermedad COVID-19 grave y que precisa hospitalización. Datos recientes también sugieren que las vacunas ARNm disminuyen sustancialmente la infección asintomática y el riesgo de transmisión del virus.

10.- Un certificado o "pasaporte" de inmunidad puede ser un instrumento útil para facilitar la movilidad internacional con beneficios tanto para los individuos como para la recuperación económica. Su implantación debe hacerse de forma técnicamente sólida y no discriminatoria.



## BIBLIOGRAFÍA

- Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study). England: June to November 2020 medRxiv 2021011321249642; doi: 10.1101/2021011321249642.
- Anónimo. Duration of immunity and reinfection following SARS-CoV-2 infection [Internet], Dublin: reinfection-following-SARS-CoV-2-infection.pdf. Health Information and Quality Authority (HIQA); 11 November 2020 [Consultado 5 Dic 2020] Disponible en: [https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-11/Advice\\_Duration-of-immunity-and-.](https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-11/Advice_Duration-of-immunity-and-.) 2020. DOI: 10.1101/2021011321249642.
- Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):e13520. DOI: 10.1111/eci.13520
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529). DOI: 10.1126/science.abf4063
- van der Hoek L. SARS-CoV-2 Re-infections: Lessons from Other Coronaviruses. *Med (N Y).* 2020;1(1):23-8. DOI: 10.1016/j.medj.2020.12.005
- Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 dIPdPyRdV. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España. 2021. Actualización 4. . [https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion4\\_EstrategiaVacunacionpdf..](https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion4_EstrategiaVacunacionpdf..)
- Study. ZCS. Vaccine after effects more common in those who already had COVID. 2021. <https://covidjoinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid..>
- Krammer F, K. S, PARIS team, V S. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. . *MedRxiv [Preprint]* 2021 doi:10.1101/2021012921250653v1.
- Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, al. e. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *MedRxiv [Preprint]* 2021 doi:10.1101/2021013021250843v2.
- Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00502-x
- Wise J. Covid-19: People who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *Bmj.* 2021;372:n308. DOI: 10.1136/bmj.n308
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *MedRxiv* 2021, preprint doi: 10.1101/2021030121252652
- Rheumatology EAoA. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. 2020. [https://www.eular.org/eular\\_sars\\_cov\\_2\\_vaccination\\_rmd\\_patientscfm..](https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patientscfm..)
- Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, Raine T, Hart A, Kennedy NA, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):218-24. DOI: 10.1016/s2468-1253(21)00024-8
- Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int.* 2021;41(3):509-18. DOI: 10.1007/s00296-021-04792-9
- Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA position paper. *Allergy.* 2020. DOI: 10.1111/all.14726
- Anónimo. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States. . Morbidity and Mortality Weekly Report 6 de enero de 2021 Disponible en: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7002e1-Hp.pdf?ACSTrackingID=USCDC\\_921-DM45827&ACST..](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7002e1-Hp.pdf?ACSTrackingID=USCDC_921-DM45827&ACST..)
- Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021. DOI: 10.1111/all.14739
- Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Jr., Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.047
- Rojas-Pérez-Ezquerro P, Crespo Quirós J, Tornero Molina P, Baeza Ochoa de Ocariz ML, Zubeldia Ortuño JM. Safety of new mRNA Vaccines Against COVID-19 in Severe Allergic Patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2021: DOI: 10.18176/jiaci.0683
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Torjesen I. Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination. *Bmj.* 2021;372:n149. DOI: 10.1136/bmj.n149
- Prevention. CfDCA. Local reactions, systemic reactions, adverse events and serious adverse events: Moderna COVID-19 Vaccine. December Obtenido en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicityhtml..>
- Prevention. CfDCA. Local reactions, systemic reactions, adverse events and serious adverse events: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020. Obtenido en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicityhtml..>
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32137-1
- Shaan Lakshmanappa Y, Elizaldi SR, Roh JW, Schmidt BA, Carroll TD, Weaver KD, et al. SARS-CoV-2 induces robust germinal center CD4

- T follicular helper cell responses in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2021;12(1):541. DOI: 10.1038/s41467-020-20642-x
28. Mortazavi S. Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination Associated Axillary Adenopathy: Imaging Findings and Follow-Up Recommendations in 23 Women. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25651
  29. Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of Unilateral Axillary Lymphadenopathy Detected on Breast MRI in the Era of Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25604
  30. Lehman CD, Lamb LR, D'Alessandro HA. Mitigating the Impact of Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccinations on Patients Undergoing Breast Imaging Examinations: A Pragmatic Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25688
  31. Rivas MN, Ebinger JE, Wu M, Sun N, Braun J, Sobhani K, et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. *J Clin Invest.* 2021;131(2). DOI: 10.1172/jci145157
  32. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
  33. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
  34. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, S K, Agrawal U, et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people 2021. doi:102139/ssrn3789264
  35. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S CoVid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201
  36. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truysers C, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *Jama.* 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3645
  37. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
  38. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
  39. Mahase E. Covid-19: US suspends Johnson and Johnson vaccine rollout over blood clots. *Bmj.* 2021;373:n970. DOI: 10.1136/bmj.n970
  40. Intensifying vaccine production. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):302-3. DOI: 10.2471/blt.20.020520
  41. Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2020. DOI: 10.7326/m20-6169
  42. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4). DOI: 10.3390/vaccines8040739
  43. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama.* 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3199
  44. Mallapaty S. Can COVID vaccines stop transmission? Scientists race to find answers. *Nature.* 2021. DOI: 10.1038/d41586-021-00450-z
  45. ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021.pdf>.
  46. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30985-3
  47. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. . *medRxiv* 2021 . doi: 10.1101/2021.02.06.21251283
  48. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. *medRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.02.08.21251329
  49. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(13):495-500. DOI: 10.15585/mmwr.mm7013e3
  50. Europe ECoHRCO. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms Rome. 1950.
  51. De Miguel Beriain I, J. R. Immunity passports, fundamental rights and public health hazards: a reply to Brown et al. . *J Med Ethics* 2020;46(10):660-661. DOI: 10.1136/medethics-2020-106814.
  52. Xafis V, Schaefer GO, Labude MK, Zhu Y, Hsu LY. The Perfect Moral Storm: Diverse Ethical Considerations in the COVID-19 Pandemic. *Asian Bioeth Rev.* 2020;1-19. DOI: 10.1007/s41649-020-00125-3
  53. Persad G, Emanuel EJ. The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses ("Immunity Passports"). *Jama.* 2020;323(22):2241-2. DOI: 10.1001/jama.2020.8102
  54. Childress JF, Faden RR, Gaare RD, Gostin LO, Kahn J, Bonnie RJ, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics.* 2002;30(2):170-8. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2002.tb00384.x
  55. Mullin E. "Immunity passports" could create a new category of privilege: being infected with the virus could come with more freedom. *OneZero.* Accessed April 30, 2020.
  56. Ajana B. Immunitarianism: defence and sacrifice in the politics of Covid-19. *Hist Philos Life Sci.* 2021;43(1):25. DOI: 10.1007/s40656-021-00384-9
  57. Brown RCH, Kelly D, Wilkinson D, Savulescu J. The scientific and ethical feasibility of immunity passports. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):e58-e63. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30766-0
  58. Liew CH, Flaherty GT. Immunity passports to travel during the CO-

- VID-19 pandemic: controversies and public health risks. *J Public Health (Oxf)*. 2020. DOI: 10.1093/pubmed/fdaa125
59. Salud. OMD. «Pasaportes de inmunidad» en el contexto de la COVID-19: nota científica, 24 de abril de 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331903>
60. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Penter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):812-7. DOI: 10.1126/science.abc4776
61. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-82. DOI: 10.1038/s41586-020-2608-y
62. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):Cd013652. DOI: 10.1002/14651858.Cd013652
63. Madrid. Cd. Guía de Medidas frente a la Infección por Coronavirus en Centros Residenciales Sociosanitarios de Mayores de la Comunidad de Madrid de las Consejerías de Sanidad y Políticas Sociales, Familias, Igualdad y Natalidad. . Actualización de 22 de febrero de 2021 [https://www.comunidadmadrid/sites/default/files/doc/servicios-sociales/protocolo\\_actualizado\\_22\\_02\\_21pdf](https://www.comunidadmadrid/sites/default/files/doc/servicios-sociales/protocolo_actualizado_22_02_21pdf) Consultado del 4 de marzo de 2021.
64. Mallapaty S. Vaccines are curbing COVID: Data from Israel show drop in infections. *Nature*. 2021;590(7845):197. DOI: 10.1038/d41586-021-00316-4
65. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, al. e. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *MedRxiv* 2021020621251283; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.06.21251283
66. Vacunaciones. CIdSMdSGdTcdVnC-dlPdPyRd. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España, Actualización 4. 26 febrero 2021. . Disponible en: [https://www.mscbsgobes/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion4\\_EstrategiaVacunacionpdf](https://www.mscbsgobes/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion4_EstrategiaVacunacionpdf). 2021. DOI:
67. Giubilini A. Vaccination ethics. *Br Med Bull*. 2020. DOI: 10.1093/bmb/ldaa036
68. COVID-19 CCdIal. Vacuna frente a la COVID-19. 22 diciembre 2020. Disponible en [https://www.wicomemes/adjuntos/adjunto\\_29331608757475pdf](https://www.wicomemes/adjuntos/adjunto_29331608757475pdf).
69. Bowen RAR. Ethical and organizational considerations for mandatory COVID-19 vaccination of health care workers: A clinical laboratorian's perspective. *Clin Chim Acta*. 2020;510:421-2. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.003
70. Comité de Bioética de España. Cuestiones ético-legales del rechazo a las vacunas y propuestas para un debate necesario. 19 enero 2016. Disponible en <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesariopdf>. 2016. DOI:
71. González-Melado FJ, Di Pietro ML. The vaccine against COVID-19 and institutional trust. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.08.001



Rafael Cantón<sup>1</sup>  
Pilar De Lucas Ramos<sup>2</sup>  
Alejandra García-Botella<sup>3</sup>  
Alberto García-Lledó<sup>4</sup>  
Javier Gómez-Pavón<sup>5</sup>  
Juan González del Castillo<sup>6</sup>  
Teresa Hernández-Sampelayo<sup>7</sup>  
Mari Cruz Martín-Delgado<sup>8</sup>  
Francisco Javier Martín Sánchez<sup>9</sup>  
Manuel Martínez-Sellés<sup>10</sup>  
José María Molero García<sup>11</sup>  
Santiago Moreno Guillén<sup>12</sup>  
Fernando Rodríguez-Artalejo<sup>13</sup>  
Julián Ruiz-Galiana<sup>14</sup>  
Emilio Bouza<sup>15</sup>

## New variants of SARS-CoV-2

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Madrid. Spain.

<sup>2</sup>Servicio de Neumología (Emeritus). Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid. Spain

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. Spain

<sup>4</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid. Spain

<sup>5</sup>Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid. Spain

<sup>6</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. Spain

<sup>7</sup>Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid. Spain

<sup>8</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. Spain

<sup>9</sup>Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. Spain

<sup>10</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid. Spain

<sup>11</sup>Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid. Spain

<sup>12</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Universidad de Alcalá. Madrid. Spain

<sup>13</sup>Departamento de Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

<sup>14</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional. Madrid. Spain

<sup>15</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Emeritus, Comunidad de Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. Spain

### Article history

Received: 18 May 2021; Accepted: 23 May 2021; Published: 2 June 2021

## ABSTRACT

The emergence and spread of new variants of SARS-CoV-2 has produced enormous interest due to their possible implication in the improved transmissibility of the virus, their consequences in the individual evolution of the infection, as well as in the possible escape from the immunity generated by the current vaccines. The variants that attract most attention are those of public health concern, including B.1.1.7 (UK), P.1 (Brazilian) and B.1.351 (South African). This list is extended by the variants of interest that emerge and are expanding in certain countries but are found sporadically in others, such as B.1.427 and B.1.429 (Californians) or B.1.617 (Indian). Whole genome sequencing or strategies specifically targeting the spike gene are used in the microbiology laboratories for characterization and detection. The number of infected individuals, the sanitary situation of each country, epidemiological measures and vaccination strategies influence its dispersion and new variants are expected to emerge. This emergence can only be avoided today by increasing the vaccinated population in all countries and by not relaxing epidemiological containment measures. It is not excluded that in the future it will be necessary to revaccinate against new variants.

**Keywords:** COVID-19, viral variants, SARS-CoV2, vaccine resistance

Correspondence:

Emilio Bouza

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

E-mail: emilio.bouza@gmail.com

All authors belong to the Scientific Committee on COVID-19 of the Madrid College of Physicians (ICOMEM).

## Nuevas variantes de SARS-CoV-2

### RESUMEN

La emergencia y dispersión de las nuevas variantes de SARS-CoV-2 ha suscitado un enorme interés derivado de su posible implicación en la mayor transmisibilidad del virus, sus consecuencias en la evolución individual de la infección, así como en el posible escape a la inmunidad generada por las actuales vacunas. Las variantes que mayor atención deparan son las denominadas de preocupación o con importancia en Salud Pública, entre ellas la B.1.1.7 (británica), la P.1 (brasileña) y la B.1.351 (sudafricana). Esta lista se amplía con las variantes de interés que emergen y se encuentran en expansión en países determinados pero que se encuentran de forma esporádica en otros, como la B.1.427 y B.1.429 (californianas) o B.1.617 (India). La secuenciación del genoma completo o estrategias dirigidas específicamente hacia el gen de la espícula se utilizan en los laboratorios de microbiología para su caracterización y detección. El número de individuos infectados, la situación sanitaria de cada país, las medidas epidemiológicas y las estrategias de vacunación influyen en su dispersión siendo esperable que surjan nuevas variantes. Esta emergencia solo podrá evitarse hoy con el aumento de la población vacunada en todos los países y la no relajación de las medidas epidemiológicas de contención. No se descarta que en el futuro sea necesaria la revacunación frente a las nuevas variantes.

**Palabras clave:** COVID-19, variantes virales, SARS-CoV2, escape vacunal

## INTRODUCTION

The continuous development of mutations in the genome of SARS-CoV-2, the cause of the present pandemic, leads to the development of variants of the original Wuhan strain of the virus with small differences in its genetic structure but which may have more or less impact on the functional activity of the virus. There are variations in the genome of the virus which, due to their location or character, may pose a risk of greater transmissibility, greater virulence or less protection with current vaccines.

The monitoring of SARS-CoV-2 variants is occupying many people and microbiology laboratories throughout the world and, frequently, the information generated is slow to appear in traditional scientific publications due to the inherent editorial process that characterizes them.

The COVID Scientific Committee of the Illustrious College of Physicians of Madrid (ICOMEM), concerned about this situation, has attempted to review the information available on these variants and also to produce an opinion on their possible significance and future potential.

This document, structured in questions, attempts to provide the most recent information available on issues such as the nomenclature and definition of these variants, their study in the laboratory, their geographical distribution, the potential for easier transmission or their ability to cause more serious clinical pictures. Of particular concern is the risk that these variants could circumvent the protection established by currently available vaccines. The questions and answers are as follows:

### WHAT IS A SARS-COV-2 VARIANT? HOW ARE VARIANTS PRODUCED?

A variant or lineage of SARS-CoV-2 is one that has mutations in its genome that confer modifications in its phenotype, e.g. different antigens, changes in transmissibility or virulence. Many of the variants described have competitive advantages over their ancestors and, in many cases, tend to be dominant.

SARS-CoV-2 variants arise naturally during replication, and the number of infected individuals is the major selection factor for these possible variants. It facilitates the persistence of those that evade the immune system, have a higher replication rate or are better transmitted [1]. Coronaviruses are RNA viruses and therefore should have a high mutation frequency. However, this frequency is reduced in SARS-CoV-2 by the presence of an enzyme that corrects errors during replication. The variants that have received the most scientific and clinical attention are those affecting the spike regions, since this is where the binding to ACE2 receptors occurs and can modify their clinical impact, as well as their ability to colonize the respiratory tract and the possibility of transmission [2]. For all these reasons, they are also relevant for Public Health [3].

In relation to the names given to the variants, in most cas-

es they have taken the name of the country or geographical area in which they have been described, although this is not recommended. In this regard, the World Health Organization (WHO) has alerted of the geopolitical problems that could arise if this way of naming variants persists, and urges the use of names that refer to the phylogeny so that the new variants can be correlated with their ancestors [4]. Currently, although it is inevitable to refer to them by geographical origin, the most unanimously followed option is to use the "Pango" nomenclature system (acronym for Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages), and they should be named as Pango variant or lineage [5]. There are different bioinformatics solutions that facilitate the implementation of the Pango system (<https://cov-lineages.org/>) and repositories for the information (<https://github.com/cov-lineages>). One widely used is the Pangolin tool, which is referred to in many articles as the Pangolin nomenclature system. However, this name should be avoided because it can create confusion due to a possible origin related to an animal host and because it can be interpreted as a system different from Pango [6].

### WHAT IS MEANT BY VARIANTS OF INTEREST, VARIANTS OF PUBLIC HEALTH SIGNIFICANCE (VARIANTS OF CONCERN) AND VARIANTS OF HIGH CONSEQUENCE?

From a public health point of view, the different variants of SARS-CoV-2 are grouped into three categories according to risk analysis: i) variants of interest (VOI), ii) variants of public health importance or variants of concern (VOC), and iii) variants of consequences [7].

i) **Variants of interest (VOI)** are often detected sporadically and in some countries after their initial description have been associated with a subsequent increase in cases. Many of the variants of interest have mutations in binding receptors that are important in variants of concern. These genetic changes suggest that they may be more contagious or may partially escape immunity conferred by natural infection or vaccination. These include variants P.2 (described in Brazil), B.1.526 (associated with rapid spread in New York), B.1.525 (known as Nigerian, but also initially described in the UK).

ii) **Variants of public health importance or concern (VOC)** are usually more contagious and generally more virulent than VOIs as they may cause more severe disease with increased hospitalizations or higher mortality. They may reduce the efficacy of treatments and may escape the effect of antibodies acquired after natural infection with previous variants or by vaccination. Likewise, and within a low casuistry at a global level, cases of infections by these variants are usually described in patients who have already suffered COVID-19 (reinfections). This group includes variants B.1.1.7 (UK), B.1.351 (South African) and P.1 (Brazilian). They share between them some mutations in the sequence encoding the spike, for example, N501Y (in UK and South African) or E484K (in South African and Brazilian). In the case of the UK variant there is also a characteristic deletion (Y144 del) which has been used

for recognition (surrogate marker) and laboratory follow-up. However, the WHO also attributes to these variants the difficulty of their detection in the laboratory and the decrease in the effectiveness of public health prevention and control measures [4]. It is thought that the N501Y and E848K mutations may confer SARS-CoV-2 adaptive advantages. Recently, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States has added two variants to the list of variants of concern, B.1.427 and B.1.429 (previously considered variant of concern) also called Californian. Both have the L452R and D614G mutation (Table 1).

iii) Finally, **variants of high consequence** are those that would cause more severe clinical manifestations. This category is only recognized by the CDC and would include variants associated with a real loss of preventive efficacy of vaccines and monoclonal antibody therapy. These could also include antiviral-resistant variants. For the time being, none of the SARS-CoV-2 variants described have been classified in this category.

It should be noted that the European Center for Diseases and Prevention (ECDC), CDC or WHO may assign the labels "of interest" or "of concern" differently to the same variant depending on geographic location and spread. Also, the same variant may initially be classified as "of interest" and subsequently escalate to "of concern", while the opposite situation is also possible. In some cases, publications use the term **variant under investigation** in reference to new findings of variants that may be one-off observations or awaiting categorization as VOI or VOC. This group includes variant B.1.617. It was initially detected in India and subsequently in the United Kingdom and the United States. They include two mutations in the spike, E484Q and L452R, so it has also been called "double mutant".

## WHAT ARE THE DIAGNOSTIC TOOLS AND STRATEGIES FOR LABELING VARIANTS?

The identification and characterization of the different variants is performed using molecular biology tools and bioinformatics programs designed specifically for this purpose. Essentially, two strategies are employed. The first involves sequencing the complete genome of the virus, establishing the possible mutations or deletions of the variant by comparison with the strain initially sequenced from the first isolates in Wuhan (China). Special attention is paid to the spike-related region (S) as it defines the potential antigenic changes that confer uniqueness and may vary its transmissibility, pathogenicity, clinical significance and possible vaccine evasion. The sequencing process in the laboratory is very laborious due to the prior preparation of the sample, the retrotranscription (transfer of the RNA sequence to DNA), the generation of libraries (fragments to be sequenced) and the use of next generation sequencing (NGS) systems or devices, generally with Illumina or Ion Torrent technologies. Once the sequences have been obtained, bioinformatics programs have been developed to assemble the fragments, detect known mutations and their combinations and label the sequenced strain. This strategy, by having the complete sequence of the virus, also allows a

more in-depth analysis to be carried out later with bioinformatics programs that establish the phylogenetic relationship with its ancestors, the identification of additional mutations on already known variants or the possible emergence of new variants.

Once the sequence has been established and, if necessary, labeled with a name, this information is sent to the information systems of Public Health teams and the complete sequence with epidemiological information is usually shared on freely accessible web pages. The most widely used is GISAID (<https://www.gisaid.org/>), acronym of Global Initiative on Sharing All Influenza Data, initially used for influenza and currently also for SARS-CoV-2. It is maintained with public and private funds.

A second strategy, which avoids complete sequencing of the SARS-CoV-2 genome, is to amplify only the regions of the gene responsible for the S protein in which the mutations that define each of the variants are found. In this way, the variants are labeled by the eventual presence of these mutations. This strategy is widely used in variant-specific screening and for this purpose there are different commercial kits that target the regions of the S gene with the possible mutations. Also, laboratories with more experience tend to design their own strategy outside the commercial companies, designing specific primers to amplify the affected regions of the spike gene and directly detect the mutations.

A special case has been the B.1.1.7 (UK) variant, characterized by a deletion (loss of nucleotides) in the spike region [8]. B.1.1.7 presents a loss of positions 69 and 70 in this protein ( $\Delta 69-70$ ) in such a way that when trying to amplify this region with primers from the commercial house ThermoFisher TaqPath a negative result is produced. The absence of amplification of this region (SGTF marker, from S-gene target failure), but positive with other primers in two other regions, was the fact that alerted of its presence and has allowed its better traceability worldwide [9].

A drawback of the targeted amplification strategy of the spike region is the possible presence of additional mutations, not contemplated in the targeted amplification schemes, so that strains could be labeled as known variants that in reality could constitute new variants. This situation has occurred with variant B.1.1.7 which has in some cases added the E484K mutation.

Screening is usually faster in obtaining results than full sequencing, which can take between 3 and 5 days depending on the automation of the different steps involved and the sequencers used.

## TO DATE, WHAT ARE THE MAIN CHARACTERISTICS (TRANSMISSIBILITY, GLOBAL SPREAD, REINFECTION CAPACITY, VACCINE RESISTANCE AND CLINICAL IMPACT) OF THE NEW VARIANTS?

The number of variants and their description increases progressively as the number of sequenced isolates increases.



Table 1 shows some of the characteristics of the variants that have had the greatest notoriety, either because of their world-wide dispersion due to their greater transmissibility or because of their foreseeable impact on possible vaccine failures.

**UK or Bristish variant (B.1.1.7).** In December 2020, the United Kingdom reported a new variant under investigation. It belongs to the B.1.1.7 lineage and presents as most important mutations when compared to Wuhan virus, two deletions, at positions 69-70 and Y144, and seven amino acid substitutions named N501Y, P681H, A540D, D614G, T716I, S982A and D1118H. These mutations affect the structure of the spike protein, in particular the N501Y mutation (a change from asparagine (N) to tyrosine (Y) at position 501) which is located in one of the contact residues of the S protein with the ACE2 virus receptor, favoring its transmissibility [10].

Regarding the clinical impact, this variant does not appear to be associated with an increased risk of hospitalization or death, as confirmed by a prospective multicenter hospital study carried out in England [11] before the health care collapse. With a total of 496 patients admitted with positive PCR for SARS-CoV-2, 58% corresponded to the new variant, being younger patients and with less morbidity due to its greater community transmissibility but showing the same lethality by age group as

non-B.1.1.7. The study concludes that there is no association between severe disease and hospital death with lineage (B.1.1.7 vs non-B.1.1.7) even after analysis adjusted for hospital, age, sex, comorbidities, and race. The data also showed evidence of increased transmissibility associated with higher viral load (lower cycle threshold value). Preliminary analyses of the ECDC suggesting an increase in transmissibility of up to 70%, which has made it dominant at present in most European countries, the USA and in some other countries such as Israel [12], are therefore confirmed. In this line, a study coordinated by the ECDC in seven countries of the European Union (Cyprus, Estonia, Finland, Ireland, Italy, Luxembourg, and Portugal) with the analysis of 19,995 cases caused by variants of concern and 3,348 cases not caused by these variants concludes that the risk of hospitalization and ICU admission with cases caused by variant B.1.1.7 was 1.7 and 2.3 times higher respectively (Table 1).

Variant B.1.1.7 shows no apparent increase in the rate of reinfection as it does not escape the antibodies of persons infected with the original variant of the virus, which have a greater ability to block the variant six months after infection compared to baseline [13]. Similarly, it is also susceptible to antibodies produced against the spike by current vaccines both mRNA (Pfizer and Moderna) and non-replicating recombinant

**Table 1** Characteristics of the variants of concern and some of the variants of interest

	B.1.1.7 (UK or Bristish)	B.1.351 (South African)	P1 / P2 (Brazilians)	B.1.429/7 (Californians)	B.1.617.1 / B.1.617.2/B.1.617.3 (Indian)
County of original description	UK	South Africa	Brazil / Japan	California	India
Relevant mutations in the spike	N501Y, deletion 69-70, deletion Y144, P681H, A540D	N501Y, E484K, K417N, L18F, A701V	N501Y, E484K, K417T / E484K, D614G, V1176F	L452R, W152C, S13I	E484Q, L452R, P681R
Estimated transmissibility	50-70% increased	Not increased	Increased % not yet established	20% increased	Increased % not yet established
Risk of hospitalization	1.7 increased	3.6 increased	2.6 increased (P.1 variant)	?	?
Risk of admittance in the intensive care unit	2.3 increased	3.3 increased	2.2 increased	?	?
Mortality	No mayor	?	?	?	?
Escape to the immune response	NO	YES	YES (lower than B.1.351)	YES (lower than B.1.351)	YES
Vaccination effectiveness	YES	Significant reduction of the effectivity of Novartis, Janssen and AstraZeneca vaccines (neutralized with serum from mRNA vaccinated individual)	? Few studies. mRNA vaccines neutralize P.1	Few studies (neutralized with serum from mRNA vaccinated individual)	?
Situation in Spain	Predominant (79.5-99.5%)	Very low frequency (1.2%)	Very low frequency (1-4%)	Very low frequency (<1%)	?

viral vector (AstraZeneca, Janssen) [14]. The SIREN study, a cohort of 23,324 healthcare workers aged 18 years or older from all UK public hospitals vaccinated with the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer), conducted when variant B.1.1.7 was predominant, showed that it prevented both symptomatic and asymptomatic infection (85% effectiveness after 7 days of the second dose) contributing to decreased transmission of infection, covering both the original SARS-CoV 2 and the variant [15].

**South African variant (B.1.351).** South Africa announced in December 2020 a new variant, named as 501Y.V2 (B.1.351). The variant also binds more readily to human cells due to three mutations in the receptor-binding domain in the S-protein glycoprotein of the virus spicule, including N501Y, a mutation also presents in variant B.1.1.7 but different according to phylogenetic analysis [16]. It is predominant in South Africa and neighboring countries and with progressive increase in European countries (especially in the Tyrol region of Austria, Germany, Belgium, and France) [17]. Regarding its clinical impact, the data are not as clear as in the UK variant. Most studies to date seem to show that it lacks increased infectivity, but does have immunologic escape [10, 18] from the acquired immune response following natural infection. In addition, it has been found in clinical trials that the protective efficacy of Novartis, Janssen and AstraZeneca vaccines has significantly decreased in South Africa, where this variant was prevalent [19].

In different serological studies, a reduction in both the titers of antibodies against the protein S receptor binding domain and neutralizing antibodies for the B.1.351 variant compared to non-B.1.351 is observed. However, most acute and convalescent patient sera from infected and vaccinated individuals neutralize this variant, suggesting that protective immunity against SARS-CoV-2 is retained [20]. In this regard, a study with the Pfizer vaccine (BNT162b2 vaccine) has recently been published showing neutralization in serum of both the South African and Brazilian variants (P.1) after the second dose [21]. According to the previous multicenter study conducted by the ECDC, this variant is the one with the highest risk of hospitalization (3.6 times higher) and ICU admission (3.3 times higher) (Table 1).

**Brazilian variant (P.1 or B.1.1.28.1).** It is considered a VOI or VOC depending on the agencies or countries. It belongs to the B.1.1.28.1 lineage and has 17 nonsynonymous mutations: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I and V1176F in protein S; S1188L, K1795Q, E5665D in ORF1ab; E92K in ORF8; and P80K in protein N. It also has one deletion (SGF 3675-3677 in ORF1ab) and 4 synonymous mutations. P.1 is the SARS-CoV-2 variant with the most accumulated mutations in the S protein (12 mutations), some of them shared with the UK and South African strains (N501Y) and others shared only with the South African strain (L18F, K417T, E484K, D614G), which have important implications for transmissibility, reinfection rates and evasion of antibody-mediated immunity. Cases of reinfection associated with this variant have been reported. It was first identified in January 2021 in travelers from Japan

coming from Brazil (Manaus region). This variant has a confirmed presence in at least 21 countries. A study in Manaus (Brazil) has estimated transmissibility between 1.4 and 2.2 times higher than previous variants and is associated with a 1.1-1.8 higher mortality risk, although this figure may be biased by the saturation of the health system. In this regard, the recent ECDC study confirms the increased risk of hospitalization (2.6 times higher) and ICU admission (2.2 times higher). No data are available on the efficacy of vaccines developed or under development against this variant, but a similar impact to that of B.1.351 (South African variant) is presumed. The Manaus study estimates that 25-61% of cases may have evaded the immune system and has a moderate impact on the efficacy of monoclonal antibodies [22, 23]. It could also moderately decrease the efficacy of antibodies generated by previous infection with the wild-type SARS-CoV-2 strain or by current vaccines against COVID-19. Given the high number of genetic events in the Brazilian variant, it is possible and likely that the ability of vaccines against P.1 will be diminished in terms of sterilizing immunity. However, the ability to contain infection progression, severe manifestations and deaths, dependent on cell-mediated immunity, might be less affected, in which case vaccines would still be useful [24]. It has been shown that CD4+ and CD8+ T-cell responses are not affected with this variant. A separate case would be the Brazilian P-2 variant. It was originally detected in Brazil (Rio de Janeiro) with cases already present in other countries, related to travel. Monoclonal antibodies developed with other strains have a lower capacity to neutralize this P-2 variant and a reduction in neutralization by convalescent and post-vaccination sera has also been observed. It also has the E484K mutation.

**Californian variants (B.1.427 y B.1.429).** These are two variants first identified in February 2021 in California that were classified by the CDC as VOC in March 2021 [25] although in Spain they remain as variants of interest. They have an increased transmissibility (approximately 20%) with a significant impact on neutralization by some treatments classified by the FDA as EUA (emergency authorization use), but not all. A moderate reduction in neutralization has been demonstrated when using convalescent and post-vaccination sera.

**Indian Variant (B.1.617).** It was initially described in India in October 2020 and has been reported in more than 20 countries. It was initially also known as a "double mutant" as it has two mutations (E484Q and L452R) in the sequence of protein S. This name is being challenged as it has at least 11 other mutations. One of them, the P681R mutation, will give it, like the two previous ones, a greater pathogenic potential since it affects its affinity for the ACE2 receptor. It would also have a greater capacity to evade the immune system than other variants [26]. However, preliminary data suggest that it does not evade the action of the Indian-made Covaxin vaccine based on virus inactivation [27].

To date, three sublineages B.1.617.1, B.1.617.2 and B.1.617.3 have been described. They have additional mutations, but not all share the same mutations, including some

that would define them as double mutants (B.1.617.2 does not have the E484Q mutation). It should be noted that the mutation at position 484 (E484G in the Indian variant) is also present in other variants, but with different changes (E484K in the South African, Brazilian and Californian variants) demonstrating the relevance of this position. The L452R mutation is present among others in the California variants (B.1.427 and B.1.429) and the P681R in the UK variant (B.1.1.7).

At the moment it is difficult to contrast information on its clinical significance, although with the inherent reservations, its wide progression and diffusion in India and the high mortality of COVID-19 in this country, would indicate a wide transmission capacity and a major pathogenic effect.

## WHAT IS THE PREVALENCE OF THE DIFFERENT VARIANTS IN SPAIN AT THE PRESENT TIME?

The evolution of the different variants in Spain can be followed in the periodic epidemiological reports provided by the Ministry of Health [12]. The last published report considers the UK (B.1.1.7), South African (B.1.351) and Brazilian (P.1) as variants of concern (VOC) and those of Rio de Janeiro (P.2), Nigeria (B.1.525), California (B.1.427/B.1.429), New York (B.1.526), Uganda (A.23 .1), India (B.1.617), Colombia (B.1.621) and the UK variant with the E484K mutation as variants of interest (VOI) [28]. For the latter, there are still no data that allow us to know the impact they will have in Spain from the point of view of Public Health.

The UK variant, belonging to the B.1.1.7 lineage, was detected in Spain for the first time in mid-December in the Community of Madrid and since then its presence has grown exponentially, until it is currently the dominant variant. According to the latest epidemiological update data estimated by SGTF marker or specific PCR N501Y, the UK variant exceeds 90% of national isolates, with figures ranging from 82.6% in Murcia to 99.5% in Asturias. In the Community of Madrid it reaches 90.6%. This undoubtedly reflects its greater contagiousness.

The South African variant, B.1.351, was reported on December 18, 2020. Currently, the latest data from the Spanish Ministry of Health report an incidence of 0.3%. Only 15% of cases have a history of travel to Africa.

The Brazilian variant P.1 was reported for the first time in Spain at the beginning of February in the Community of Madrid. As in the case of the South African variant, 85% are not linked to direct travel to Brazil or another American country. The centralized data do not represent all the autonomous communities and with these the incidence of both variants evaluated by PCR detection of the regions of the spike where the mutations that define them are found, are between 0.3 and 3.8%.

The Nigerian variant, B.1.525, of which 41 non-travel-related cases have already been reported, is also increasing. The Spanish Ministry of Health has also considered of epidemiological interest the Californian variant, B.1.429, with 26 cases,

4 sporadic and the rest associated with 3 different outbreaks. Of the Rio de Janeiro (P2) variant, 14 cases have been reported, two in travelers from Brazil, 9 in a hospital outbreak with no geographic links and another 3 in family outbreaks. There have also been 8 cases of variant B.1.526 from New York, 3 of A.23.1 from Uganda, 1 of the E484K mutation from the UK and 1 of C.16 from Portugal. This last report also includes some cases of the Indian variant B.1.617, linked to outbreaks in subjects from this country and of the Colombian variant B.1.621, also related to travelers.

The reliability of variant detection is logically linked to the sequencing rate of microbiology laboratories. The Ministry published on February 22, 2021 the "Document for the Integration of Genomic Sequencing for SARS-Cov2 Surveillance" which set a sequencing target for 1-2% of samples [29]. Consultation of the GISAID registry shows that Spain shares many sequences in this registry and that they correspond to 0.67% of the total number of cases (<https://www.gisaid.org/>). However, the situation is constantly changing so that the figures are modified every week.

## WHY DO SOME VARIANTS SPREAD AROUND THE WORLD MUCH MORE THAN OTHERS? WHAT ARE THE SELECTION FACTORS FOR THESE VARIANTS?

The new variants can spread because they have a competitive advantage over the original strains. The most important is higher infectivity, resulting from higher viral load in respiratory mucosa, longer duration of infection, better affinity for virus cell receptors on mucosal cells, etc. Another competitive advantage is loss of virulence, which relatively increases mild and asymptomatic infections that are more difficult to detect and, thus, facilitates transmission. A plausible hypothesis is that the greater infectivity of the UK strain (B.1.1.7) has made it more difficult for other possibly less transmissible but more severe strains, such as the South African strain, to spread throughout the world. However, the greater transmissibility of the UK strain (without the need for greater severity) has resulted in an increase in the total number of infections, including severe forms leading to hospitalization and death.

In addition, poor immune response to either natural infection or vaccine facilitates the selection of dangerous variants. Indeed, a high virus replication capacity (leading to high viral load and high infectivity) together with a suboptimal level of neutralizing antibodies (e.g., in immunocompromised patients) are the ideal medium for variants to emerge and spread rapidly [30, 31]. All this is a powerful argument for vaccinating as many people as possible in the shortest possible time with highly effective vaccines, and especially with those requiring a single dose [32]. This is also why, in vaccines requiring two doses, the time period between doses should not be excessively increased, as partial immunity in that period may facilitate the selection of vaccine-resistant strains.



## ARE NEW VARIANTS TO BE EXPECTED OVER THE COURSE OF THE EPIDEMIC, AND ARE NEW VARIANTS LIKELY TO PRODUCE MORE REINFECTIONS OR ESCAPE VACCINES?

It is likely that there will be more variants throughout the epidemic [33]. In fact, the virus's own mutational capacity has generated many new variants since January 2020. Most of the new variants will be irrelevant to the course of the epidemic, because they will not have many competitive advantages over the existing ones. However, it cannot be ruled out that some may facilitate reinfection, especially in immunocompromised individuals, chronically ill patients with poor immune status or those with a poor response to vaccination. On the other hand, the extension of vaccination itself may also select the most resistant variants, which may facilitate vaccine escape in the community.

## WHAT KIND OF EVIDENCE IS THERE TO SUGGEST WHETHER A VARIANT CAN ESCAPE VACCINE PROTECTION?

There are several types of evidence. First, *in vitro* studies are carried out with serum samples from vaccinated individuals to analyze whether the neutralizing capacity of the antibodies generated by the vaccine is progressively reduced with new variants of the virus with respect to the initial strains that were predominant in those places where the vaccine was evaluated. For example, the B.1.351 variant initially identified in South Africa is known to be partially resistant to antibodies generated by mRNA vaccines, and the neutralizing antibodies generated by the AstraZeneca vaccine have little activity against this variant. However, the level of antibody that guarantees sufficient vaccine protection is uncertain, while protection also depends on vaccine-induced cell-mediated immunity; therefore, these studies provide only indirect evidence that some vaccine escape is possible.

In addition, the virus load in the respiratory tract of the (few) vaccinees who end up suffering from COVID-19 can be analyzed. A higher viral load with the new variants than with the original strain probably suggests some vaccine escape.

Also, multicenter clinical trials conducted in several countries can compare vaccine efficacy in territories where the new variants have spread with that observed in territories where the original strain predominates. For example, in the pivotal trial of the Janssen vaccine [34], efficacy was somewhat lower in South Africa (where the B.1.351 variant was emerging) than in the United States, where this variant was very rare. It has also been shown that the AstraZeneca vaccine is not effective in reducing the risk of mild SARS-CoV-2 infection in people in South Africa [35].

The most important, albeit late, evidence is the loss of vaccine effectiveness (especially with severe forms of the disease) in real-life studies, either in populations in which vaccination is being implemented (e.g., lower than expected reduction in

severe COVID-19 cases, or hospitalized, ICU admissions etc.) or in populations that received the vaccine months ago and maintain high levels of vaccine-generated antibodies (e.g., increased infections months after vaccination). Fortunately, no real-life studies suggest that relevant vaccine escape has occurred; although vaccine effectiveness needs to be monitored over time, this is the case in Israel, the United Kingdom or the United States of America, where many vaccines have been administered. On the other hand, vaccine escape is not usually an all/nothing phenomenon. In the short term, it is not considered likely that current vaccines could be totally useless, and among the undesirable scenarios, the most likely would only be that of some reduction in vaccine effectiveness.

## IS IT POSSIBLE TO DEVELOP EFFECTIVE VACCINES FOR EACH NEW VARIANT IN A SHORT PERIOD OF TIME? IS THERE ANY TYPE OF VACCINE OR VACCINATION STRATEGY THAT CAN DEFEND US AGAINST MOST OF THE VARIANTS THAT MAY APPEAR? WILL WE NEED TO BE PERIODICALLY REVACCINATED AGAINST COVID-19?

Given the possibility of the emergence of new SARS-CoV-2 variants less sensitive to the protection conferred by vaccines currently in use or in the process of approval, the production of new vaccines adapted to the new antigens is proposed. Even at the present time, if variants with lower sensitivity to protection from available vaccines, as could occur with the South African and Brazilian variants, become widespread, it would probably be necessary to repurpose available vaccines. This may even need to be done on a regular basis, as with influenza virus vaccines [36].

All developers of current vaccines have announced that they are already working on new developments to cover possible new variants that circumvent the immune response of the developed vaccines. The options are diverse: 1) replacing the RNA of the mRNA vaccines or the DNA of the viral vector vaccines, which are currently constructed from the original Wuhan SARS-CoV-2 strains; 2) adding new components to the current ones; 3) testing booster doses with the current vaccines; and 4) redesigning the vaccines seeking greater potentiation of cell-mediated immunity [37].

Aware of the need created, the European Medicines Agency (EMA) has considered it an urgent public health priority to define an accelerated regulatory process for the adaptation of vaccines to protect against current or future variants. In this regard, the EMA's Committee for Human Medicinal Products (CHMP) has adopted a discussion paper detailing the laboratory, clinical, quality and manufacturing data necessary to support the approval of such second-generation vaccines [38]. The assumption behind the CHMP guidelines is that a new vaccine variant would rely largely on the same technology and platform as the "mother" vaccine, a vaccine already approved in the EU for the prevention of COVID-19. The difference would be in the specific structure (antigen) selected to trigger the immune response in individuals who undergo the new vaccine.

## WHAT MEASURES CAN INDIVIDUALS OR HEALTH AUTHORITIES TAKE TO REDUCE THE SPREAD OF NEW AND EMERGING VARIANTS?

The available information indicates that the most important factor conditioning the selection and dissemination of new variants is the increase in the number of people infected with SARS-CoV-2. Measures to reduce virus transmission should also reduce the spread of new variants, including the most transmissible ones.

The emergence and spread of new variants is a problem of epidemiological, clinical, health and social importance, as described in this document. Its control is complicated due to the differences between countries and is conditioned by multiple factors that change over time, such as the infected population, the prevention measures applied, epidemiological surveillance, diagnostic tests performed, identification strategies, the effect exerted by vaccines, etc.

The ECDC has assessed the current situation and concludes that the probability of introduction of new variants of SARS-CoV-2 in the EU and Member States, and the displacement of those already circulating, is very high and the impact it may have is also high. Specifically, it indicates that the risk of introduction and community spread of new variants of concern is high or very high. More than 3 months ago, the ECDC warned of the need to prepare for the rapid rise of new variants, to organize to protect the capacity of health systems and to accelerate vaccination campaigns [39]. Recommendations for prevention at both the collective and individual levels are based on the following points:

1. Surveillance, diagnostic testing, sequencing and detection of emerging variants. The key is that this should be done in real time, which may allow public health measures to be taken to reduce the potential impact of new variants on the population. Results should be communicated to public health authorities and rapidly shared in established alert and surveillance programs (EWRS, and TESSY) [39]. It is recommended that microbiology laboratories be prepared, staffed and trained to perform the required studies.

Likewise, early detection and follow-up of patients infected by the new variants, as well as their contacts before and after diagnosis, is very important. This strategy is essential in order to have accurate information on the situation of community transmission and its evolution.

2. Application of non-drug individual protection measures (NPIs). Given that in the coming months not all the European population will be vaccinated, it is recommended not to relax indiscriminately the individual protection measures while there is a high level of community transmission.

3. Maintain, in educational centers, the current preventive measures until it is possible to vaccinate students or until community transmission is very low.

4. To curb the importation and spread of new variants, the ECDC recommends avoiding unnecessary travel, restricting

travel by infected persons, and strict compliance with imposed preventive measures. Also, travel and receipt of travelers from highly endemic areas can be limited [40].

5. Recommendation to accelerate as much as possible the pace of vaccination in at-risk populations, the elderly and health care workers. Monitor vaccine efficacy for new variants and study infections attributed to vaccine escapes.

## CAN UNIVERSAL VACCINATION REDUCE THE RISK OF CIRCULATION OF NEW VARIANTS?

The hoarding of vaccines in some countries and the delay of vaccination in less developed countries is not only ethically unacceptable, but may allow the development of variants that recirculate in countries already vaccinated and perpetuate the pandemic. For these reasons, the term "vaccine nationalism" has been coined, against which the WHO warns [41]. It is necessary to be aware of and support initiatives for universal vaccination such as the COVID-19 Tool Access Accelerator [42] and the GAVI alliance for vaccination [43], which manage the COVAX tool. The possibility of variant emergence in non-vaccinated countries is one more reason to subscribe to the statement that "no one is safe until we are all safe" [44].

## CONCLUSIONS

- 1.- SARS-CoV-2 variants or lineages arise from modifications (mutations or deletions) in its genome, with the high number of infected individuals being the major selection factor. It is therefore important to reduce this number by monitoring epidemiological measures and vaccination programs.
- 2.- The detection of variants is generally carried out by means of two different but complementary strategies, using molecular biology techniques and bioinformatics programs. The first is directed specifically against the S gene to recognize known mutations or deletions and the second by sequencing the complete SARS-CoV-2 genome.
- 3.- The most important variants are those that have mutations in the spike gene (S gene) and that phenotypically affect binding to the ACE2 receptor.
- 4.- From a Public Health point of view, variants are classified into variants under investigation, variants of interest and variants of concern. The latter have a lower clearance rate, greater transmissibility, can escape to a greater or lesser extent the immunity conferred by natural immunity or vaccination, with an increased risk of hospitalization and admission to the ICU and, in some cases, may have greater lethality.
- 5.- In Spain, at present, the variants of concern are B.1.1.7 (UK), P.1 (Brazilian) and B.1.351 (South African). The UK variant has progressively increased since its initial detection in December 2020, reaching figures that in some Autonomous Communities in Spain account for more than

95% of cases. The Brazilian and South African variants range between 0.3% and 4%.

- 6.- The higher infectivity of the variants of concern is a consequence of a higher viral load during infection and a possible lower response of the immune system.
- 7.- The number of infected individuals, the health situation in each country, epidemiological measures and vaccination strategies influence the spread of variants, and new lineages are expected to emerge in the future if the pandemic is not controlled.
- 8.- At present, the emergence of new variants can only be reduced by increasing the vaccinated population in all countries and by not relaxing epidemiological containment measures.
- 9.- It cannot be ruled out that revaccination against new variants will be necessary in the future, so it will be necessary to increase the manufacturing, distribution, and administration capacity of these vaccines.
- 10.- Both basic and clinical research should be increased, to learn about the pathogenic aspects of the new variants, and clinical research to assess their real impact.

## FUNDING

None to declare

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Fauver JR, Petrone ME, Hodcroft EB, Shioda K, Ehrlich HY, Watts AG, et al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 in the United States revealed by genomic epidemiology. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.25.20043828.
2. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *Jama*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.27124.
3. Wyllie AL, Vogels CBF, Grubaugh ND. Saliva for Detection of SARS-CoV-2. Reply. *N Engl J Med*. 2021;384(9). DOI: 10.1056/NEJM2032165.
4. Abbasi K. Covid-19: Social murder, they wrote-elected, unaccountable, and unrepentant. *Bmj*. 2021;372:n314. DOI: 10.1136/bmj.n314.
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9.
6. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. Addendum: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2021;6(3):415. DOI: 10.1038/s41564-021-00872-5.
7. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. *Pediatrics*. 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-024588.
8. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, al. e. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. Descargado de <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> 2020;Accessed May 1, 2020.
9. Bal A, Destras G, Gaymard A, Stefic K, Marlet J, Eymieux S, et al. Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(3). DOI: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.3.2100008.
10. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.036.
11. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00170-5
12. Sanidad. Md. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de importancia en salud pública en España. 2021. Descargado de: [https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Actualizacion\\_variantes\\_20210426pdf..](https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20210426pdf..)
13. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01318-5.
14. Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines* 2021;Epub ahead of print. PMID: 33851875; PMCID: PMC8054487.:1-9. DOI: 10.1080/14760584.2021.1903879.
15. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00790-x.
16. Sanidad Md. Evaluación rápida de riesgo. Circulación de variantes de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España. Actualización 4 de marzo 2021. Consultado 18 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210304-EERpdf>.
17. Ministerio de Sanidad, Sanitarias. CdCdAyE. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de importancia en salud pública en España. 2021. Disponible en: [https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Actualizacion\\_variantes\\_20210412pdf](https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20210412pdf).
18. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.037



19. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102214
20. Edara VV, Norwood C, Floyd K, Lai L, Davis-Gardner ME, Hudson WH, et al. Infection- and vaccine-induced antibody binding and neutralization of the B.1.351 SARS-CoV-2 variant. *Cell Host Microbe*. 2021;29(4):516-21.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2021.03.009
21. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2102017
22. Anónimo. Genomic Characterisation of an Emergent SARS-CoV-2 Lineage in Manaus: Preliminary Findings - SARS-CoV-2 Coronavirus / NCoV-2019 Genomic Epidemiology. Disponible en: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>. 2021.
23. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Jr., Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452-5. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00183-5
24. Buss LF, Prete CA, Jr., Abraham CMM, Mendrone A, Jr., Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021;371(6526):288-92. DOI: 10.1126/science.abe9728
25. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM ea. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. . *MedRxiv* 2021 2021;doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>.
26. Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, Bloom JD. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep Med*. 2021;2(4):100255. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100255
27. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees . *BioRxiv*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.23.441101>
28. Sanidad Md. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de importancia en Salud Pública de SARS-CoV-2 en España. . (Disponible en [https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Actualizacion\\_variantes\\_2021\\_0504pdf](https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_2021_0504pdf)). 2021.
29. Sanidad Md. Integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del SARS-CoV-2. Descargado de [https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion\\_de\\_la\\_secuenciacion\\_genomica-en\\_la\\_vigilancia\\_del\\_SARS-CoV-2pdf](https://www.mscbsgob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion_de_la_secuenciacion_genomica-en_la_vigilancia_del_SARS-CoV-2pdf). 2021.
30. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, Ferreira I, Gayed S, Jahun A, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. 2021;592(7853):277-82. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
31. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3199
32. Moore JP. Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines: Issues of Viral Variants and Vaccine Efficacy. *Jama*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3465.
33. Rubin R. COVID-19 Vaccines vs Variants-Determining How Much Immunity Is Enough. *Jama*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3370.
34. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201
35. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, al. e. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* Published online February 12, 2021 doi:10.1101/2021021021251247. :
36. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00370-6
37. Ledford H. How 'killer' T cells could boost COVID immunity in face of new variants. *Nature*. 2021;590(7846):374-5. DOI: 10.1038/d41586-021-00367-7
38. (CHMP), EMACfHMP. Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2. EMA/117973/2021. 23 February 2021. Disponible en <http://assetscomitedebioeticaes/files/documentacion/es/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesariopdf> 2021
39. ECDC. Updated rapid risk assessment from ECDC on the risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA - first update. *Euro Surveill*. 2021;26(3). DOI: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.3.2101211
40. (WHO). WHO. Considerations for implementing a risk-based approach to international travel in the context of COVID-19 [updated 16 December 2020; cited 19 January 2021]. . Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Risk-based-international-travel-20201>. 2021.
41. Eaton L. Covid-19: WHO warns against "vaccine nationalism" or face further virus mutations. *Bmj*. 2021;372:n292. DOI: 10.1136/bmj.n292
42. Salud OMdI. Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19. <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator> Consultado el 8/04/2021. 2021.
43. Gavi. Covax vaccine roll out. <https://www.gavi.org/covax-facility> Consultado el 8/04/2021. 2021. DOI:
44. Ghebreyesus TA, U. vdL. Noticias de la OMS . <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/a-global-pandemic-requires-a-world-effort-to-end-it-none-of-us-will-be-safe-until-everyone-is-safe> Consultado el 8/04/2021. 2021.

José Miguel Rodríguez  
González-Moro<sup>1</sup>  
José Luis Izquierdo Alonso<sup>2</sup>

## Tratamiento antibiótico oral de la exacerbación de la EPOC. Más allá de la COVID-19

<sup>1</sup>Servicio de neumología. Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" Alcalá de Henares. Hospitales Vithas Madrid

<sup>2</sup>Servicio de neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.

### Article history

Received: 6 September 2021; Accepted: 10 September 2021; Published: 17 September 2021

### RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluye a los pacientes con bronquitis crónica y/o enfisema que tienen en común a presencia de una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo, con clínica de disnea y cuya historia natural se ve modificada por episodios agudos de exacerbaciones. La exacerbación (EAEPOC) se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica caracterizado por un empeoramiento mantenido de síntomas respiratorios. Es necesario distinguir una nueva EAEPOC de un fracaso terapéutico previo o de una recaída. Las EAEPOC se hacen con el tiempo más frecuentes e intensas deteriorando la función pulmonar y la calidad de vida. El diagnóstico de una EAEPOC consta de 3 pasos esenciales: a) diagnóstico diferencial; b) establecer la gravedad, y c) identificar su etiología. La principal causa las agudizaciones es la infección, tanto bacteriana como viral. Los antibióticos están especialmente indicados en las EAEPOC grave y la presencia de esputo purulento. Los betalactámicos (amoxicilina-clavulánico y cefditoreno) y las fluoroquinolonas (levofloxacino) son los antimicrobianos más utilizados. Esta revisión realiza una actualización del problema de la exacerbación aguda con origen infeccioso desde una perspectiva de la etiología, resistencias a los antimicrobianos, estudios microbiológicos, la estratificación del riesgo y el manejo antimicrobiano. Se analiza el riesgo, pronóstico y características de los pacientes con EPOC que desarrollan COVID19.

**Palabras clave:** EPOC, Exacerbación, Antimicrobianos, Resistencias, Cefditoreno, Fluoroquinolonas, COVID-19

### Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19

### ABSTRACT

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) includes patients with chronic bronchitis and / or emphysema who have in common the presence of a chronic and progressive airflow obstruction, with symptoms of dyspnea and whose natural history is modified by acute episodes of exacerbations. Exacerbation (EACOPD) is defined as an acute episode of clinical instability characterized by a sustained worsening of respiratory symptoms. It is necessary to distinguish a new EACOPD from a previous treatment failure or a relapse. EACOPD become more frequent and intense over time, deteriorating lung function and quality of life. The diagnosis of EACOPD consists of 3 essential steps: a) differential diagnosis; b) establish the severity, and c) identify its etiology. The main cause of exacerbations is infection, both bacterial and viral. Antibiotics are especially indicated in severe EACOPD and the presence of purulent sputum. Beta-lactams (amoxicillin-clavulanate and cefditoren) and fluoroquinolones (levofloxacin) are the most widely used antimicrobials. This review updates the problem of acute exacerbation with infectious origin from the perspective of etiology, antimicrobial resistance, microbiological studies, risk stratification, and antimicrobial management. The risk, prognosis and characteristics of COPD patients who develop COVID19 are analyzed.

**Keywords:** COPD, Exacerbation, Antimicrobials, Resistance, Cefditoren, Fluoroquinolones, COVID-19

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un cuadro clínico y funcional grave, en general progresivo y cuya evolución crónica natural se ve modificada por la aparición de exacerbaciones, que a su vez representan una causa frecuente

Correspondencia  
José Miguel Rodríguez González-Moro  
Servicio de neumología.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias  
Campus Universitario. Alcalá de Henares  
E-mail: rodriguezgmjm@vithas.es

de hospitalización y muerte [1]. Los datos más recientes del estudio EPISCAN II, realizado en España, muestran que entre un 9-10% de la población mayor de 40 años sufre la enfermedad [2-3] y que la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad en el mundo [1]. La historia natural de la EPOC está condicionada por la existencia de tos, expectoración y, sobre todo, disnea progresiva, e incluye episodios repetidos de exacerbación, que modifican y agravan estos síntomas. La agudización grave es infrecuente en los estadios precoces de la EPOC, pero representa una característica habitual de la enfermedad cuando está en un estadio más evolucionado. El deterioro de la función respiratoria ( $FEV_1$ ) y sufrir una primera exacerbación moderada o grave son marcadores importantes indicativos de que el paciente va a continuar presentando nuevas exacerbaciones. Las exacerbaciones son responsables de una importante morbi-mortalidad, utilización de recursos sanitarios y de costes socioeconómicos. Los enfermos exacerbadores frecuentes tienen peor calidad de vida, una disminución más rápida de la función pulmonar y una mayor posibilidad de sufrir reingresos hospitalarios. La mortalidad intrahospitalaria varía entre un 4-30% y su presencia se asocia con la gravedad de la exacerbación, especialmente el desarrollo de insuficiencia respiratoria, la edad avanzada, la malnutrición y la presencia de comorbilidades [1].

En la literatura hay publicadas guías y consensos sobre el tratamiento y manejo de las exacerbaciones, tanto en el contexto global de la enfermedad [5-6] y como otras más específicas, sobre la utilización de antibióticos en los casos de agudización infecciosa [7-8]. La aparición en diciembre del 2019 de la pandemia por la COVID19 ha cambiado la perspectiva de las exacerbaciones en el sentido por un lado de una disminución de estas, que puede ser atribuido al efecto mascarilla y el aislamiento social; y por otra parte ha surgido un debate en la literatura acerca de si la EPOC supone un mayor riesgo de contraer la COVID19 y de fallecer como consecuencia de esta [8-10]. La edad avanzada de estos pacientes, el deterioro de la función pulmonar, las comorbilidades y la historia de tabaquismo suponen ya de por sí un factor de peor evolución en cualquier infección respiratoria [11], y la infección por SARS-CoV-2 representa sin duda un factor determinante.

## CONCEPTO

La agudización o exacerbación de la EPOC (EAEPOC) se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido en el tiempo de los síntomas respiratorios. Desde el punto de vista fisiopatológico, las EAEPOC son eventos complejos habitualmente relacionados con un incremento de la inflamación local y sistémica, aumento de la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a la aparición de síntomas, como el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo [5,7]. Otros síntomas posibles en las exacerbaciones más graves son la presencia de taquicardia, taquipnea, sibilantes, intolerancia al ejercicio, sensación de opresión torácica, fiebre, somnolencia y confusión (hipercapnia y acidosis respiratoria)

## FRECUENCIA Y GRAVEDAD

Existe una gran variabilidad individual en la frecuencia de exacerbaciones entre los pacientes con EPOC y es mayor a medida que la enfermedad progresa. En promedio, los pacientes con EPOC experimentan entre 1 y 4 exacerbaciones/año. Sin embargo, la distribución es muy variable, pues mientras algunas personas no presentan estos episodios, otras lo hacen de forma repetida (fenotipo agudizador). En bastantes ocasiones, estos episodios se observan agrupados y continuados, lo que plantea la duda de si realmente son nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. De hecho, guías como GesEPOC han establecido en su clasificación la existencia del fenotipo exacerbador [12,13] a la hora de pautar un determinado tratamiento, y han introducido los conceptos de fracaso terapéutico, recaída y recurrencia, que analizaremos posteriormente.

El factor más importante para el desarrollo de las EAEPOC es la gravedad de la obstrucción ( $FEV_1$ ) y el condicionante de riesgo de mortalidad son las hospitalizaciones previas [15]. La relación función pulmonar y riesgo de EAEPOC no es estrictamente lineal e intervienen otros factores, como los antecedentes de agudizaciones previas, edad avanzada, años de evolución de la enfermedad, hipersecreción de moco con la tos, uso de antibióticos o corticoides sistémicos en el último año y enfermedades asociadas como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes, osteoporosis, depresión, cáncer de pulmón o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se ha señalado que el fenotipo agudizador frecuente (presentan dos o más exacerbaciones graves al año) tienen peor pronóstico en cuanto a mortalidad y descenso anual acelerado del  $FEV_1$  (GOLD 2021) [5].

La gravedad de las EAEPOC se relaciona con el grado funcional basal o previo, presencia de comorbilidad y número de exacerbaciones previas [5].

-Leve: si solo requiere de tratamiento con broncodilatadores de acción corta (salbutamol).

-Moderada, si requiere además utilización de antibióticos y/o corticoides orales.

-Grave, si precisa de hospitalización y, en estos casos es frecuente que se acompañen de insuficiencia respiratoria

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EAEPOC es fundamentalmente clínico, aunque se espera que en un futuro próximo estén disponibles algunos marcadores biológicos que aumenten la precisión diagnóstica [5,6,12,13]. Se recomienda realizar una anamnesis que incluya el diagnóstico de confirmación previo de EPOC mediante espirometría, historia de exacerbaciones anteriores, gravedad de los síntomas respiratorios en función de su situación basal previa, exposición al humo del tabaco u a otros tóxicos ambientales y la presencia de comorbilidad.

Los pacientes que han recibido tratamiento de agudiza-

ción en las cuatro semanas previas se considera que no presentan una EAEPPOC como tal, puesto que esta situación indica recaída, fracaso terapéutico o recurrencia [12,13]. Para la valoración diagnóstica y de la gravedad, dependiendo de si la consulta se produce en atención primaria u hospitalaria, se recomienda realizar una serie de exploraciones complementarias. En el ámbito de la atención primaria es necesario medir la presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno con pulsioxímetro, identificar la presencia de taquipnea, edemas periféricos y observar si existe uso de musculatura accesoria. En el ámbito de urgencias hospitalarias, el estudio debe considerar además realización de analítica sanguínea que incluye dímero D, péptido natriurético tipo B (BNP) y troponinas (en función de datos clínicos), radiografía de tórax, gasometría arterial, ECG (detectar presencia de arritmias o cardiopatía isquémica), y ecocardiograma. Un cultivo de esputo está indicado solo en exacerbaciones frecuentes, graves o muy graves, necesidad de ventilación mecánica o en aquellas que no hayan respondido al tratamiento antibiótico empírico inicial. Por último, hay que valorar la realización de hemocultivos en pacientes con fiebre.

## ANTIBIOTICOS EN LA EXACERBACION DE LA EPOC

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la primera causa de EAEPPOC. Estas exacerbaciones representan una importante carga asistencial para la atención médica en los ámbitos de atención primaria y hospitalaria, especialmente durante el periodo invernal. Un elevado porcentaje de casos de exacerbación son de origen vírico, incluida la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS). El aspecto más importante estriba en el diagnóstico y tratamiento de las posibles infecciones bacterianas, para las que se requiere una indicación adecuada del tratamiento antibiótico. Esta decisión implica realizar una prescripción exclusiva del mismo en los casos necesarios, eficaz para evitar el fracaso terapéutico y con la duración adecuada para no incrementar las resistencias bacterianas ni los efectos adversos en el huésped.

En los pacientes que presentan una EAEPPOC, la decisión del tratamiento antimicrobiano se realiza en general sin esperar a los resultados microbiológicos, atendiendo a la gravedad del episodio y de la propia enfermedad y a datos clínicos. Se han publicado recomendaciones terapéuticas y consensos para el manejo antibiótico de la EAEPPOC, siempre basadas en la evidencia científica disponible o en opiniones de expertos cuando ésta no existe [4-6]. Los objetivos de estas recomendaciones y sus actualizaciones, es reducir la heterogeneidad, proporcionar ayuda en la toma de decisiones clínicas para disminuir la morbi-mortalidad y desarrollar estrategias preventivas.

Dos aspectos claves para considerar en la EAEPPOC de causa bacteriana son la elección del antibiótico y de su vía de administración. En la elección del antimicrobiano deben tenerse en cuenta las tasas de curación demostradas en la práctica clínica, la tolerabilidad y el posible impacto en la selección de mecanismos de resistencia, tanto sobre los patógenos infectantes como en los microorganismos que integran la micro-

biota en cualquier localización. De forma general, la vía oral se emplea en pacientes no hospitalizados, que representan la mayor parte de los episodios de neumonía comunitaria y de exacerbaciones de los pacientes con EPOC. Además, los antibióticos orales se utilizan en la terapia secuencial tras el tratamiento endovenoso que, en la mayoría de las ocasiones, suele iniciarse en el propio hospital durante el ingreso [16].

En este apartado abordaremos tres aspectos básicos para la adecuada selección de antibióticos orales en las EAEPPOC que son la efectividad, los efectos adversos y el impacto sobre la microbiota, incluyendo la emergencia y selección de resistencias [16,17].

**a) Efectividad del antibiótico.** Hablar de efectividad del antibiótico obliga a conocer cuáles son los microorganismos frente a los cuales nos enfrentamos con mayor frecuencia, de que antimicrobianos disponemos y cuál es la situación de las resistencias frente a ellos y tener en cuenta la denominada terapia secuencial, que permite un paso rápido desde tratamiento parenteral a oral (Tabla 1).

Tabla 1	Efectividad antibiótico exacerbación EPOC: factores implicados
1.-Microorganismos implicados	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
2.-Resistencias antibióticas	Betalactámicos Macrólidos Quinolonas
3.-Terapia secuencial	Mismo antibiótico Antibiótico misma clase y equivalencia Diferente antibiótico

**1. Microorganismos frecuentes en EAEPPOC.** Un tercio de las exacerbaciones se deben a infecciones víricas y otro 20%, e incluso más en el caso de exacerbaciones graves, presentan una etiología mixta, vírica y bacteriana. En las exacerbaciones leves y moderadas, las bacterias más habitualmente encontradas son *Haemophilus influenzae* (20-30%), *Streptococcus pneumoniae* (10-15%) y *Moraxella catarrhalis* (10-15%) [6,7,18]. En el caso de las exacerbaciones graves, hay un aumento de microorganismos gramnegativos entéricos y específicamente de *Pseudomonas aeruginosa* (Tablas 2 y 3). Los factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa*, son la hospitalización reciente, la institucionalización, la administración de antibióticos en los 3 meses previos o más de 4 veces al año, la existencia de un FEV<sub>1</sub> <30% (Tabla 3), el tratamiento previo con corticoides orales, la presencia de bronquiectasias y la colonización o aislamiento previo de *P. aeruginosa* [19].

La situación postcovid no parece haber modificado esta flora, aunque como ya hemos comentado si se ha puesto de



manifiesto una disminución de EAEPOC, que deberá irse "normalizando" conforme se vaya controlando la pandemia y se vuelva a una situación epidemiológica y social más cerca de la normalidad.

Tabla 2	Microorganismos implicados en la exacerbación de la EPOC en función de la gravedad y antibióticos indicados		
Gravedad de la agudización	Microorganismos	Antibiótico de elección	Alternativa
Agudización leve	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno	Levofloxacino <sup>b</sup> Moxifloxacino <sup>b</sup>
Agudización moderada	Añadir <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina y Enterobacterias	v.o.	
		Cefditoreno Amoxicilina-ácido clavulánico	Levofloxacino <sup>b</sup> Moxifloxacino <sup>b</sup>
Agudización grave-muy grave SIN riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Añadir al anterior <i>P. aeruginosa</i>	i.v.	
		Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima	Levofloxacino <sup>b</sup> Moxifloxacino <sup>b</sup>
Agudización grave-muy grave CON riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Añadir al anterior <i>P. aeruginosa</i>	β-lactámico con actividad antipseudomónica <sup>a</sup>	Quinolonas con actividad antipseudomónica <sup>c</sup>

Se recomienda siempre que aparezca un cambio en el color del esputo. En la agudización moderada o grave también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, haya incremento de la disnea y del volumen del esputo.

<sup>a</sup>Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima, ceftalozano-tazobactam

<sup>b</sup>FDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos

<sup>c</sup>Ciprofloxacino 500-700 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas

Tabla 3	Microorganismos implicados en la exacerbación de la EPOC en función del grado de obstrucción (FEV1)	
	FEV1%	Microorganismos
Leve- Moderado	>50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>
Grave	30-50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> (sensibilidad reducida a penicilina) <i>P. aeruginosa</i> Enterobacterias
Muy grave	<30%	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> resistente Enterobacterias multiresistente <i>P. aeruginosa</i> multiresistente

FEV<sub>1</sub> volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado como porcentaje del valor teórico de referencia.

**2. Resistencia antimicrobianos.** En este apartado se revisa el espectro bacteriano de los antibióticos orales frente a los microorganismos habituales en infecciones respiratorias y las resistencias a los mismos.

***Streptococcus pneumoniae.*** El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en el neumococo ha sido en estos años motivo de preocupación y ha dado lugar a múltiples estudios para su vigilancia epidemiológica [20,21]. Éstos también han sido propiciados por el interés derivado del uso de vacunas frente a *S. pneumoniae* para prevenir la infección neumocócica invasiva. El porcentaje de aislados con sensibilidad reducida a la penicilina en España en 2017, publicado en el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network fue de un 25% [22]. Frente a los macrólidos también se encuentra un elevado porcentaje de resistencia (21,8%) así como a penicilinas y macrólidos simultáneamente (12,4%). De entre las cefalosporinas orales, cefditoreno tiene mayor actividad que cefuroxima y cefixima frente a neumococo [23]. De hecho, cefditoreno es la única cefalosporina oral incluida en las recomendaciones españolas para el manejo de la EPOC [6] y de la neumonía comunitaria [24].

***Haemophilus influenzae.*** La resistencia de *H. influenzae* a ampicilina y amoxicilina oscila en España entre un 20-25%, debido tanto a un mecanismo de resistencia no mediado por betalactamasas como a la producción de estas enzimas. En cepas que presentan los mecanismos de resistencia anteriores, puede haber menor sensibilidad también a las cefalosporinas orales como cefaclor o cefuroxima, aunque no frente a cefditoreno. Las tasas de resistencia a cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima y cefaclor) varía entre 5-15% y es <1% para las de 3ª generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoreno) y las fluoroquinolonas [25].

***Moraxella catarrhalis.*** La mayoría de las cepas (75-95%) son productoras de betalactamasas, por lo que son resistentes a las aminopenicilinas. Sin embargo, estos aislados son sensibles en un 99% a las fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de 3ª generación, porcentaje que es ligeramente inferior en las cefalosporinas de 2ª generación. En referencia a los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad in vitro [25].

**3. Tratamiento secuencial.** La terapia secuencial consiste en realizar el paso del tratamiento parenteral a la vía oral y puede hacerse con el mismo fármaco (sequential therapy), con otro antibiótico de la misma clase y equivalente (switch therapy) o bien con un antibiótico diferente (step-down therapy) [26]. En las EAEPOC que precisan atención hospitalaria, la vía inicial de administración del fármaco es intravenosa, ya que proporciona un comienzo rápido del efecto del antibiótico y evita el paso del fármaco por el sistema gastrointestinal. Para que la terapia secuencial sea adecuada conviene que los antibióticos orales sean de la misma familia que los endovenosos y de hecho, la mayoría de los antibióticos utilizados en

la EAEPOC disponen de formulación intravenosa y oral (Tabla 4). Como puede apreciarse, la biodisponibilidad oral de las quinolonas es excelente por lo que se recomienda utilizarlas en tratamiento oral siempre que sea posible.

Tabla 4 Tratamiento secuencial recomendado según antibiótico		
Antibiótico iv	Antibiótico oral	Biodisponibilidad (%)
Igual fármaco / similar AUC		
Levofloxacin 500 mg/ 24 h	Levofloxacin 500 mg/ 24 h	100
Moxifloxacin 400 mg/ 24 h	Moxifloxacin 400 mg/ 24 h	90
Clindamicina 600-900 mg/ 8 h	Clindamicina 450-600 mg/ 8 h	90
Igual fármaco / menor AUC		
Amox-clav 1-2 g/125 mg/ 8 h	Amox-clav 875 mg/125 mg/ 8 h	75
Claritromicina 500 mg/ 12 h	Claritromicina 500 mg/ 12 h	50
Azitromicina 500 mg/ 24 h	Azitromicina 500 mg/ 24 h	40
Diferente fármaco/ diferente AUC		
Ceftriaxona 1-2 g/24 h	Cefditoreno 400 mg/ 12 h	-

AUC: área bajo la curva. Amox-clav: amoxicilina-clavulánico

Modificada de la referencia 16

En el caso de amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas existen presentaciones del mismo antibiótico para ambas vías de administración. En el caso de las cefalosporinas intravenosas de 3ª generación, la terapia secuencial más adecuada es cefditoreno por presentar similar espectro y actividad intrínseca [27]. Los beneficios de la estrategia secuencial son directos tanto para el paciente (mayor confort, alta precoz y menor riesgo de infección nosocomial), como para el sistema sanitario (reducción de la estancia hospitalaria y de los costes) [17]. Para cumplir este doble objetivo es preciso asegurar varios puntos: similar espectro bacteriano, buena biodisponibilidad, tolerancia gastrointestinal y baja selección de mutantes resistentes en el tubo digestivo. No obstante, cuando se realiza un tratamiento secuencial es conveniente valorar la posibilidad de proceder a un desescalado (reducción del espectro antibacteriano) respecto al tratamiento empírico inicial.

Es recomendable pasar a un tratamiento oral cuando el paciente ha alcanzado una estabilidad clínica o buena respuesta. Los pacientes en tratamiento intravenoso con amoxicilina-clavulánico, fluoroquinolonas o macrólidos deben continuar con el mismo antibiótico vía oral y si recibían cefalosporinas endovenosas de 3ª generación, cefditoreno oral es el fármaco de elección al disponer de un espectro similar [6].

#### 4. Indicación adecuada del tratamiento antibiótico.

Aunque la causa más frecuente de EAEPOC es la infección bacteriana del árbol traqueobronquial, existen otras etiologías (virus, contaminación tromboembolismo, insuficiencia cardíaca,

etc), por lo que la identificación de la causa que provoca esta EAEPOC es de gran importancia de cara a la planificación de un tratamiento adecuado. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los casos la etiología no se llega a conocer.

El incremento progresivo de las resistencias bacterianas se ha considerado como una emergencia sanitaria. Entre los principales factores implicados se incluye el uso repetido y prolongado de los antimicrobianos. Por lo tanto, es importante discriminar a los pacientes que puedan tratarse de manera segura sin antibióticos y optimizar el tratamiento en aquellos que lo precisan. Se han descrito marcadores como la PCR y la procalcitonina, pero no se ha determinado la utilidad sistemática de su realización en los casos de EAEPOC y su uso se reserva para determinados casos [14].

Los criterios clásicos de Anthonisen [18], basados en los datos clínicos de cambios en la sintomatología, aumento de la disnea de la tos y del esputo, y sobre todo cambio en la coloración de este, con todas las posibles críticas siguen estando presentes en nuestro día a día. La guía GesEPOC [14] en una reciente actualización mostró un enfoque muy novedoso sobre exacerbaciones que analizaremos en otro apartado de esta revisión.

En una revisión de la Cochrane 2018 [28], los autores señalan que el uso de antibióticos en exacerbaciones leves puede reducir el fracaso terapéutico desde los 7 días hasta el mes de tratamiento. Tickoo et al. [29] encontraron que el uso de un panel diagnóstico de virus en las exacerbaciones leves/moderadas de la EPOC reducía el uso de antibióticos del 77 al 63% al alta de los pacientes. Blasi et al. [30] compararon cefditoreno (5 días 200 mg/día) frente a levofloxacin (7 días 500 mg/día) en la exacerbación de EPOC, encontrando similar tasa de curación clínica, erradicación microbiológica y respuesta inflamatoria. Este estudio incluso señala que con el betalactámico los niveles de IL-6 descienden entre los días 6-9.

**b) Seguridad y efectos secundarios de los antibióticos.** La administración de antibióticos, como sucede con cualquier otro medicamento, puede ocasionar la aparición de efectos adversos. La incidencia no se conoce bien, aunque algunos trabajos indican que puede alcanzar el 20% [31,32]. Los efectos adversos más comunes de los antibióticos son reacciones alérgicas y daños orgánicos, y en su desarrollo intervienen: 1) la asociación con otros fármacos, 2) el empleo de altas dosis, y 3) factores relacionados con el huésped, como la gravedad y la comorbilidad

En la tabla 5, tomada de Menéndez et al [16,24] se resumen los efectos secundarios más importantes relacionados con la administración de los antibióticos más frecuentemente utilizados en las infecciones respiratoria. Una llamada de atención debido a su amplia utilización y que hay que destacar son los efectos musculoesqueléticos y vasculares relacionados con la utilización de quinolonas. También la utilización de macrólidos, puede producir una prolongación del intervalo QT, y hay que

recordar su amplia difusión en los casos de la COVID19 de la primera oleada pandémica, cuando se valoró un posible efecto frente al virus, que luego no se confirmó.

<b>Tabla 5</b> Principales efectos adversos de los antibióticos orales más usados en las infecciones respiratorias			
Efectos adversos	Betalactámicos	Macrólidos	Fluoroquinolonas
Reacciones alérgicas	++	+	+
Gastrointestinales	++	++	++
Hepatobiliares	++ <sup>a</sup>	+	+
Neurológicos	+	+	++
Nefrotoxicidad	+	+	++
Cardíacos	+	++	+++
Hematológicos	+	+	+
Músculoesqueléticos	-	-	++
Óticos	-	+	-
Embarazo	-	+	+
Interacciones medicamentosas	-	++	-

<sup>a</sup>Amoxicilina-clavulánico

**c) Desarrollo de resistencias.** El uso de un antimicrobiano en cualquier tipo de infección tiene como objetivo la eliminación del microorganismo causante de la misma. No obstante, condicionado por un efecto darwiniano de selección, los antimicrobianos pueden determinar el desarrollo de resistencias, no solo en el propio microorganismo infectante sino también en los microorganismos que integran la microbiota del paciente. Ambas situaciones pueden producirse simultánea o separadamente durante el curso del tratamiento antimicrobiano. Puesto que las infecciones respiratorias constituyen una de las patologías más prevalentes y que la demanda de antimicrobianos en estas infecciones es elevada, sobre todo en números absolutos en el ámbito extrahospitalario, su potencial impacto en el desarrollo de resistencias es muy elevado [33].

Se ha documentado ampliamente el desarrollo de resistencia durante el tratamiento de procesos respiratorios crónicos como los que se incluyen en la denominada colonización o infección bronquial crónica. Es habitual que los pacientes con este tipo de infección, como la que se produce en el contexto de la EPOC, la bronquitis crónica o las bronquiectasias, precisen durante las exacerbaciones la utilización de diferentes ciclos de tratamiento con antimicrobianos [34,35]. En la neumonía comunitaria el proceso de selección es menos probable y depende del tipo de antimicrobiano, la dosis o la duración del tratamiento [36].

En un apartado anterior se ha analizado la situación actual de resistencias de los principales patógenos implicados en la EAEPOC.

## ABORDAJE INTEGRAL POSTCOVID DE LA EXACERBACION INFECCIOSA DE LA EPOC

Aunque seguimos con sucesivas oleadas pandémicas de la COVID19, la vacunación progresiva de la población hace que sea esperable una disminución progresiva de la incidencia y que se transforme en una infección endémica. Es momento de hacer una aproximación esquemática a las exacerbaciones infecciosas que presentan los pacientes con EPOC [14]. En este esquema conoceremos las diferentes definiciones relacionadas con la exacerbación, el diagnóstico de causa bacteriana y la utilización de antibióticos.

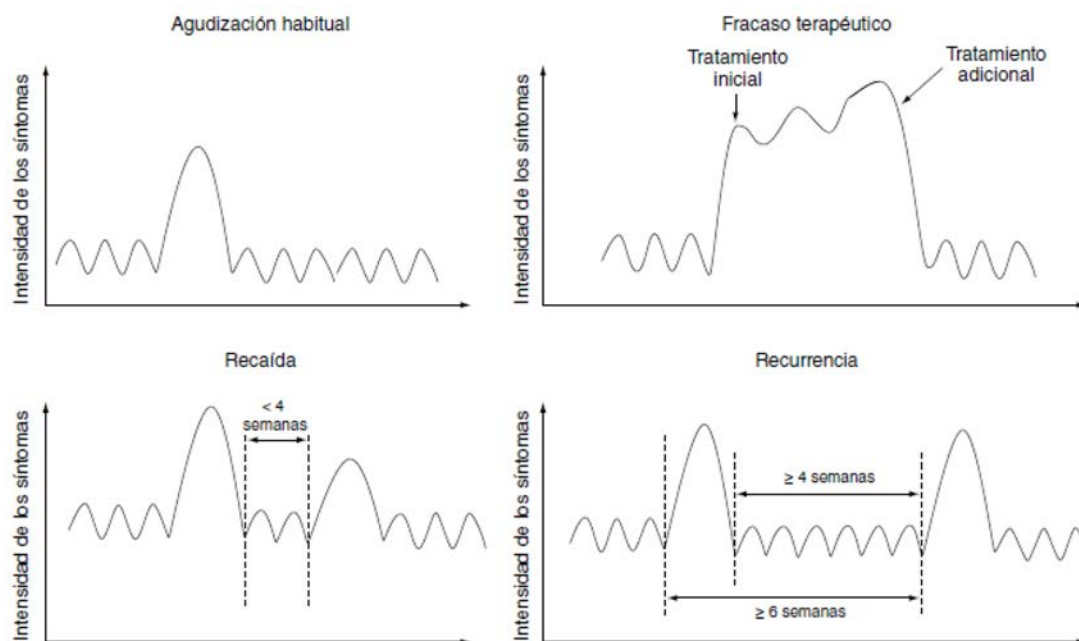
**Definiciones.** En primer lugar, una vez conocido que entendemos por EAEPOC, es importante establecer, siguiendo las recomendaciones de GesEPOC [14] las siguientes definiciones relacionadas con estas y que se recogen de forma gráfica en la figura 1:

- **Fracaso terapéutico:** se define como un empeoramiento de síntomas que sucede durante la propia agudización y que requiere un tratamiento adicional<sup>6</sup>. La recuperación media después de experimentar una agudización es de aproximadamente 2 semanas. No obstante, algunos pacientes no se recuperan de forma completa hasta las 4-6 semanas.

- **Recada:** cuando se produce un nuevo empeoramiento de síntomas entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores.

- **Recurrencia:** se produce cuando los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde la agudización precedente, después de un periodo de relativo buen estado de salud. Para ello se establece que deben haber transcurrido al menos 4 semanas después de completar el tratamiento de la agudización previa o bien 6 semanas desde que se iniciaron los síntomas<sup>6</sup>. Las recurrencias son nuevas agudizaciones que se producen en un mismo año. Se considerarán precoces si aparecen entre 4 y 8 semanas tras el episodio anterior, y tardías si aparecen después de este intervalo de tiempo.

**Etiología bacteriana.** En segundo lugar, hay que establecer el diagnóstico y la gravedad de esta. En este artículo nos referimos solo a la etiología infecciosa bacteriana y reconocerla es fundamental. Los datos clínicos establecidos por Anthonisen et al [18] que figuran en la tabla 6 siguen siendo los únicos que disponemos en la actualidad. Reconocer la etiología de la agudización no resulta sencillo. El análisis del esputo (tinción de Gram y cultivo) estará especialmente indicado en los pacientes con agudizaciones graves o muy graves que presenten frecuentes agudizaciones, necesidad de ventilación asistida o ante un fracaso del tratamiento antibiótico. Sin embargo, en la mayoría de los casos la aproximación diagnóstica será clínica. Anthonisen et al [18] demostraron que la administración de antibióticos en la EPOC era más eficaz que el placebo en



**Figura 1** Evolución exacerbaciones EPOC

GesEPOC adaptada de la referencia 14

las agudizaciones que cumplan al menos dos de los siguientes tres criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo. Sin embargo, de los tres criterios recomendados, el que mejor predice la infección bacteriana es el cambio en la coloración del esputo (purulencia) [37]. Por el contrario, el esputo mucoso pocas veces se asocia a infección bacteriana [38] y en estos casos hay que considerar virus, contaminación u otros factores como el tromboembolismo pulmonar.

Existe una gran actividad de investigación sobre biomarcadores de infección bacteriana en las agudizaciones. En un metaanálisis reciente se sugiere que la procalcitonina podría ser de utilidad para disminuir la prescripción de antibióticos,

sin que afecte a la tasa de fracasos terapéuticos, la duración de hospitalización, la recurrencia o la mortalidad [39]. Sin embargo, debido a limitaciones metodológicas, la evidencia todavía es baja o moderada, por lo que de momento no se puede establecer una recomendación general de uso de este biomarcador para establecer la etiología de una agudización.

Para tratar de identificar la causa de la agudización y establecer adecuadamente el diagnóstico diferencial, GesEPOC [14] propone una aproximación diferente según el nivel asistencial donde se atienda la descompensación. Las figuras 2 y 3 resumen de forma gráfica el proceso diagnóstico que se debe realizar en el ámbito ambulatorio y en el hospitalario.

**Utilización de antibióticos.** En tercer lugar, se recomienda utilizar antibióticos durante una agudización siempre que aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana. La reciente normativa de la ERS/ATS recomienda el uso ambulatorio de antibióticos, en especial si hay cambios en el color del esputo [27].

- En la agudización leve estará indicado el uso de antibióticos en presencia de esputo purulento [40-42].

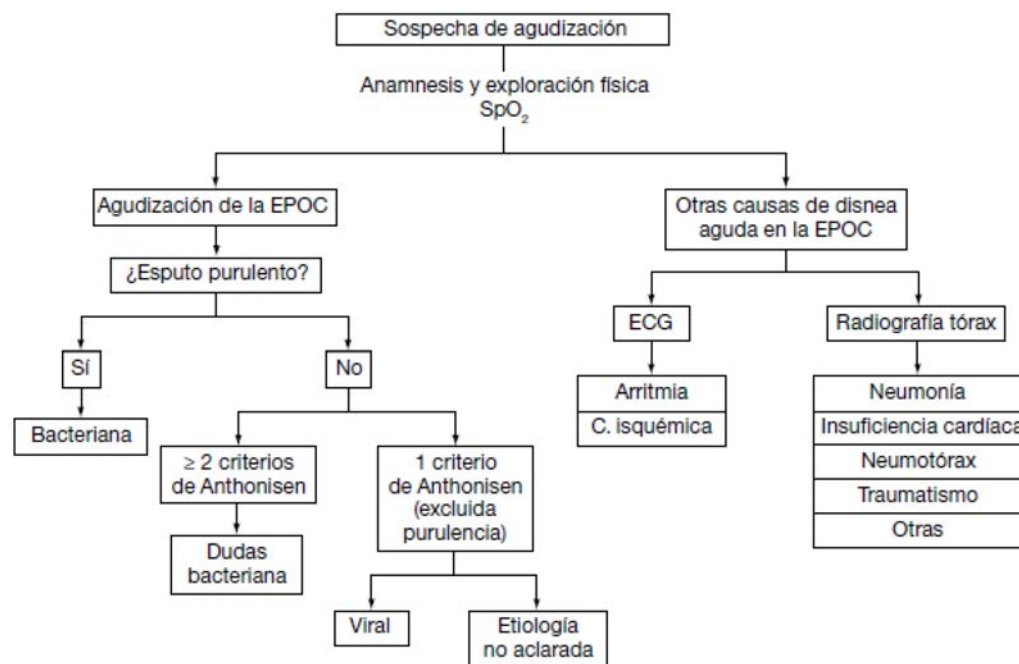
- En la agudización moderada o grave, también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, exista incremento de la disnea y del volumen del esputo.

- En las agudizaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura antibiótica es obligada, ya que ha demostrado reducir la incidencia de neumonía

Tabla 6	Criterios de Anthonisen
Síntomas cardinales	Tipo de exacerbación
Aumento de disnea	Tipo I: los tres síntomas
Aumento expectoración	Tipo II: dos de los tres síntomas
Aumento purulencia	Tipo III: uno de los tres síntomas
*cambio de color	

Modificado de Anthonisen et al [18]. Se recomienda utilización de antibióticos en agudización tipo I y en la de tipo II cuando existe purulencia del esputo





**Figura 2** Diagnóstico ambulatorio de la etiología de la agudización de la EPOC.

C. isquémica: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; SpO<sub>2</sub>: saturación arterial periférica de oxígeno.

GesEPOC adaptada de la referencia 14

secundaria y también reducir de forma significativa la mortalidad [43,44].

Los antibióticos recomendados con la dosis, duración y vía están recogidos en las tablas 2 y 4 y de forma esquemática se expone a continuación:

1º) En situaciones de EAEPOC moderada y sin factores de riesgo para la infección por pseudomona está indicado iniciar tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico a dosis de 875/125 mg vía oral cada 8 horas durante 5 días o cefditoreno 400 mg/12 horas durante 5 días.

En pacientes con alergia a la penicilina o en una agudización moderada sin respuesta favorable al tratamiento empírico anterior, se recomienda levofloxacin 500 mg vía oral cada 24 horas durante 7 días o moxifloxacin 400 mg vía oral cada 24 horas durante 5 días.

2º) Pacientes con EAEPOC grave o muy grave, sin riesgo de infección por pseudomona la indicación será de tratamiento con levofloxacin 500 mg vía oral cada 24 horas durante 7 días o cefditoreno 400 mg/12 horas por vía oral durante 5 días.

3º) En los casos de pacientes con EAEPOC grave o muy grave y factores de riesgo para infección por pseudomona (que requieran ventilación mecánica, hospitalización reciente, administración de antibióticos al menos en cuatro ocasiones en el último año, FEV<sub>1</sub> <50 del predicho, presencia de bronquiect-

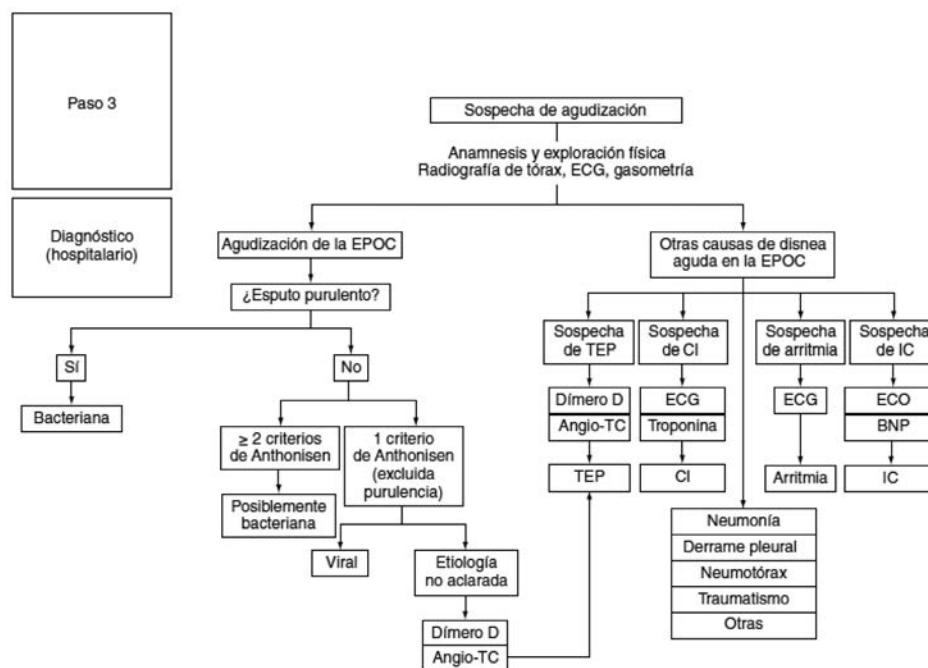
tasias, o su aislamiento en una exacerbación previa o en fase estable) se recomienda tratar con ciprofloxacino 750 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días o levofloxacin 500 mg vía oral cada 24 horas durante 7 días.

Debido a la falta de actividad de cefixima en grampositivos (neumococo) y a la deficiente concentración que la cefuroxima alcanza en pulmón a la dosis comercializada, ninguna de las dos opciones es aconsejable. Por estas razones, la cefalosporina oral recomendada para patología respiratoria es cefditoreno a 400mg cada 12h.

En los enfermos hospitalizados se puede considerar el inicio del antibiótico por vía intravenosa y valorar, en cuanto sea posible, el paso a vía oral, siguiendo las recomendaciones efectuadas en el apartado dedicado a terapia secuencial (tabla 4).

## EPOC Y COVID-19

Una investigación del Registro SEMI-Covid-19 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) que describe las características clínicas y pronóstico de personas con EPOC hospitalizados en España debido a la infección por SARS-CoV-2, señala que la tasa de mortalidad en estos pacientes es del 38,3%, el doble que la de pacientes COVID-19 hospitalizados que no presentaban EPOC (19,2%). Aunque cabrían esperar cifras más elevadas, solamente un 7,16 % de los pacientes hospitalizados por COVID19 y analizados en el estudio (n=10.420)



**Figura 3** Diagnóstico hospitalario de la etiología de la agudización de la EPOC.

Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; BNP: péptido natriurético tipo B; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; IC: insuficiencia cardíaca; TEP: tromboembolia pulmonar.

GesEPOC adaptada de la referencia 14

tenían EPOC como patología previa en el momento del ingreso. No obstante, pese a esta baja prevalencia, en caso de contraer la infección, los pacientes COVID19 con EPOC tienen una enfermedad más grave y con peor pronóstico. Además, se encontró que los pacientes con EPOC hospitalizados por infección COVID19 tenían mayor edad que aquellos sin la enfermedad (77 años frente a 68 años) y más comorbilidades (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad isquémica o fallo renal), con un mayor índice de Charlson [45]. Las causas para explicar esta menor prevalencia pueden deberse a un cumplimiento más estricto de las medidas preventivas por parte de los pacientes con EPOC, el posible infradiagnóstico o pobre reconocimiento de la EPOC en pacientes diagnosticados de COVID19, el efecto protector por respuesta inmunitaria o el beneficio potencial de los tratamientos inhalados (protector). Teóricamente los pacientes con EPOC tienen mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 dado que este virus utiliza como vía de entrada el receptor de la ECA-2 y la expresión en esta enzima está incrementado en estos enfermos [46,47].

La posibilidad de que el tratamiento inhalado influya en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 no se basa solo en datos de prevalencia en ingresados con COVID19. En modelos in

vitro, los corticoides inhalados (solos o en combinación con broncodilatadores) han sido capaces de suprimir la replicación de coronavirus y la producción de citocinas. Por tanto, quizá podría plantearse también la posibilidad de evaluar un potencial papel protector frente al SARS-CoV-2 del uso de estos fármacos [48,49].

En estudios observacionales retrospectivos se ha visto que los pacientes con EPOC y COVID19 desarrollaron mayor probabilidad de coinfecciones bacterianas o fúngicas (20% frente a 5,9%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (20% frente a 7,3%), shock séptico (14% frente a 2,3%) e insuficiencia renal aguda (12% frente a 1,3%). Estos pacientes con EPOC y COVID19 también tienen mayor riesgo de ingreso en intensivos (UCI) y uso de ventilación mecánica (HR 2,17; IC 95% 1,4-3,38; P = 0,001) o de muerte (HR: 2,28; IC 95%: 1,15-4,51; P = 0,019) [50].

En revisiones sistemáticas, que incluyen pacientes con EPOC y COVID-19, se la prevalencia de EPOC y tabaquismo fue del 2% (IC 95% 1-3) y 9% (IC 95% 4-14), respectivamente. Cuando se compararon los pacientes COVID-19 con EPOC con aquellos que no tuvieron EPOC, se demostró que los primeros tenían un riesgo más alto de enfermedad severa 63% frente a 33,4% (RR 1,88; IC 95% 1,4-2,4), además de mortalidad más elevada (60%). Los fumadores activos y los exfumadores pre-

sentaron complicaciones graves en el 22% y 46%, de los casos respectivamente. El riesgo de tener complicaciones severas en los fumadores, comparado con los no fumadores, fue 1,45 veces mayor, con IC 95% 1,03-2,04 [51,52].

En resumen, la aparición de la pandemia de COVID19 debe priorizar el diagnóstico y manejo de la EAEPOC, y diferenciar las exacerbaciones agudas infecciosas y no infecciosas, para evitar la sobreutilización de antibióticos en los casos en los que no es necesario. En la situación actual de SARS-CoV-2, esta infección viral pudiese ser una de las causas de agudización y es necesario descartarla en cualquier enfermo, más si es EPOC, que consulta por síntomas respiratorios de nueva aparición o empeoramiento de los existentes.

## CONFLICTOS DE INTERES

Este manuscrito ha sido redactado por los autores como parte de un programa de formación financiado por Meiji Pharma Spain, S.A.

## BIBLIOGRAFIA

- Sadatsafavi M, Xie H, Etminan M, Johnson K, FitzGerald JM; Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018;13:e0191243. DOI: 10.1371/journal.pone.0191243
- Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Francisco García-Río F, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch Bronconeumol* 2019;55: 38-47. doi:10.1016/j.arbres.2018.05.011.
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, Francisco García-Río F, et al. Prevalencia y determinantes de la EPOC en España: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol* 2021;57: 61-69. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.024.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50:1-16. doi:10.1016/s0300-2896(14)70070-5.
- Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Antonio Anzueto A, Martínez FJ, Agustí AA, on behalf of the GOLD Science Committee Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1; 203(1): 24-36. Published online 2021 Jan 1. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO. PMID: PMC7781116
- 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 obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2018;31:461-84. PMID: 30284414.
- Costa Ribas C, Castiñeira Pérez C, Peñín España S. Guía Fistera exacerbaciones aguda de la EPOC 2020 Disponible en <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/exacerbaciones-agudas-epoc>
- Lee SC, Son KJ, Han CH, Park SC, Jung JY. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep*. 2021;11(1):3735. Published 2021 Feb 12. doi:10.1038/s41598-021-83226-9
- Gülsen A, König IR, Jappe U, Drömann D. Effect of comorbid pulmonary disease on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2021;26(6):552-565. doi:10.1111/resp.14049
- 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;29(158):200199. Published 2020 Nov 5. doi:10.1183/16000617.0199-2020
- Guan WJ, Liang WH, Shi Y, Gan LX, Wang HB, He JX, Zhong NS. Chronic Respiratory Diseases and the Outcomes of COVID-19: A Nationwide Retrospective Cohort Study of 39,420 Cases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2645-2655.e14. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.041. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33684635; PMCID: PMC7935669.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):117-121. doi:10.4104/pcrj.2013.00016
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2021 on line DOI: 10.1016/j.arbres.2021.03.005
- Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) – the Spanish COPD Guideline (GesEPOC). 2017 Version Working group of the GesEPOC *Arch Bronconeumol* 2017;53(Supl 1):2-64
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-931. doi:10.1136/thx.2005.040527
- Menéndez R, Canton R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter* 2019;32(6): 497-515.
- Cantón R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19 *Rev Esp Quimioter* 2021;34(2): 81-92. doi:10.37201/req/049.2021.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: Characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014;14:103. doi:10.1186/1471-2466-14-103.
- Fenoll A, Granizo JJ, Giménez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/pos-

- tera of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2015;33:5691-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.009.
21. Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Variations in serotypes and susceptibility of adult noninvasive *Streptococcus pneumoniae* isolates between the periods before (May 2000-May 2001) and 10 years after (May 2010-May 2011) introduction of conjugate vaccines for child immunisation in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:18-23. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.03.001.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. 2018. doi:10.2900/230516 <https://www.ecdc.europa.eu › documents › AMR-surveillance-EARS-Net-2017> (accedido 20 noviembre 2019)
23. Cantón R, Morosini M, Loza E, Gomez G, de la Pedrosa EGG. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp*. 2008;208:S3-11.
24. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010;46:543-58. doi:10.1016/j.arbres.2010.06.014.
25. Jimenez AJ, Candel Gonzalez FJ, Piña Salmeron P, Gonzalez del Castillo J, Moya Mir M, Martinez Ortiz de Zarate M. Recomendaciones de INFURG-SEMS: Manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Rev Científica la Soc Española Med Urgencias y Emergencias* 2009;3:23.
26. Menendez R, Montull B, Mendez R. Antibiotic choice, route and duration: Minimising the harm associated with antibiotics. *Eur Respir Monogr* 2014;63:155-67. doi:10.1183/1025448x.10004113.
27. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;50:1600791. doi:10.1183/13993003.00791-2016.
28. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018:CD010257. doi:10.1002/14651858.CD010257.pub2.
29. Tickoo M, Ruthazer R, Bardia A, Doron S, Andujar-Vazquez GM, Gardiner BJ, et al. The effect of respiratory viral assay panel on antibiotic prescription patterns at discharge in adults admitted with mild to moderate acute exacerbation of COPD: A retrospective before- after study. *BMC Pulm Med* 2019;19:118. doi:10.1186/s12890-019-0872-0.
30. Blasi F, Tarsia P, Mantero M, Morlacchi LC, Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: Serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:55-64. doi:10.2147/TCRM.S41131.
31. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43. doi:10.1086/591126.
32. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177:1308-15. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1938.
33. Guiton AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest* 2018;154:1202-12. doi:10.1016/j.chest.2018.06.019.
34. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;36:9s-19s. DOI:10.1183/09031936.02.00400302
35. Miravittles M, Anzueto A. Chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: What is the role of antibiotics? *Int J Mol Sci* 2017;18:E1344. doi:10.3390/ijms18071344.
36. Wunderink RG, Yin Y. Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia Pathogens. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:829-38. doi:10.1055/s-0036-1593753.
37. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013; 44:1571-7.
38. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:29-35.
39. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017. Disponible en: doi: 10.1183/16000617.0073-2016.
40. Vollenweider DJ, Jarret H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD010257.
41. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23.
42. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71:133-40.
43. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5.
44. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
45. Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Daniel Monge Monge D, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2020;15 3433-3445.



46. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020, pp. 2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020
47. Halpin DMG, Faner F, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*, S2213-2600 (2020), pp. 30167-30173 doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
48. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.*, S2212-5345 (2020), pp. 30005-30008.
49. García-Pachón E, Zamora-Molina L, Soler-Sempere M, Baeza-Martínez C, Grau-Delgado J, Padilla-Navas I et al. Asthma and COPD in hospitalized COVID-19 patients. *Bronconeumol.* 2020;56(9):596-610. doi:10.1016/j.arbres.2020.05.007
50. 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;12(5):1811-23. doi: 10.21037/jtd-20-1914.
51. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(5):e0233147. doi: doi:10.1371/journal.pone.0233147.
52. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25889. doi: 10.1002/jmv.25889.



Andrea Pinilla-Rello<sup>1</sup>  
Rafael Huarte-Lacunza<sup>1,2</sup>  
Arantxa Magallón-  
Martínez<sup>1</sup>  
Lucía Cazorla-Poderoso<sup>1</sup>  
Olga Pereira-Blanco<sup>1</sup>  
María Pérez-Moreno<sup>1</sup>  
Itziar Larrodé-Leciñena<sup>1</sup>  
Rosa María Martínez-  
Álvarez<sup>2,3</sup>  
Ana Isabel López-Calleja<sup>4</sup>

## Estudio de utilización en práctica clínica real de ceftolozano/tazobactam frente a aminoglucósidos y/o colistina en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

<sup>2</sup>PROA Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Área Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

### Article history

Received: 6 January 2021; Revision Requested: 1 April 2021; Revision Received: 19 April 2021; Accepted: 4 June 2021; Published: 22 June 2021

## RESUMEN

**Introducción.** Se necesitan datos comparativos en "vida real" sobre efectividad y seguridad de ceftolozano/tazobactam (C/T) frente otros regímenes (aminoglucósidos/colistina/combinación) en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) multirresistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR) para establecer posicionamientos.

**Material y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo de pacientes con confirmación microbiológica de PA MDR y XDR desde julio de 2016 a diciembre de 2018 en un hospital terciario. Variables: edad, sexo, comorbilidades, factores de riesgo de multirresistencia, variables relacionadas con infección, foco de infección, microorganismo y tipo de muestra, tratamiento antibiótico, curación clínica, curación microbiológica, recurrencia, mortalidad en ingreso y 30 días post-alta. Pacientes clasificados según tratamiento antibiótico recibido, C/T o aminoglucósidos/colistina/combinación.

**Resultados.** 405 pacientes con infección por PA MDR y XDR (73,1% hombres, edad media  $63 \pm 15$  años). 87,1% PA XDR y 12,9% MDR. Todos los pacientes recibieron C/T como tratamiento dirigido y en el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación fueron el 73,5%. El grupo C/T presenta factores de peor pronóstico: shock séptico (30,0%) y sondaje (90,0%) ( $p < 0,05$ ). Sin diferencias estadísticamente significativas en curación microbiológica ( $p = 0,412$ ), recurrencia ( $p = 0,880$ ) y curación clínica ( $p = 0,566$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en el ingreso ( $p = 0,352$ ) ni a los 30 días del alta ( $p = 0,231$ ). El 17,2% de los pacientes con aminoglucósidos/colistina/combinación presentaron lesión renal aguda según criterios RIFLE (4,3% con C/T).

**Conclusiones.** Los datos obtenidos plantean que no ha

habido diferencias de efectividad (curación clínica ni microbiológica) a favor de C/T, si bien, en el periodo estudiado se utilizó en la mayoría de los casos en pacientes multitratados y con peor pronóstico. Se necesitarían estudios aleatorizados y prospectivos para establecer un posicionamiento adecuado.

**Palabras clave:** ceftolozano/tazobactam, colistina, aminoglucósidos, *Pseudomonas aeruginosa*, efectividad-seguridad

## Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam vs aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant *Pseudomonas aeruginosa*

### ABSTRACT

**Introduction.** Comparative "real life" data on the effectiveness and safety of ceftolozane/tazobactam (C/T) versus other regimens (aminoglycosides/colistin/combinational), in the treatment of multi-resistant (MDR) and extremely resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* (PA), are needed to establish positions.

**Material and methods.** Observational, retrospective study of patients with microbiological confirmation of MDR and XDR PA from July 2016 up to December 2018 in a tertiary hospital. Variables: age, sex, comorbidities, risk factors for multidrug resistance, variables related to infection, source of infection, microorganism and type of sample, antibiotic treatment, clinical cure, microbiological cure, recurrence, mortality on admission and 30 days post-discharge. Patients were classified according to received antibiotic treatment, C/T or aminoglycosides/colistin/combinational

**Results.** A total of 405 patients with PA MDR and XDR infection (73.1% men, mean age  $63 \pm 15$  years) were studied. An 87.1% of PA XDR and a 12.9% MDR were observed. All patients received C/T as targeted therapy and in the amino-

Correspondencia  
Andrea Pinilla Rello  
Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet  
Paseo Isabel la Católica 1-3, 50009, Zaragoza, España  
E-mail: anpire.1993@gmail.com

glycosides/colistin/combination group were 73.5%. Patients in the C/T group present worse prognostic factors: septic shock (30.0%) and catheterization (90.0%) ( $p<0.05$ ). There were not statistically significant differences in microbiological cure ( $p=0.412$ ), recurrence ( $p=0.880$ ) and clinical cure ( $p=0.566$ ). There were not statistically significant differences in mortality at admission ( $p=0.352$ ) or at 30 days after discharge ( $p=0.231$ ). A 17.2% of the patients with aminoglycosides/colistin/combination had acute kidney injury according to RIFLE criteria and 4.3% with C/T.

**Conclusions.** The data obtained suggest that there have been no differences in effectiveness (clinical or microbiological cure) in favour of C/T, although, in the period studied, it was used in most cases in multitreated patients with a worse prognosis. Randomized and prospective studies would be needed to establish an adequate positioning.

**Keywords:** ceftolozane/tazobactam, colistin, aminoglycosides, *Pseudomonas aeruginosa*, effectiveness-safety

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por microorganismos multirresistentes son un problema grave, no solo por su virulencia, sino también por la limitación en el número de agentes a los que dichos microorganismos son susceptibles.

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) multirresistentes (MDR: aislados resistentes a al menos un agente antipseudomónico en 3 clases de antibióticos diferentes [1] o extremadamente resistentes (XDR: aislados resistentes a al menos un agente antipseudomónico en todas las categorías antimicrobianas excepto 2 o menos [1]) son una de las principales causas de infecciones nosocomiales, a menudo graves y severas [2], y se consideran un problema de salud pública [3] por la emergencia de cepas resistentes.

Ceftolozano/tazobactam (C/T) es un nuevo  $\beta$ -lactámico antipseudomónico con una excelente actividad *in vitro* contra PA MDR y XDR, compuesto por una nueva cefalosporina, ceftolozano, con perfil antipseudomónico específico asociada a un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas ya conocido, tazobactam [4].

En nuestra Comunidad Autónoma, el Comité de Evaluación para la inclusión de nuevos medicamentos, estableció un posicionamiento que incluía C/T como tratamiento dirigido de infecciones por PA multirresistente, cuando existiese sensibilidad limitada o fueran resistentes a otros  $\beta$ -lactámicos y la situación clínica limitase o desaconsejase el uso de otras alternativas (colistina y aminoglucósidos) ya que presentan mayor toxicidad o limitaciones para alcanzar el criterio más eficiente desde el punto de vista farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) en el foco de infección.

Dentro de este contexto y aplicando criterios de eficiencia debido al mayor coste de C/T, y por política antibiótica, se restringió su uso a las situaciones descritas, confiando el tratamiento inicial cuando no hay datos de sensibilidad a otros  $\beta$ -lactámicos, a colistina y/o aminoglucósidos, a pesar de su perfil de toxicidad a nivel renal. Se utiliza C/T en pacientes

con falta de respuesta o toxicidad al tratamiento alternativo o cuando las otras alternativas no se pueden utilizar por alteraciones de la función renal.

Existen todavía pocos datos sobre los resultados de C/T en el tratamiento de infecciones por PA MDR y XDR fuera de ensayos clínicos, con datos de grupos pequeños y con análisis no comparativos. En un estudio multicéntrico recientemente publicado [5], se observó que el inicio precoz de C/T tras la recogida de cultivos, se asociaba con una disminución de la mortalidad, mayores tasas de respuesta clínica y tasas de curación microbiológica.

Las guías actuales de tratamiento antimicrobiano [6] están a favor de iniciar con agentes de amplio espectro y posterior desescalado pero, el mayor coste de los nuevos antimicrobianos, y el deseo de preservarlos como agentes de reserva para tratar microorganismos MDR/XDR, puede llevar a alterar ese concepto y aplicar el escalado, partiendo de otras alternativas.

Los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) tienen que manejarse en una complicada balanza entre el uso temprano de nuevos agentes, en determinados pacientes que pueden beneficiarse especialmente de ellos, y por otro lado afrontar las consecuencias económicas (mayor coste) y microbiológicas (riesgo de resistencias a las últimas alternativas) de una posible sobreutilización.

Entre los comparadores de C/T, destaca colistina, con estrecho margen terapéutico siendo la nefrotoxicidad y neurotoxicidad los principales efectos limitantes de dosis. Existen estudios no comparativos que refieren que colistina tiene un perfil de eficacia aceptable en el tratamiento de infecciones por gramnegativos MDR [7,8] pero se han publicado datos con menores tasas de éxito cuando se compara con otras alternativas, por la escasez de datos PK/PD que puedan guiar su dosificación en la práctica clínica [9]. En los últimos años, se han modificado sustancialmente las dosis propuestas para alcanzar niveles adecuados, y ese aumento de dosis, supone mayores efectos adversos.

En este contexto, el objetivo del estudio es comparar la efectividad y seguridad de C/T frente a otros regímenes (aminoglucósidos/colistina/combinación) en el tratamiento de infecciones por PA MDR y XDR en un hospital de tercer nivel con una elevada incidencia de aislados por estas cepas, con el fin de buscar evidencias en la práctica clínica habitual para ponderar su reserva por política antibiótica o priorizar su uso en aislados MDR/XDR ya de inicio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multidisciplinar, observacional, retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con confirmación microbiológica de infección por PA MDR y XDR, desde julio 2016 hasta diciembre 2018 en un hospital terciario.

Las variables recogidas fueron: edad, género, comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson [10], servicio médico responsable del paciente, origen de la infección, foco de infección, microorganismo aislado y muestra en la que se aísla.

Se clasificaron a los pacientes según el tratamiento antibiótico recibido, C/T o aminoglucósidos/colistina/combinación. En base a esto, no se incluyeron en el análisis realizado según tratamiento aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico al no presentar clínica para dicha infección y aquellos en los que no había datos en su historia clínica sobre el tratamiento recibido. Los pacientes que recibieron otro tratamiento para la cobertura de PA MDR y XDR, tampoco se incluyeron.

Se recogieron factores de riesgo de multiresistencia (tratamiento antibiótico el año previo, ingreso el año previo), presencia de sepsis/shock séptico (según consenso internacional [11]), bacteriemia, ventilación mecánica y/o sonda. En aquellos pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en los que se dispuso del dato, se recogió la puntuación en la Escala Apache para evaluar la probabilidad de muerte en el episodio de ingreso.

En cuanto al tratamiento antibiótico se recogieron las siguientes variables: antibióticos prescritos, tratamiento en monoterapia o combinado (uso de un agente antipseudomónico adicional durante más de 48h), tipo de tratamiento (empírico o dirigido) y días de tratamiento. En los pacientes que recibieron C/T se recogió la dosis recibida y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de C/T testada en el antibiograma de la muestra microbiológica de PA MDR o XDR responsable de la infección.

Para valorar el perfil de toxicidad renal, se aplicaron los criterios RIFLE [12,13] y si el antibiótico se ajustó a función renal según ficha técnica. Para aplicar los criterios RIFLE se recogió la creatinina y la filtración glomerular pre y post-tratamiento antibiótico.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se recogió curación microbiológica al finalizar el tratamiento, recurrencia de la infección y curación clínica.

En todos los pacientes se recogió mortalidad durante el ingreso y a los 30 días del alta, duración de la estancia hospitalaria e infección por *Clostridioides difficile*.

La curación clínica se definió como resolución de signos y/o síntomas de infección sin necesidad de modificar (escalar) el tratamiento por fallo o toxicidad.

La curación microbiológica fue definida por el aislamiento de muestras repetidas con cultivo negativo tras el inicio del tratamiento. Se presupondrá en los casos en los que no haya cultivos repetidos pero el paciente presente curación clínica tras el tratamiento.

En cuanto a la recurrencia, hace referencia al aislamiento de PA XDR o MDR en un nuevo cultivo microbiológico en los 6 meses posteriores al alta del ingreso.

La aparición de resistencias durante el tratamiento de PA MDR o XDR en los pacientes con recurrencia o ausencia de curación microbiológica se estudió en los pacientes tratados con C/T.

La identificación bacteriana se realizó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper™, Bruker-Daltonics) y la sensibilidad antibiótica mediante sistema automatizado MicroScanWalkAway (Beckman®). *Los resultados*

*se interpretaron siguiendo los criterios en vigor del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).* Los antibióticos estudiados fueron ceftazidima, cefepima, C/T, piperacilina-tazobactam, aztreonam, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, gentamicina, tobramicina, amikacina y colistina. La categorización del nivel de resistencia de los aislados se realizó siguiendo la propuesta de Magiorakos et al 2012 [1]: multiresistente (MDR) resistencia a 3 o más clases de antibióticos, o extremadamente resistente (XDR) resistencia a todas menos 1 o 2 clases de antibióticos.

La identificación de los pacientes con infección por PA MDR y XDR, los datos de sensibilidad antimicrobiana y el tipo de muestra en la que se aisló el microorganismo se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Microbiología. La información relativa al tratamiento prescrito se obtuvo del programa de gestión farmacoterapéutica del Servicio de Farmacia en aquellas unidades donde esté implantado y de la Historia Clínica (HC) en el resto. Para la obtención del resto de variables se consultó la HC.

Las variables se recogieron en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. En las variables cualitativas se detallan porcentajes y se realizó la prueba Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher. En las variables cuantitativas se detallan medidas de tendencia central, se estudió si las variables siguen o no distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y se realizó el test T-Student o U-Mann Whitney según normalidad.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (referencia PI19/236).

## RESULTADOS

Se incluyeron 405 pacientes con confirmación microbiológica de infección por PA MDR y XDR.

El servicio de ingreso más habitual fue medicina interna, incluido infecciosos, con 95 pacientes (23,5%) seguido de UCI (52; 12,8%), neumología (44; 10,9%), hematología (31; 7,7%) y nefrología (25; 6,2%).

A pesar de que 52 pacientes (12,8%) ingresaron a cargo de UCI en primera instancia, fueron 152 pacientes (37,5%) los que necesitaron ingreso en UCI durante su estancia hospitalaria. En 24 pacientes se registró la escala APACHE con una mediana de 16 (2-29).

Las características demográficas, comorbilidades y el foco de infección de los pacientes (n=405) se detallan en la tabla 1 destacando que hay pacientes que presentaban más de un foco de infección, aumentando el tamaño muestral (n=446).

En cuanto a los pacientes con colonización (n=39), 17 pacientes (43,6%) no recibieron tratamiento antibiótico ya que se decidió no tratar al paciente al no presentar clínica de infección.

En conjunto, hubo 807 aislamientos de PA en los pacientes incluidos en el estudio (n=405). En la tabla 2 se detalla el tipo de cepa de PA y en qué tipo de muestra se aislaron.



Tabla 1		Características demográficas, comorbilidades y foco de infección
		Media (Desviación Estándar)
Edad		63 (15)
		n (%)
Sexo (n = 405)		
Hombres		296 (73,1%)
Mujeres		109 (26,9%)
Raza (n = 405)		
Caucásica		394 (97,3%)
Asiática		1 (0,2%)
Africana		5 (1,2%)
Latinoamericana		5 (1,2%)
Comorbilidades (n = 405)		
Infarto Agudo de Miocardio		45 (11,1%)
Insuficiencia Cardíaca Congestiva		81 (20,0%)
Enfermedad Vascular Periférica		117 (28,9%)
Accidente cerebrovascular		49 (12,1%)
Demencia		24 (5,9%)
Enfermedad pulmonar		149 (36,8%)
Enfermedad del tejido conectivo		32 (7,9%)
Enfermedad ulcerosa		57 (14,1%)
Insuficiencia hepática leve		15 (3,7%)
Insuficiencia hepática moderada/grave		10 (2,5%)
Diabetes		101 (24,9%)
Diabetes con lesión orgánica		12 (3,0%)
Hemiplejía		34 (8,4%)
Insuficiencia renal leve		67 (16,5%)
Insuficiencia renal grave		62 (15,3%)
Trasplante de órgano sólido		36 (8,9%)
Leucemia/Mieloma múltiple		26 (6,4%)
Linfomas		14 (3,5%)
Neoplasia		98 (24,2%)
Metástasis		16 (4,0%)
Virus Inmunodeficiencia Humana		11 (2,7%)
Foco de infección (n=446)		
Respiratorio		184 (41,1%)
Urinario		118 (26,3%)
Herida quirúrgica		29 (6,5%)
Úlcera		26 (5,8%)
Abdominal		20 (4,5%)
Sangre		15 (3,3%)
Otro foco		11 (2,5%)
Sin foco		3 (0,7%)
Colonización		39 (8,7%)

De los 405 pacientes iniciales, 103 pacientes no fueron incluidos en el análisis realizado a continuación sobre el tratamiento antibiótico recibido (n=302), por los siguientes motivos: 57 pacientes no recibieron tratamiento antibiótico para la infección por PA a pesar de aislar microorganismo en cultivo ya que no presentaban clínica de dicha infección, 27 no se pudieron incluir en el análisis por no haber datos en su historia clínica sobre el tratamiento antibiótico recibido y el resto recibieron otro tratamiento para la cobertura de PA MDR o XDR (otro antipseudomónico).

El tratamiento antibiótico recibido por los pacientes (n=302), C/T (n=46) o aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), detallando si recibieron monoterapia o terapia combinada se expone en la tabla 3.

Todos los pacientes incluidos en el grupo C/T (n=46), lo recibieron como tratamiento dirigido (100,0%). En el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), 187 (73,0%) pacientes los recibieron como tratamiento dirigido.

Según el grupo de tratamiento, en la tabla 4 se detallan las comorbilidades, el foco de infección y el tipo de PA responsable de la infección.

En la tabla 5 se detalla la comparación de la respuesta al tratamiento según el tratamiento antibiótico recibido. También se incluyen otras variables relacionadas con la infección y los factores previos de multirresistencia.

La CMI de los pacientes tratados con C/T (n=46) fue en el 65,2% de los pacientes de 2mg/L, en el 21,7% de 4 mg/L, en el 10,9% 1mg/L y en el 2,2% 8 mg/L. Destacar que 6 pacientes (6/46, 13,0%) desarrollaron resistencia a C/T con CMI >256 mg/L.

La dosis de los pacientes que recibieron C/T (n=46) fue 1 g cada 8h en el 54,3% de los pacientes, 2 g cada 8h en el 26,1% (infecciones respiratorias) y en el 19,6% fue necesario ajustar la dosis según función renal.

En los pacientes del grupo aminoglucósidos/colistina/combinación, se obtuvieron datos sobre función renal en 227 pacientes, siendo el 17,2% de estos los que presentaron lesión renal aguda según criterios RIFLE. En cambio, en el grupo C/T (n=46), solo el 4,3% de los pacientes presentaron lesión renal aguda (p=0,029).

La sensibilidad antibiótica de PA MDR y XDR según los criterios EUCAST se expone en la tabla 6

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el foco de infección principal fue el respiratorio (41,1%) seguido del urinario (26,3%), resultado que coincide con el estudio de Díaz-Cañestro et al [14] y Haidar et al [15].

Respecto al tipo de resistencia de PA, destacar que 87,1% de los aislamientos fueron XDR y 12,9% MDR, resultado comparable con el estudio de Xipell et al [16] (79,0% de PA XDR y 17,0% MDR). En relación a la epidemiología local de PA MDR/XDR, en nuestro hospital aproximadamente el 45% de los aislados de PA

Tabla 2	Número de microorganismos aislados y tipo de muestra en el que se aislaron.
Microorganismo aislado (n=807)	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	104 (12,9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	703 (87,1%)
Muestras aisladas (n=807)	n (%)
Orina	240 (29,7%)
Aspirado	180 (22,3%)
Espujo	142 (17,6%)
Herida quirúrgica	80 (9,9%)
Sangre	57 (7,1%)
Úlcera	26 (3,2%)
Otras muestras <sup>a</sup>	82 (10,2%)

<sup>a</sup>Otras muestras con un % individual inferior al 3%

Tabla 3	Tratamiento antibiótico recibido para la infección por <i>P. aeruginosa</i>
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO (n=302)	n (%)
Ceftolozano/tazobactam	n = 46
Monoterapia	22 (47,8%)
Terapia combinada	24 (52,2%)
Amikacina	4 (16,7%)
Colistina	16 (66,7%)
Amikacina + colistina	2 (8,3%)
Tobramicina	1 (4,8%)
Gentamicina + tobramicina	1 (4,8%)
Aminoglucósidos/colistina/combinación	n = 256
Aminoglucósidos o colistina o ambos	141 (55,1%)
Terapia combinada con otros antipseudomónicos	115 (44,9%)
Aztreonam	31 (27,0%)
Cefepima	8 (7,0%)
Ceftazidima	7 (6,1%)
Ceftazidima + Imipenem	1 (0,9%)
Ciprofloxacino	8 (7,0%)
Fosfomicina	1 (0,9%)
Imipenem	3 (2,6%)
Levofloxacino	2 (1,7%)
Meropenem	30 (26,1%)
Meropenem + ciprofloxacino	1 (0,9%)
Piperacilina/tazobactam	23 (20,0%)

XDR pertenecen al clon de alto riesgo ST175, con un 15% de aislados productores de carbapenemasa tipo VIM-20, situación similar a la descrita en el resto del territorio nacional [17].

En cuanto al tratamiento antibiótico, tanto en el grupo de pacientes que recibieron C/T como los que recibieron aminoglucósidos/colistina/combinación, la distribución de pacientes con monoterapia o terapia combinada fue muy similar. En el grupo de C/T (n=46), el 47,8% lo recibieron en monoterapia y el 52,2% combinado con otro antipseudomónico, concretamente, el 66,7% de estos recibieron colistina, 16,7% amikacina y 8,3% la combinación de amikacina y colistina. Los pacientes que recibieron aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), en el 44,9% de los casos se combinó con otro antipseudomónico diferente a aminoglucósidos/colistina, entre ellos, destaca el uso de aztreonam (27,0%), meropenem (26,1%) y piperacilina/tazobactam (20,0%). En el estudio de Pogue et al [18], la distribución de pacientes con monoterapia y terapia combinada es diferente (C/T en combinación 15,0% y aminoglucósidos/colistina en combinación 72,0%). En ese estudio, de los pacientes que recibieron aminoglucósidos/colistina en combinación con otro tratamiento, el 50,0% de los mismos lo combinaron con meropenem, porcentaje superior a nuestro estudio (26,1%). Destacar que el 80,0% de los pacientes con C/T combinado, recibieron aminoglucósidos y colistina, resultado similar al obtenido en nuestro estudio donde más del 80% de los pacientes recibieron esta combinación. Esto también se observó en el estudio de Díaz-Cañestro et al [14], en el que el 63,8% de los pacientes recibieron C/T en combinación siendo el 45,9% de los mismos los que recibieron colistina, 21,6% amikacina y 18,9% tobramicina.

Respecto a otros factores relacionados con la infección, hay que destacar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la presencia de shock séptico (C/T 26,1%, aminoglucósidos/colistina/combinación 14,8%,  $p=0,017$ ) durante su ingreso y la necesidad de sondaje (C/T 87,0%, aminoglucósidos/colistina/combinación 64,1%,  $p=0,001$ ) pero no se observaron diferencias en el ingreso en UCI (C/T 60,9%, aminoglucósidos/colistina/combinación 49,2%,  $p=0,230$ ) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (C/T 60,9%, aminoglucósidos/colistina/combinación 47,7%,  $p=0,160$ ). En conjunto, observamos que los pacientes tratados con C/T presentaron un mayor porcentaje de factores de mal pronóstico pudiendo afectar negativamente a su evolución. En el estudio de Haidar et al [15], explican que varios factores podían haber mitigado la respuesta de sus pacientes a C/T, entre ellos la ventilación mecánica invasiva. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación clínica ( $p=0,412$ ). En el grupo de C/T, nuestra tasa de curación clínica fue del 67,4%, resultado similar al obtenido en el estudio de Díaz-Cañestro et al [14] con una tasa de 63% y ligeramente inferior al de otros estudios como el de Haidar et al [15] con un 71,0% y el de Xipell et al [16] con un 88,0%, aunque estos dos estudios tenían una cohorte de pacientes más reducida con 21 y 24 pacientes respectivamente.

En cuanto al estudio de Pogue et al [18], hay que destacar que, los 15 pacientes de C/T que fueron tratados en combinación, lo hicieron con agentes para los que el aislado de PA era

<b>Tabla 4</b> <b>Características demográficas, comorbilidades, foco de infección y microorganismo aislado según el tratamiento antibiótico recibido.</b>			
n (%)	Ceftolozano/ tazobactam n=46	Aminoglósido/colistina/ combinación n=256	Valor de P
Hombres	40 (87,0%)	189 (73,8%)	0,139
Mujeres	6 (13,0%)	67 (26,2%)	0,139
<b>Comorbilidades</b>			
IAM	7 (15,2%)	27 (10,5%)	0,592
ICC	7 (15,2%)	53 (20,7%)	0,396
EVP	10 (21,7%)	74 (28,9%)	0,021
ACV	3 (6,5%)	27 (10,5%)	0,396
Demencia	0 (0,0%)	10 (3,9%)	0,369
Enfermedad pulmonar	11 (23,9%)	94 (36,7%)	0,075
Enfermedad del tejido conectivo	6 (13,0%)	18 (7,0%)	0,109
Enfermedad ulcerosa	10 (21,7%)	30 (11,7%)	0,020
Insuficiencia hepática leve	1 (2,2%)	6 (2,3%)	1,000
Insuficiencia hepática moderada/grave	1 (2,2%)	2 (0,8%)	0,350
Diabetes	13 (28,3%)	58 (22,7%)	0,789
Diabetes con lesión orgánica	2 (4,3%)	3 (1,2%)	0,134
Hemiplejia	1 (2,2%)	21 (8,2%)	0,330
Insuficiencia renal leve	8 (17,4%)	42 (16,4%)	0,937
Insuficiencia renal grave	12 (26,1%)	25 (9,8%)	0,113
Trasplante de órgano sólido	5 (10,9%)	13 (5,1%)	0,075
Leucemia/Mieloma múltiple	2 (4,3%)	22 (8,6%)	0,753
Linfomas	0 (0,0%)	15 (5,9%)	0,234
Neoplasia	10 (21,7%)	38 (14,7%)	0,781
Metástasis	2 (4,3%)	5 (2,0%)	1,000
Virus Inmunodeficiencia Humana	2 (4,3%)	7 (2,7%)	0,343
<b>Foco de infección</b>			
Respiratorio	24 (52,2%)	159 (61,6%)	0,092
Abdominal	1 (2,2%)	3 (1,2%)	0,438
Urinario	12 (26,1%)	48 (18,6%)	0,203
Sin foco	0 (0,0%)	2 (0,8%)	1,000
Otro foco	7 (15,2%)	32 (12,4%)	0,363
Colonización	2 (4,3%)	14 (5,4%)	1,000
<b>Microorganismo aislado</b>			
PA XDR	43 (93,5%)	226 (87,6%)	0,595
PA MDR	3 (6,5%)	32 (12,4%)	0,595

PA: *P. aeruginosa*; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; EVP: Enfermedad vascular periférica; ACV: Accidente cerebrovascular; XDR: Extremadamente resistente; MDR: Multirresistente

<b>Tabla 5</b> <b>Comparación de variables relacionadas con la infección, resultados clínicos del tratamiento antibiótico recibido y factores de multirresistencia.</b>			
n (%)	Ceftolozano/ tazobactam n=46	Aminoglucósido/colistina/ combinación n=256	Valor de P
Ingresos en el año previo	28 (60,9%)	174 (68,0%)	0,876
Traslado de otro hospital	12 (26,1%)	46 (18,0%)	0,085
Paciente institucionalizado	1 (2,2%)	1 (0,4%)	0,581
Bacteriemia	21 (45,7%)	86 (33,6%)	0,165
Sepsis	7 (15,2%)	46 (18,0%)	0,080
Shock Séptico	12 (26,1%)	38 (14,8%)	0,017
VMI	28 (60,9%)	122 (47,7%)	0,160
Sondaje (SV, SNG o ambos)	40 (87,0%)	164 (64,1%)	0,001
Ingreso en UCI	28 (60,9%)	126 (49,2%)	0,230
Infección por Clostridioides	3 (6,5%)	4 (1,6%)	ND
Politrauma	2 (4,3%)	9 (3,5%)	1,000
Curación microbiológica	31 (67,4%)	174 (68,0%)	0,412
Recurrencia	9 (19,6%)	58 (22,7%)	0,880
Curación clínica	31 (67,4%)	174 (68,0%)	0,566
Mortalidad en el ingreso	15 (32,6%)	68 (26,6%)	0,352
Mortalidad 30 días al alta	1 (2,2%)	15 (5,9%)	0,231
<b>Media (DE)</b>			
Filtrado glomerular basal	78,0 (37,9)	76,8 (32,3)	0,841
Índice de Charlson	4,2 (2,5)	4,7 (2,5)	0,275
Días de ingreso	60,5 (44,3)	61,6 (43,6)	0,867
Días en UCI	64,2 (45,9)	45,8 (28,4)	0,320
Días ingreso-inicio tratamiento <sup>a</sup>	43,3 (30,7)	38,9 (31,3)	0,151
Duración tratamiento	17,4 (9,6)	14,3 (10,6)	0,001

<sup>a</sup>Se detalla en qué día del ingreso se prescribe el tratamiento antibiótico; ND=No disponible; VMI: Ventilación mecánica invasiva; SV: Sonda vesical; SNG: Sonda nasogástrica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; DE: Desviación estándar

sensible, mientras que en el grupo de aminoglucósidos/colistina/combinación, en el 67% de los casos de combinación, había sensibilidad intermedia o era resistente in vitro. Este aspecto hay que tenerlo en cuenta ya que, cuando analizan las tasas de curación, en el grupo de C/T son similares en monoterapia y en combinación (80 y 81%, respectivamente), mientras que en el grupo de aminoglucósidos/colistina/combinación no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre usarlos en monoterapia (67%), combinarlos con un agente activo (42%), con sensibilidad intermedia (65%) o inactivo porque era resistente in vitro (71%). Los autores lo justifican por el bajo número de pacientes, porque el estudio no estaba diseñado para establecer diferencias entre el uso de aminoglucósidos/colistina en monoterapia o combinados con otros agentes, ya que la combinación a veces solo suponía añadir terapias inhaladas

y detallan que independientemente del dato de efectividad, el análisis de seguridad seguiría siendo el mismo. Es importante considerar que tampoco realizaron un análisis de los regímenes de dosificación de colistina y aminoglucósidos argumentando la gran variabilidad en la práctica habitual. En nuestro estudio, todos los pacientes eran sensibles al tratamiento antibiótico recibido y en ningún caso se prescribió un tratamiento que se considerase resistente según el antibiograma.

Es posible que la diferencia en tasas de curación en nuestro estudio, pueda justificarse por el inicio tardío de C/T con respecto al resto de alternativas de tratamiento, a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,151$ ). La media de días desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento de C/T fue de 43,3 días (30,7) mientras que para el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación fue 38,9 (31,3) siendo



**Tabla 6** Porcentajes sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* MDR y XDR según los criterios EUCAST en vigor (2016–2018)

Antibiótico	<i>P. aeruginosa</i> MDR N=104 % sensibilidad	<i>P. aeruginosa</i> XDR N= 703 % sensibilidad
Amikacina	76	59
Cefepima	65	4,5
Ceftazidima	66	4
Ceftolozano/tazobactam <sup>a</sup>	100	83
Ciprofloxacino	47,5	5,3
Colistina	97	96
Gentamicina	55	13
Imipenem	9,7	8,6
Levofloxacino	28	2
Meropenem	5,8	3,3
Piperacilina/tazobactam	70	5,3
Tobramicina	72	29

<sup>a</sup>Ceftolozano-tazobactam fue estudiado en 16 aislados MDR y 198 aislados XDR.

la diferencia de medias de 4,4 días. Esto está relacionado con el posicionamiento autonómico de C/T y con la política antibiótica de reservarlo como tratamiento dirigido ante la confirmación de resultados microbiológicos. Quedaría pendiente de evaluar si los pacientes con antecedentes de aislados multirresistentes podrían beneficiarse de un inicio más temprano de C/T, mejorando su perfil de efectividad y seguridad con respecto a otras alternativas disponibles.

En cuanto a la seguridad, se evaluó el daño renal agudo aplicando criterios RIFLE y se observó en el 17,2% de los pacientes con aminoglucósidos/colistina/combinación, resultado inferior al de Pogue et al [18] con un 34,0%. En el grupo de C/T fue necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal en el análisis basal en el 19,6% de los pacientes y sólo en el 4,3% fue por daño renal agudo tras el tratamiento, porcentaje inferior al obtenido por Pogue et al [18] con un 6%. En nuestro estudio la diferencia de daño renal agudo entre C/T y aminoglucósidos/colistina/combinación, 4,3% y 17,2% respectivamente, fue estadísticamente significativa ( $p=0,029$ ).

En cuanto a la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la mortalidad durante el ingreso (32,6% C/T, 26,6% aminoglucósidos/colistina/combinación,  $p=0,352$ ) ni en la mortalidad a los 30 días tras el alta hospitalaria (2,2%, 5,9%, respectivamente;  $p=0,231$ ). Hay que destacar que se trata de un estudio con un grupo de pacientes muy complejo con características que contribuyen a la mortalidad intrahospitalaria (bacteriemia, shock séptico, necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o sondaje) y con un porcentaje elevado de pacientes ingresados en UCI. Por lo tanto, es difícil establecer cuál es el impacto del tratamiento antibiótico reci-

bido en la mortalidad intrahospitalaria, tal y como sucede en el estudio de Pogue et al [18].

El estudio está limitado por su característica retrospectiva y, por lo tanto, de su debilidad para poder determinar si las características asociados con los resultados que se obtengan puedan tener una relación de causalidad o ser meramente circunstanciales.

Sin embargo, el hecho de que refleje la práctica de uso habitual y el uso de comparadores habituales le confieren fortalezas que podrían servir como base para futuros estudios multicéntricos y de carácter prospectivo que podrían plantear cambios en los posicionamientos terapéuticos que se aplican actualmente, ya que los artículos publicados hasta el momento se centran en general en la descripción de resultados con una sola de las opciones de tratamiento.

Existe cierta controversia entre preservar al máximo los nuevos antibióticos, reservándolos a situaciones sin otras alternativas, o utilizarlos como primera opción ante aislados multirresistentes pensando en un mejor perfil de eficacia y seguridad frente a otras alternativas. Los datos obtenidos plantean que no ha habido diferencias de efectividad (curación clínica ni microbiológica) a favor de C/T, si bien, en el periodo estudiado se utilizó en la mayoría de los casos en pacientes multitratados y con peor pronóstico o como última opción terapéutica por cuestiones de eficacia/toxicidad. Se necesitarían estudios aleatorizados y prospectivos para establecer un posicionamiento adecuado que garantice la mejor opción de tratamiento para cada paciente, preservando en lo posible los escasos recursos de tratamiento que van comercializándose.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
2. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):408–415. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.001
3. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010). *Rev Española Quimioter*. 2011;24(4):223–232. PMID: 22173194
4. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/  $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2014;74(1):31–51. doi: 10.1007/s40265-013-0168-2
5. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11). doi: 10.1093/ofid/ofy280
6. Mensa J, Gatell J, García-Sánchez J, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 2019. 941 p.
7. Sorlí L, Luque S, Segura C, Campillo N, Montero M, Esteve E, et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12879-016-2117-7
8. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):14. doi: 10.1186/2110-5820-1-14
9. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):1019–1027. doi: 10.1093/jac/dkq069
10. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4(1):94. doi: 10.1186/1471-2407-4-94
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801. doi: 10.1001/jama.2016.0287
12. Carrillo Esper R, Castro Padilla JF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2009;23(4):241–244.
13. Williams L-M. Criterios RIFLE para la lesión renal aguda. *Nursing (Lond)*. 2015;32(2):22–7.
14. Díaz-Cañestro M, Periañez L, Mulet X, Martín-Pena ML, Fraile-Ribot PA, Ayestarán I, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(11):2191–2200. doi: 10.1007/s10096-018-3361-0
15. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):110–120. doi: 10.1093/cid/cix182
16. Xipell M, Paredes S, Fresco L, Bodro M, Marco F, Martínez JA, et al. Clinical experience with ceftolozane/tazobactam in patients with serious infections due to resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:165–170. doi: 10.1016/j.jgar.2018.01.010
17. Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(7):1825–35. doi: 10.1093/jac/dkz147
18. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):304–310. doi: 10.1093/cid/ciz816

Carmen Soria-Segarra<sup>1,2</sup>  
Mercedes Delgado-  
Valverde<sup>3</sup>  
María Luisa Serrano-García<sup>4</sup>  
Inmaculada López-  
Hernández<sup>3</sup>  
José María Navarro-Mari<sup>4</sup>  
José Gutiérrez-Fernández<sup>1,4</sup>

# Infecciones en pacientes colonizados con bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en una ciudad media española

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada-Instituto de Investigación Biosanitaria-ibs.Granada, Granada, España.

<sup>2</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup>UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Laboratorio de Tipado Molecular de Andalucía, Programa PIRASOA. Hospital Universitario Virgen Macarena /Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España.

<sup>4</sup>Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria - ibs. Granada, Granada, España.

## Article history

Received: 24 January 2021; Revision Requested: 12 March 2021; Revision Received: 1 May 2021; Accepted: 10 May 2021; Published: 8 June 2021

## RESUMEN

**Objetivo.** Debido a que existen pocos estudios sobre las implicaciones clínicas de la colonización por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos (BRC) se analizó ésta en frotis rectales (FR) y faríngeos (FF) y su relación con la capacidad de predecir infección/colonización.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo de los pacientes adultos hospitalizados entre enero del 2016 y diciembre del 2019. Los aislamientos fueron caracterizados mediante MicroScan y espectrometría de masas, aplicando los puntos de corte EUCAST 2018. La detección de carbapenemasas se realizó mediante PCR y secuenciación Sanger; se asignó el secuenciotipo mediante MLST. La relación genética entre los aislados se hizo mediante electroforesis de campo pulsado usando las enzimas *XbaI*, *SpeI* o *ApaI*.

**Resultados.** Se detectaron 308 (86,03 %) FR y 50 (13,97%) FF positivos, teniendo el FR una sensibilidad del 85%, especificidad del 100%, VPP 100% y VPN 97%. En los FR se aislaron: 44% (n=135) *Acinetobacter baumannii*, 26% (n=80) *Enterobacteriales* (20 KPC, 29 OXA-48, 22 VIM, 2 IMP, 7 NDM), 17% (n=53) *Pseudomonas aeruginosa* y 13% (n=40) *Stenotrophomonas maltophilia*. En los FF se aislaron un 44% (n=22) *S. maltophilia*, 40% (n=20) *A. baumannii*, 8% (n=4) *P. aeruginosa* y 8% (n=4) *Enterobacteriales* (3 VIM, 1 OXA). De los pacientes con tomas simultáneas de FR y FF, 41 (40,6%) tuvieron positividad en ambos frotis, 45 (44,6%) sólo en FR y 15 (14,9%) sólo en FF. En el 81,3% (n=13) de los episodios la colonización precedió a la infección, existiendo asociación entre infección y colonización ( $p<0,001$ ;  $\chi^2$ ) y en todos en los que se conservó la información del pulsotipo los aislados de las muestras clínicas y de los frotis fueron similares.

**Conclusiones.** La probabilidad de predecir la infección a través del colonizado por BRC en diferentes muestras clínicas es factible, teniendo el FR una mayor sensibilidad para detectar colonización.

**Palabras clave:** resistencia a carbapenémicos, carbapenemasas, bacterias gramnegativas, colonización.

## Infections in patients colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a medium Spanish city

## ABSTRACT

**Objective.** Because there are few studies on the clinical implications of colonization by carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CRB) this was analyzed in rectal smears (RS) and pharyngeals (PS) and its ability to predict infection/colonization.

**Methodology.** A cross-sectional, retrospective study from adult inpatients between January 2016 and December 2019 was conducted. The isolates were characterized by MicroScan and spectrometry of masses applying EUCAST 2018 cut-off points. The detection of carbapenemases was performed by PCR and Sanger sequencing; sequences was assigned by MLST. The genetic relationship between the clinical isolates was made by pulsed field electrophoresis using the enzymes *XbaI*, *SpeI* or *ApaI*.

**Results.** A total of 308 (86.03%) RS and 50 (13.97%) positive PS were detected, the RS had a 85% sensibility, 100% specificity, 100% positive predictive value and 97% negative predictive value. In RS, the following were isolated: 44% (n=135) *Acinetobacter baumannii*, 26% (n=80) *Enterobacteriales* (20 KPC, 29 OXA-48, 22 VIM, 2 IMP, 7 NDM), 17% (n=53) *Pseudomonas aeruginosa* and 13% (n=40) *Stenotrophomonas maltophilia*. In the PS were isolated 44% (n=22) *S. maltophilia*, 40% (n=20) *A. baumannii*, 8% (n=4) *P. aeruginosa* and

Correspondencia:

José Gutiérrez-Fernández.

Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.  
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2, E-18014, Granada, España.

E-mail: josegf@ugr.es

8% (n=4) *Enterobacterales* (3 VIM, 1 OXA). From the patients with simultaneous RS and PS, 41 (40.6%) had positivity in both smears, 45 (44.6%) only in RS and 15 (14.9%) only in PS. Colonization preceded infection in 81.3% (n=13) of the isolates; association between infection and colonization was found ( $p<0.001$ ;  $\chi^2$ ); and the episodes where the information was found all the isolates from the clinical samples and from the smears were similar.

**Conclusions.** The probability of predicting infection through the CRB colonized in different clinical samples is feasible. The RS has a major sensibility to detect colonization.

**Key words:** carbapenems resistance, carbapenemases, gram-negative bacteria, colonization.

## INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la penicilina en el siglo pasado, las bacterias gram negativas han demostrado ser muy eficientes para evadir la actividad antibacteriana de los antibióticos betalactámicos, principalmente a través de la producción de betalactamasas [1]. En los últimos 15 años, la aparición de resistencia a los carbapenémicos, uno de los últimos recursos para el tratamiento de estas infecciones, y la producción de carbapenemasas, han llevado a expresar un creciente temor por la finalización de la era antibiótica [2]. Tanto que la Organización Mundial de la Salud ha clasificado a una serie de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos (BRC) como de alto riesgo para la salud humana [3].

Estudios moleculares han demostrado que la tasa de colonización por microorganismos productores de carbapenemasas es alta [4, 5], lo que constituye un reto para el control de infecciones, el manejo clínico de los pacientes y la salud pública [6]. Por otro lado, las infecciones por BRC, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacterales*, están ampliamente distribuidas en países tanto de escasos o altos recursos económicos [7,8], generando importantes procesos clínicos con elevada morbilidad [9], así como grandes costes para los sistemas sanitario. La colonización intestinal, así como de faringe, fosas nasales o periné, podrían servir como un importante reservorio de genes de resistencia [10, 11] de los microorganismos que la habitan, y puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones. En la actualidad existen pocos estudios acerca de la colonización rectal y faríngea por BRC y sus implicaciones clínicas. De ahí que el objetivo de nuestro trabajo fue analizar, en los pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel, la frecuencia y distribución de la recuperación de BRC en frotis rectales (FR) y frotis faríngeos (FF), y la capacidad de esta colonización para predecir el desarrollo de enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo de los pacientes adultos ingresados en los servicios de Medicina Interna y sus Especialidades, unidades de cuidados intensivos (general

y cardíaca), y Cirugía General y sus Especialidades del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No se establecieron criterios de exclusión en la población. Este hospital presta asistencia especializada a un conjunto poblacional de 460.000 habitantes aproximadamente. Para el estudio de colonización, se estudiaron microbiológicamente las BRC de todos los FR y FF recibidos entre enero de 2016 y diciembre de 2019 (2.892 FR y 556 FF) para estudio de "posible episodio de colonización por BRC", mediante una muestra de FR, con o sin FF, por episodio. Para el estudio de la relación entre colonización e infección, dentro del grupo anterior, se seleccionaron, entre enero de 2016 y julio de 2019, los episodios donde el estudio de FR y FF precedió o coincidió al estudio de un "posible episodio de infección", mediante muestras clínicas de diferentes localizaciones que fueron estudiadas mediante procedimientos habituales. Para la investigación de las BRC aisladas se utilizaron procedimientos descritos [12]. De forma resumida, las muestras se sembraron en el medio de cultivo selectivo CHROMID® ESBL (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia), incubando a 37°C en aerobiosis 48 h. Los aislamientos se identificaron con el sistema MicroScan (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) y espectrometría de masas (Maldi-Tof®, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania). Se caracterizó la resistencia mediante el sistema MicroScan utilizando paneles NegCombo 44, interpretado de acuerdo con los puntos de corte clínicos definidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [13], con posterior detección de carbapenemasa, si correspondía, mediante la prueba colorimétrica Neo-Rapid CARB Kit® (Rosco Diagnostica A/S, Taastrup, Denmark) e inmunocromatografía (NG5-Test Carba, NG Biotech, Guipry-Francia, para detección de KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48-like enzimas; y OXA-23 mediante K-Set, Coris BioConcept, Gembloux, Bélgica). Los aislados identificados en muestras de frotis y clínicas que fueron resistentes a carbapenémicos se enviaron al Laboratorio de Referencia para el tipado molecular de patógenos nosocomiales y detección genotípica de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario del programa PIRASOA, localizado en el Servicio de Microbiología del Hospital Virgen Macarena en Sevilla.

**Estudio microbiológico de los microorganismos productores de carbapenemasas.** Se investigó la sensibilidad a ertapenem, imipenem y meropenem mediante difusión con discos en Mueller Hinton agar y los resultados fueron interpretados de acuerdo con los puntos de corte clínicos definidos por EUCAST [13]. La inhibición de la actividad carbapenemasa [14] se estudió mediante difusión con discos, usando discos de meropenem, meropenem/ác. borónico, meropenem/ác. dipicolínico y meropenem/cloxacilina, además de un disco de temocilina (Rosco Diagnostica). La detección de genes de carbapenemasas y MLST se estudió mediante PCR con cebadores específicos y posterior secuenciación Sanger hasta octubre de 2018 y a partir de entonces por secuenciación masiva (Illumina Inc, San Diego, CA, Estados Unidos). Para el análisis de las secuencias se utilizó el software CLC Genomics Workbench, v10 (Qiagen). Para la detección de los determinantes de resistencia se usaron las bases de datos ResFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/>)



services/ResFinder) y CARD databases (<https://card.mcmaster.ca/>) y para el MLST la base de datos MLST finder 2.0 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST>).

El estudio genotípico de la relación clonal entre los aislados fue evaluado mediante electroforesis de campo pulsado (PFGE, por sus siglas en inglés), usando las enzimas *XbaI* (*Enterobacteriales*), *SpeI* (*Pseudomonas* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*) y *Apal* (*Acinetobacter* spp.) de acuerdo con las especies. Los aislados que diferían en 2 o más bandas en el análisis por PFGE fueron asignados a diferentes pulsotipos. Para establecer los patrones de bandas los geles fueron analizados con el software Fingerprinting 2.0 (BioRad). La tolerancia y la optimización de la posición de la banda se fijaron en 1%. Se utilizó un método de agrupación por pares no ponderados con un algoritmo de agrupación de media aritmética (UPGMA) para generar un dendrograma y el coeficiente de Dice para medir la similitud genética entre los aislados. Los patrones de PFGE con una similitud  $\geq 90,0\%$  se consideraron como el mismo grupo con aislados estrechamente relacionados.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson para analizar la asociación entre colonización e infección. Se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ . Para el análisis

de la validez de sus pruebas diagnósticas se midió sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19.

**Consideraciones éticas.** El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Debido al carácter no intervencionista del estudio, ya que el material biológico se utilizó sólo para el diagnóstico estándar de infecciones, siguiendo las prescripciones de los médicos sin ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios, no se recabó el consentimiento informado del paciente para el análisis integrado de los resultados, según lo señalado por las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina por el laboratorio. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los sujetos fueron identificados sólo mediante el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) y sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

**Tabla 1** Bacterias resistentes a carbapenémicos aisladas en frotis rectal y faríngeo a lo largo de los años.

Microorganismos aislados en frotis rectales, n=308 (85,03%)									
Año	Enterobacteriales productores de carbapenemasas					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
	n=80 (25,9%)					n=53 (17,2%)		n= 135 (43,7%)	n=40 (12,9%)
	OXA	KPC	VIM	IMP	NDM	VIM	IMP		
	n=29 (36,3%)	n=20 (25,0%)	n=22 (27,5%)	n=2 (2,5%)	n=7 (8,8%)	n=8 (15,1%)	n=45 (84,9%)		
2016	0	13	1	0	0	0	0	17 (12,6%)	0
2017	3	3	10	0	0	0	0	15 (1,1%)	1 (2,5%)
2018	2	1	8	2	0	3	24	46 (34,1%)	11 (27,5%)
2019	24	3	3	0	7	5	21	57 (42,2%)	28 (70,0%)
Total	308								
Microorganismos aislados en frotis faríngeos, n=50 (13,97%)									
Año	Enterobacteriales productoras de carbapenemasas					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
	n=4 (8,0%)					n=4 (8,0%)		n=20 (40,0%)	n=22 (44,0%)
	OXA	KPC	VIM	IMP	NDM	VIM	IMP		
	n=1 (25,0%)		n=3 (75,0%)			n=2 (50,0%)	n=2 (50,0%)		
2016	0	0	0	0	0	0	0	3 (15,0%)	1 (4,5%)
2017	0	0	3	0	0	0	0	4 (20,0%)	0
2018	0	0	0	0	0	0	2	5 (25,0%)	8 (36,4%)
2019	1	0	0	0	0	2	0	8 (40,0%)	13 (59,1%)
Total	50								

## RESULTADOS

**Tasa de colonización por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos.** Se determinó que la tasa de colonización por BRC fue del 10,38% (358 frotis positivos de un total de 3.448 frotis), encontrándose una colonización por *A. baumannii* del 2,4% (155/3.448), *Enterobacterales* del 4,5% (84 frotis positivos/3.448), *S. maltophilia* del 1,8% (62/3.448) y *P. aeruginosa* del 1,7 % (57/3.448), mostrándose un aumento de la frecuencia a lo largo de los años de estudio siendo del 10,9% en el año 2016; 11,3% en el 2017; 12,6% en el 2018 y 9,1% en el 2019.

Entre los positivos se detectaron 308 FR (86,03%) y 50 (13,97%) FF, de un total de 3.448 frotis estudiados. En la tabla 1 se exponen las BRC detectadas. En los FR los *Enterobacterales* productores de carbapenemasas del grupo OXA-48 correspondieron a 19 *Klebsiella pneumoniae*, 4 *Escherichia coli*, 3 *Citrobacter freundii*, 2 *Enterobacter cloacae* y 1 *Raoultella ornithinolytica*; los del grupo KPC a 18 *K. pneumoniae*, 1 *C.*

*freundii* y 1 *K. oxytoca*; los del grupo VIM a 8 *K. oxytoca*, 6 *E. cloacae*, 4 *E. coli*, 2 *K. pneumoniae*, 1 *C. freundii* y 1 *R. ornithinolytica*; los del grupo IMP correspondieron a 2 *K. pneumoniae* y los del grupo NDM a 6 *K. pneumoniae* y 1 *E. coli*. En los FF la carbapenemasa del grupo OXA-48 correspondió a 1 *K. pneumoniae* y del grupo VIM a 2 *K. oxytoca* y 1 *K. pneumoniae*. Para determinar la rentabilidad de las muestras, en 490 episodios con estudios de colonización, de 389 pacientes, se tomaron FR y FF simultáneamente. De ellos resultaron 101 (20,6%) episodios positivos, para uno o dos frotis. En la tabla 2 se indican los resultados obtenidos en estos episodios, siendo el FR la principal muestra para su recuperación, excepto para *S. maltophilia* que se recuperó en mayor medida en el FF. El FR para detectar colonización mostró una sensibilidad (S) del 85%, especificidad (E) del 100%, valor predictivo positivo (VPP) 100% y valor predictivo negativo de 97%, mientras que el FF mostró una S: 55%, E: 100%, VPP 100% y VPN: 91%.

**Relación entre los microorganismos de frotis y muestras clínicas.** Entre enero del 2016 y julio del 2019 se investi-

Tabla 2		Microorganismos aislados en estudios simultáneos en frotis rectal (FR) y faríngeo (FF).		
Microorganismo	Aislado en FR y FF	Aislado sólo en FR	Aislado sólo en FF	Total
	No (%)	No (%)	No (%)	
<i>A. baumannii</i>	10 (50,0%)	7 (35,0%)	3 (15%)	20
<i>P. aeruginosa</i>	5 (55,56%)	3 (33,3%)	1 (1,1%)	9
<i>E. cloacae</i>	0 (0,0%)	3 (100%)	0 (0,0%)	3
<i>E. coli</i>	1 (9,1%)	10 (90,91%)	0 (0,0%)	11
<i>K. oxytoca</i>	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	5
<i>K. pneumoniae</i>	14 (43,8%)	17 (53,1%)	1 (3,13%)	32
<i>S. maltophilia</i>	8 (38,1%)	3 (14,3%)	10 (47,62%)	21
Total	41 (40,60%)	45 (44,55%)	15 (14,9%)	101

FR: frotis rectal, FF: frotis faríngeo

Tabla 3		Número de aislados por tipos de carbapenemasas en muestras clínicas de infección						
Tipo de carbapenemasas	Microorganismos n=60							Total
	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>A. baumannii</i>	Enterobacterales					
			<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	
KPC	0	0	8	0	0	0	0	8
OXA	1	9	8	0	0	0	0	18
VIM	3	0	2	10	3	1	1	20
IMP	11	0	0	2	0	0	0	13
NDM	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	16	9	18	12	3	1	1	60

Tabla 4 Tipo de microorganismo productor de carbapenemasa detectado en muestra clínica y tipo de frotis				
Microorganismo	Tipo de muestra	Tipo de frotis	Tipo de carbapenemasa	ST
<i>A. baumannii</i>	Respiratoria	Rectal	OXA-23	2
<i>A. baumannii</i>	Respiratoria	Rectal y faringoamigdal	OXA-58	2
<i>A. baumannii</i>	Orina	Rectal	OXA-23	2
<i>E. cloacae</i>	Sangre y orina	Rectal	VIM-1	78
<i>E. cloacae</i>	Orina	Rectal	VIM-1	78
<i>K. oxytoca</i>	Respiratoria	Rectal y faringoamigdal	VIM-1	36
<i>K. oxytoca</i>	Sangre	Rectal y faringoamigdal	VIM-1	36
<i>K. pneumoniae</i>	Orina	Rectal	KPC-3	258
<i>K. pneumoniae</i>	Orina	Rectal	VIM-1	525
<i>K. pneumoniae</i>	Respiratoria	Rectal	OXA-48	307
<i>K. pneumoniae</i>	Orina	Rectal	KPC-3	258
<i>E. coli</i>	Orina	Rectal	VIM-1	128
<i>P. aeruginosa</i>	Líquido ascítico	Rectal	IMP	348

garon 2.416 muestras para el estudio de BRC, que incluyeron 1.819 (75,2 %) FR, 356 (14,74%) FF, 93 (3,85 %) muestras respiratorias, 73 (3,0 %) orinas, 32 (1,3%) frotis de piel, 26 (1,1 %) exudados de herida, 11 (0,5%) hemocultivos, 2 (0,1%) dispositivos intravasculares, 2 (0,1 %) exudados de partes blandas y 2 (0,1%) líquidos ascíticos, de un total 1.525 pacientes en los que se hizo estudios de colonización, con o sin muestras de infección. El 10,1% (n=246) de las muestras fueron positivas para BRC y el 89,9% (n=2.195) negativas. La mayor parte de los positivos correspondieron a estudios de colonización, con un 70,73% (n=174) de muestras positivas.

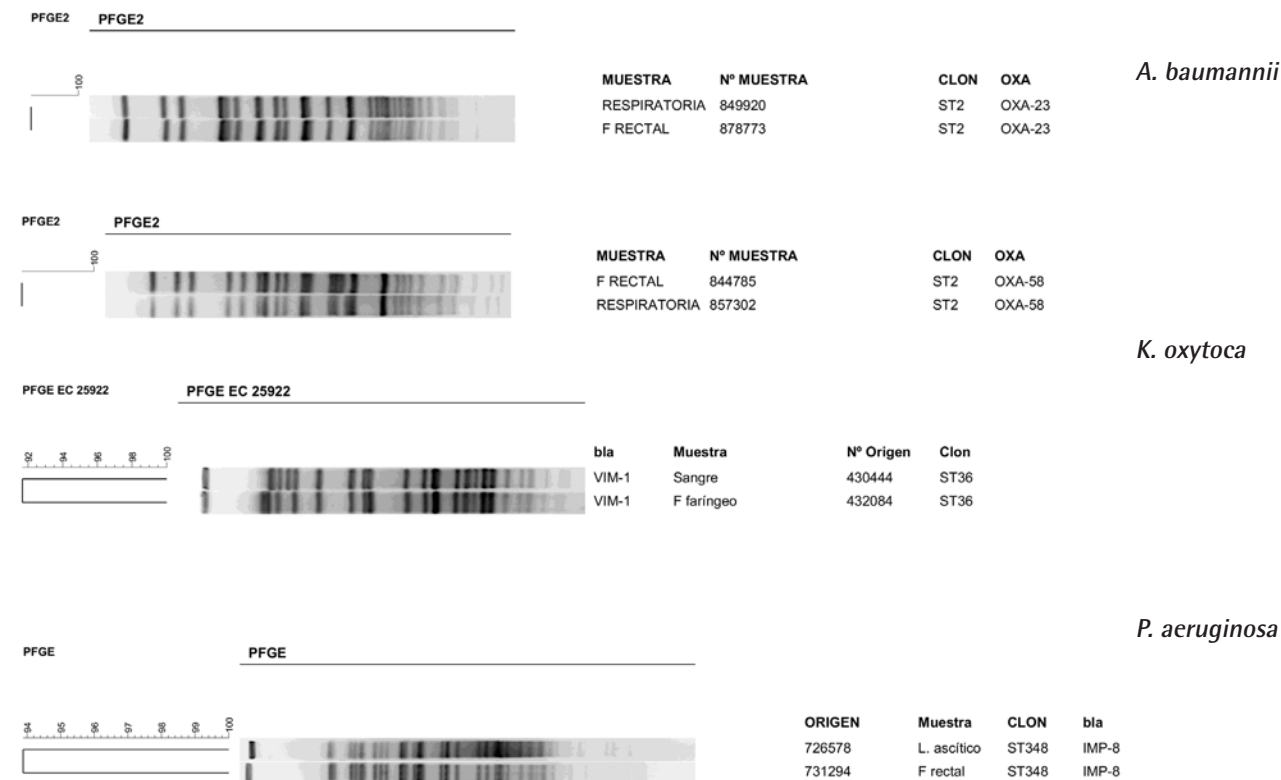
Se detectaron 61 pacientes infectados y 63 infecciones, ya que dos pacientes presentaron dos tipos diferentes de infección. La infección del tracto urinario ocurrió en 24 (38,1%) pacientes, la neumonía nosocomial en 22 (34,9%), sepsis en 11 (17,5%), infección de piel y partes blandas en 4 (6,4%), fascitis necrotizante en 1 (1,6%) y peritonitis en 1 (1,6%). En la tabla 3 se muestran las especies bacterianas con el grupo de carbapenemasas, además 3 aislados de *P. aeruginosa* fueron BRC por alteración en la porina OprD.

De los 61 pacientes infectados, se recuperó la información sobre el tratamiento antibiótico recibido en 49 (80,3%), de los cuales a 46 (93,9%) pacientes se les administró antimicrobianos previo al diagnóstico de la infección por BRC y 3 (6,1%) no recibieron ningún antimicrobiano previo. En 26 (15,9%) pacientes se utilizó carbapenémicos, en 21 (12,9%) inhibidores de betalactamasas, en 20 (12,3%) oxazolidinonas, en 18 (11,0%) trimetoprim/sulfametoxazol, en 15 (9,2%) cefalosporinas de amplio espectro, en 15 (9,2%) fluoroquinolonas, en 11 (6,7%) colistina, en 8 (4,9%) daptomicina, en 8 (4,9%) aminoglucósidos, en 4 (2,4%) penicilinas, en 4 (2,4%) tigeciclina, en 3 (1,8%) macrólidos, en 3 (1,8%) ceftazolidim/tazobactam, en 2 (1,2%)

vancomicina, en 2 (1,2%) fosfomicina, en 1 (0,6%) ceftazidima/avibactam, en 1 (0,61%) doxiciclina, y en 1 (0,61%) rifampicina.

En 26 episodios infecciosos se solicitó FR, con o sin FF. Hubo correspondencia de los aislamientos en las muestras clínicas y FR y/o FF en 16 (61,5 %) episodios de los 26. En 13 (81,3%) de estos la colonización precedió a la infección, existiendo asociación entre infección y colonización ( $p < 0,001$ ), y las BRC aisladas fueron: 4 (21,1%) *K. pneumoniae*, 3 (15,8%) *A. baumannii*, 2 (10,5%) *K. oxytoca*, 2 (10,5%) *E. cloacae*, 1 (5,3%) *P. aeruginosa*, y 1 (5,3%) *E. coli*. En todos los casos se aisló el microorganismo en FR y en 3 (23,08%) en FF, además. En la tabla 4 se muestran los aislamientos productores de carbapenemasas en muestras clínicas y en frotis. En los 3 episodios restantes en los que la infección precedió a la colonización, se estudió una muestra clínica simultánea y se aislaron 1 *K. pneumoniae* KPC-3/ST258 en orina y FR; 1 *K. pneumoniae* OXA-48/ST308 en orina y FR; y 1 *P. aeruginosa* IMP-16/ST253 en muestra respiratoria y FR. En la figura 1 se reflejan las imágenes de las comparaciones que se han podido realizar, en los 4 episodios disponibles, y en todos los casos los aislados de las muestras clínicas y de los frotis han sido idénticos o muy similares. No se dispone de las imágenes del pulsotipo de todos los aislados indicados anteriormente.

En 5 (19,2%) episodios de los 26, las muestras de colonización fueron negativas. En 5 (19,2 %) episodios de los 26 no hubo correspondencia entre las BRC de las muestras clínicas y los frotis de colonización. Los microorganismos aislados en estos episodios fueron: 1 *A. baumannii* OXA-23/ST2 en muestra respiratoria, con *A. baumannii* OXA-58/ST2 en FR; 1 *A. baumannii* OXA-23/ST2 en orina, con un FR con *A. baumannii* OXA-58/ST2; 1 *C. freundii* VIM-1 en muestra respiratoria y *K. oxytoca* VIM-1/ST36 en FR; 1 *E. cloacae* VIM-1/ST78 en hemocultivo y



**Figura 1** Dendrogramas de los perfiles genéticos y secuenciotipo de los aislados conseguidos.

*S. maltophilia* en FR; y 1 *K. pneumoniae* KPC-3/ST258 en exudado de herida con FR negativo.

## DISCUSIÓN

Las BRC constituyen una amenaza importante para la salud pública, por la falta de alternativas terapéuticas y la posibilidad de generar brotes [15]. Los cultivos de vigilancia son recomendados para identificar las BRC y evitar su diseminación [16]. La presencia de colonizados por microorganismos multirresistentes (MMR) gramnegativos puede llegar a ser hasta el 24.6% [17]. Si bien el presente trabajo no muestra una tasa elevada de aislamientos de BRC, estos han ido en aumento desde el 2016 hasta 2018, lo que guarda relación con la presencia de brotes por KPC descritos [5]. Además, en nuestro estudio, en el 2019, hubo una disminución en la tasa de colonización, aunque el número de muestras positivas aumentó, lo que puede deberse a que se duplicó el número de estudios de colonización solicitados, y demuestra el interés producido en la institución por los estudios de vigilancia. El frotis rectal mostró una alta sensibilidad para la detección de BRC, y es el método sugerido para los estudios de cribado de *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos [18]. El FF mostro sensibilidad baja,

pero un valor predictivo negativo muy elevado, lo cual puede deberse al elevado número de sujetos que no estaban colonizados.

La incidencia de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos han mostrado un aumento en los últimos diez años en España, las carbapenemasas predominantes son las de clase D (OXA-23,-24 y -58) y el ST 2 [19], situación similar a la encontrada en el presente trabajo. La detección de este microorganismo, tanto en FR como FF, muestra variaciones importantes. A nivel de la faringe es del 23% - 82%, mientras que en el recto es del 14%-74% [15,20,21]. Nuestro trabajo demuestra que la presencia de este microorganismo en ambas localizaciones tiene porcentajes similares, pero la colonización rectal se anticipó con más frecuencia a la infección.

Las tasas de aislamientos clínicos de *Enterobacterales* productores de carbapenemasas son del 1,7% en España [15] y de colonización del 2% [22], la mismas pueden variar del 13,4% al 73,1% dependiendo del país [4,17,23-26], los microorganismos predominantes son *K. pneumoniae* y *E. coli* [24]. En este trabajo la tasa de colonización se encuentra dentro de los valores estimados para España, y se demuestra que la detección de estos microorganismos en FR juega un papel preponderante, incluso pudiendo predecir la infección. La colonización aumen-



ta 5 veces el riesgo de muerte y el riesgo de bacteriemias en pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de médula ósea [24,25,27]. La muestra ideal para la detección de colonizados parece ser la rectal, y así lo determinan la mayoría de los estudios de colonización [4,17,26], incluido el nuestro.

La tasa de aislados de *Pseudomonas* spp. multirresistentes oscila entre el 1,9% y el 30% a nivel mundial y en hospitales españoles [15,17]. Las cifras de este estudio están dentro de las esperadas, aunque llama la atención que aparece un número importante de casos a partir del año 2018, con la presencia de carbapenemasas ya reportadas en España, pero el 21% de los infectados por *Pseudomonas* presentó inactivación de la OprD. Esto es de especial importancia ya que se puede considerar un potencial uso de antibióticos como ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* extremadamente resistentes [28]. Se detectó la presencia de clones de alto riesgo como el ST175 [28], el clon ST348 reportado en este trabajo, no ha sido descrito con anterioridad en España. La detección de colonización para *P. aeruginosa* muestra que la orina, los hisopados nasofaríngeos y el recto son lugares frecuentes de colonización [16,29,30], en este trabajo predominó la colonización intestinal.

La colonización por *S. maltophilia* se ha encontrado en el tracto respiratorio superior en pacientes traqueostomizados [31], la cavidad oral del 17% de pacientes con trasplante de sangre del cordón umbilical [32] y del 6,9 % en pacientes con trasplantes alogénicos de células madre [27]. Estos hallazgos son de gran importancia, porque estuvieron relacionados con una mayor mortalidad y un aumento en el número de infecciones incluso no relacionadas con *S. maltophilia* [27]. En este trabajo fue llamativa la detección de portadores faríngeos de *S. maltophilia*, sin que se presentase ninguna infección por este microorganismo, pero sí colonización con *A. baumannii*, e infección con *E. cloacae*. La presencia *S. maltophilia* podría tener un efecto inmunomodulador favoreciendo las infecciones por otros agentes en pacientes inmunocomprometidos [33], el cual puede verse potenciado por el hecho de su efecto co-colonizador que lleva a la emergencia de resistencia antimicrobiana, al portar esta especie plásmidos o transposones de resistencia que facilitan la diseminación de integrones a otras especies bacterianas [34]. En lo que respecta la rentabilidad de la muestra, si bien se pudo detectar en recto como en faringe, la detección de esta última es mayor al realizar las comparaciones entre los dos frotis.

La elección del tipo de muestra para la detección de colonizados es importante, los resultados nos muestran que dependiendo del tipo de microorganismo predomina un sitio diferente de colonización. Sin embargo, la muestra clínica exacta para la vigilancia activa de BRC sigue sin estar definida [30]. Dependiendo del tipo de estudio, microorganismo y población estudiada, la presencia de *Acinetobacter* spp. en la orofaringe, de los *Enterobacterales* productores de carbapenemasas en el recto y *P. aeruginosa* en orina, parecen ser los lugares más frecuentes de colonización [16, 30]. Nuestros resultados muestran que hubiéramos perdido la detección de *S. maltophilia* si sólo hubiésemos considerado las muestras de recto.

La colonización se sabe que es un factor de riesgo para la infección y la supervivencia de los pacientes [15, 25, 27]. Existe un porcentaje de pacientes cuyos estudios de colonización pueden resultar negativos o con microorganismos colonizantes diferentes a los causantes de infección [23, 25]. Las causas de estas situaciones pueden ser diversas, en este trabajo pudieron deberse a que se tomaron muestras tras detectarse la infección, con lo cual los antimicrobianos usados podrían haber eliminado el microorganismo. También existe la posibilidad de fallos en los aislamientos a pesar de los cambios en los puntos de corte del EUCAST, los cuales no han sido diseñados con fines de vigilancia epidemiológica sino para diagnóstico clínico [2]; los métodos utilizados pueden no ser lo suficientemente sensibles al existir microorganismos en bajas concentraciones en los sitios de cultivo [35]. La detección de OXA-48, encontrada en dos de los aislamientos clínicos con muestra de cultivo de colonización negativo, podría deberse a que esta enzima presenta escasa actividad betalactamasa cuando no está acompañada de otra betalactamasa de espectro extendido y su capacidad de hidrolizar carbapenémicos es menor que la de otros grupos de carbapenemasa, por lo que se pudo haber producido falta de sensibilidad a la hora de detectar carbapenemasas del grupo OXA-48. Hay que señalar que también el uso de sistemas automatizados, como MicroScan, o la espectrometría de masas MALDI-TOF han demostrado producir resultados falsos negativos [2].

Las infecciones más frecuentes detectadas fueron las del tracto urinario, neumonía nosocomial, infección de piel y partes blandas y sepsis [4,6]. Los antimicrobianos utilizados de forma previa a la detección de la infección han sido asociados en la literatura con la presencia de carbapenemasas, como son los carbapenémicos, inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas [4]. No se ha descrito la asociación entre el uso previo de oxazolidinonas o trimetoprim/sulfametoxazol y la presencia de BRC observada en algunos de nuestros pacientes, los cuales posiblemente producen alteración de la microbiota intestinal que facilitaría la presencia emergente de estas bacterias o podrían estar colonizando al paciente antes de la ingesta antibiótica, situación que puede requerir futuros estudios.

El uso de los pulsotipos ha sido estudiado en profundidad para conocer e investigar brotes, existe evidencia que el mismo clon pudo haberse hallado en dos sitios de un mismo paciente [35], pero las publicaciones que comprueben este tipo de asociación son escasas.

Este trabajo presenta una serie de limitaciones, en primer lugar, es un estudio retrospectivo, que no implicó la toma sistemática y secuencial de muestras de colonización en un solo paciente, ni tampoco de varias muestras de frotis en un mismo paciente, por lo que la presencia de otras localizaciones de colonización podría estar infraestimada, por lo que se sugiere estudios prospectivos para demostrar la rentabilidad de las muestras. Otra limitación, es que no fue posible determinar los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la infección, de manera que podamos justificar la presencia de cultivos negativos o discordantes asociados al uso de antibióticos.

En conclusión, el FR fue la principal muestra para la recuperación de BRC, así como mostró una mayor sensibilidad, excepto para *S. maltophilia* que se recuperó en mayor medida en el FF. Por lo tanto, los estudios de colonización siempre deben incluir el FR, aunque la detección de colonización proveniente de muestras de diferentes localizaciones da mayor rentabilidad a la positividad en los portadores. Además, la probabilidad de predecir la infección a través de la colonización por BRC es alta.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Halat D, Ayoub C. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. *Antibiotics* 2020; 9:186. doi: 10.3390/antibiotics9040186.
- Viau R, Frank K, Jacobs M, Wilson B, Kaye K, Donskey C. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organism: Current Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 1-27. Doi: 10.1128/CMR.00108-14.
- World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva.; [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/PPLreport\\_2017\\_09\\_19.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua=1). 2017 [consultada 30 octubre 2020]
- Soria-Segarra C, Soria-Segarra CI, Catagua-González A, Gutiérrez-Fernández J. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in intensive care units in Ecuador: Results from a multicenter study. *J Infect Public Health*. 2020; 13:80-88; doi: 10.1016/j.jiph.2019.06.013.
- Soria-Segarra C, González-Bustos P, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Rojo-Martín MD, Fernández-Sierra MA. Tracking KPC-3-producing ST258 *Klebsiella pneumoniae* in a third-level hospital in Granada (Andalusia Spain) by risk factors and molecular characteristics. *Mol Biol Rep* 2020; 47:1089-10967. doi:10.1007/s11033-019-05203-w.
- Jia XQ, Pang F, Chen JZ, Jlan LX. Prevalence and clinical distribution of multidrug-resistant bacteria (3537 isolates) in a tertiary Chinese hospital (January 2012-December 2013). *Pathog Biol* 2015; 64: 21-23. doi: 10.1016/j.patbio.2014.12.002.
- Hopman J, Meijer C, Kesters N, Coolen J, Ghamati M, Mehtar S. Risk Assessment After a Severe Hospital-Acquired Infection with Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA Network Open*. 2019; 2:e187665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7665.
- Detsis M, Karanika S, Eleftherios M. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45 (4); 705-714. doi: 10.1097/CCM.0000000000002253.
- Hosuru Subramanya S, Bairy I, Nayak N, Padukone S, Sathian B, Gokhale. Low rate of gut colonization by extended-spectrum B-lactamase producing Enterobacteriaceae in HIV infected persons as compared to healthy individuals in Nepal. *PLoS ONE* 2019; 14: e0212042. doi: 10.1371/journal.pone.0212042.
- Li S, Duan X, Peng Y, Rui Y. Molecular characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. From clinical infection samples and fecal survey samples in Southern China. *BMC Infect Dis*. 2019; 19:900. doi:10.1186/s12879-019-4423-3.
- Pirri L, Friederich A, Rossen J, Vogels W, Beerthuizen G, Nieuwenhuis M, et al. Extensive colonization with carbapenemase-producing microorganisms in Romanin burn patients: infectious consequences from the Colectiv fire disaster. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 175-183. doi:10.1007/s10096-017-3118-1.
- Montiel-Riquelme F, Calatrava-Hernández E, Gutiérrez-Soto M, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Clinical relevance of antibiotic susceptibility profiles for screening gram-negative microorganisms resistant to beta-lactam antibiotics. *Microorganisms* 2020; 8:1555. doi:10.3390/microorganisms8101555.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0; [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf). 2020. [consultado 24 septiembre 2020].
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical epidemiological importance. V 2.0, [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf); 2017 [Consultado 24 septiembre 2020].
- Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>. 2015 [consultado 30 agosto 2020].
- Dalben MF, Oliveira MS, García CP, Lobo RD, Costa SF, Toscano CM. Swab cultures across three different body sites among carriers of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species: a poor surveillance strategy. *J Hosp Infect* 2010; 74: 395-411. doi: 10.1016/j.jhin.2009.06.003.
- Russell K, Spalding M, Weiner W, Edwards J, Brown A, Huang J, et al. Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms-United States, 2006-2017. *Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 396-401. doi: 10.15585/mmwr.mm6713e1external icon.
- Richter S, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence*. 2017; 8: 417-426.

19. Oteo J, Bou G, Chávez F, Olivier A. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35:667-675. doi: 10.1016/j.eimc.2015.12.013.
20. Nutman A, Lerner A, Schwartz D, Carmeli Y. Evaluation of carriage and environmental contamination by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2016. 22: 949. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.020.
21. Nutman A, Lerner A, Fallach C, Schwartz D. Likelihood of persistent carriage of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* on re-admission in previous carriers. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2019; 40: 1188-1190. doi:10.1017/ice.2019.210.
22. Hernández-García M, Díaz-Agero C, Pérez-Biso B, Sánchez AM, López-Fresneña N, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Implementation of contact isolation strategy for the containment of extended-spectrum B-lactamase carriers in a University Hospital positively affects the epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacterales. *Enferm infect Microbiol Clin*. 2020. doi:10.1016/j.eimc.2020.05.013.
23. Kumar A, Mohapatra S, Bakhshi S, Mahapatra M, SreenivasVDas B et al. Rectal carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A menace to highly vulnerable patients. *J Global Infect Dis* 2018; 10: 218-221. Doi: <http://www.jgid.org/text.asp?2018/10/4/218/246384>
24. Jaiswal SR, Gupta S, Kumar Rs, et al. Gut colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Adversely Impacts the Outcome in Patients with Hematological Malignancies: Results of Prospective Surveillance Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10: e2018025. doi: 10.4084/MJHID.2018.025.
25. Tran D Larsson M, Olson L, Hoang N, Le N, Khu D, Nguyen H, et al. High prevalence of colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients admitted to Vietnamese hospitals: Risk factors and burden of disease. *J Infect* 2019; 79: 115-122. doi:10.1016/j.jinf.2019.05.013.
26. Qu x, Wang H, Chen C, Tao Z, Yin C, Ying A, et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Chinese hospitals- A five -year retrospective study. *J Infect Dev Citries* 2019; 13:1101-07. doi:10.3855/jidc.11798.
27. Scheich S, Linder S, Koenig R, Reinheimer C, Wichelbaus T, Hogardt M, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organism on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2017; 124: 286-96. doi: 10.1002/cncr.31045.
28. Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé, Cabot G, Rivera A, Benito N, Segura C et al. Genomics and susceptibility profiles of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 62: e01589-17. Doi: 10.1128/AAC.01589-17.
29. Lepelletier D, Cady A, Caroff N, Marraillac J, Reynaud A, Lucef JC. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diag Microbiol Infect Dis* 2010; 1-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.014.
30. Araoka H, Kimira M, Abe M, Takahashi N, Yoneyam A. Appropriate sampling sites for the surveillance multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization 2014. *Jpn J Infect Dis*; 67:118-19. doi: 10.7883/jyoken.67.118.
31. Riva G, Garzaro M, Zaccsria T. Peruzzeto D, Cipriani R, Salonia L, et al. Nasal and tracheal microbiol colonization in laryngectomized patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125:336-41. doi: 10.1177/0003489415613802.
32. Mizusawa M, Konuma T, Kato S, Isobe M, Shibata H, Takahashi O. Clinical outcomes of persistent colonization with multidrug-resistant gram-negative rods in adult patients undergoing single cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2020; 111:858-68. doi: 10.1007/s12185-020-02854-5.
33. Waters VJ, Gomez MI, Soong G, Amin S, Ernst RK, Prince A. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun*. 2007 75: 1698-1703. doi: 10.1128/IAI.01469-06.
34. Juhász E, Krizsán G, Lengyel G, Grósz G, Pongrácz J, Kristóf K. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *An Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13: 333. doi: 10.1186/s12941-014-0058-9.
35. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, Tarabeia J, Fefer I, Schwaber M, Carmeli Y. Surveillance Cultures and Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2007; 155:1-55. doi: 10.1128/JCM.02424-0

Maria Isabel Guzman  
Ramos<sup>1</sup>  
Mercedes Manzano Garcia<sup>2</sup>  
M<sup>a</sup> de las Aguas Robustillo-  
Cortés<sup>1</sup>  
Antonio Gutiérrez  
Pizarra<sup>3</sup>  
Ramón Morillo-Verdugo<sup>3</sup>

## Influence of CMO pharmaceutical care model-based intervention on readmission rate in high risk HIV patients: the INFARDAR study

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Juan Ramón Jiménez Hospital. Huelva, Spain.

<sup>2</sup>Pharmacy Department, Merida Hospital. Seville, Spain.

<sup>3</sup>Pharmacy Department. Valme Hospital. Seville, Spain.

### Article history

Received: 1 February 2021; Revision Requested: 7 March 2021; Revision Received: 10 March 2021; Accepted: 26 April 2021;  
Published: 7 July 2021

### ABSTRACT

**Background.** Many studies have indicated that hospitalization and readmissions occur frequently, especially among people living with HIV. The aim of the study was to determine the effectiveness of a programmed and structured pharmaceutical intervention, based on "CMO PC model" to reduce the readmission rate in high-risk HIV patients.

**Material and methods.** This was a single-center, prospective study based on a structured health intervention conducted between March-2017 and March-2018 with 12 months of follow-up at outpatient pharmacy services. At discharge, HIV patients included were classified according to the risk of readmission as low or high risk patients, being the latter proposed to participate. The selected patients were randomly assigned to a control group (usual care) or intervention group (including stratification-motivational interview and new technologies: CMO pharmaceutical care). The primary endpoint was readmission rate at one year of follow-up in each group.

**Results.** A total of 39 patients were included. As regards the main variable, in the intervention group, 21,4% (n=3) of patients were readmitted in the first year after discharge vs. 66,7% (n=6) in the control group ( $p=0,042$ ).

**Conclusions.** Tailored pharmaceutical care based on risk stratification, motivational interviewing, and new technologies has a positive influence to reduce the percentage of readmission in high risk HIV patients.

**Keywords:** HIV, Hospital readmission, Pharmaceutical Care, Patient discharge, Continuity of care.

### Influencia de una intervención farmacéutica, basada en el modelo CMO, sobre la tasa de reingreso de pacientes VIH de alto riesgo: estudio INFARDAR

**Antecedentes.** Muchos estudios han indicado que la hospitalización y los reingresos ocurren con frecuencia, especialmente entre las personas que viven con el VIH. El objetivo del estudio fue determinar la efectividad de una intervención farmacéutica programada y estructurada, basada en el "modelo CMO" para reducir la tasa de reingreso en pacientes con VIH de alto riesgo.

**Material y métodos.** Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, basado en una intervención sanitaria estructurada realizada entre marzo de 2017 y marzo de 2018 con 12 meses de seguimiento en servicios de farmacia ambulatoria. Al alta, los pacientes con VIH incluidos se clasificaron según el riesgo de reingreso como pacientes de bajo o alto riesgo, siendo estos últimos propuestos para participar. Los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente a un grupo control (atención habitual) o grupo de intervención (incluida la entrevista de estratificación-motivación y nuevas tecnologías: atención farmacéutica CMO). El criterio de valoración principal fue la tasa de reingreso al año de seguimiento en cada grupo.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 39 pacientes. En cuanto a la variable principal, en el grupo de intervención el 21,4% (n = 3) de los pacientes reingresaron en el primer año tras el alta frente al 66,7% (n = 6) del grupo control ( $p = 0,042$ ).

**Conclusión.** La atención farmacéutica personalizada basada en la estratificación del riesgo, la entrevista motivacional y las nuevas tecnologías tiene una influencia positiva para reducir el porcentaje de readmisión en pacientes con VIH de alto riesgo.

**Palabras clave:** VIH, Reingreso hospitalario, Atención farmacéutica, Alta del paciente, Continuidad de la atención.

Correspondence:

Maria Isabel Guzman Ramos

Pharmacy Department. Juan Ramón Jiménez Hospital, Huelva, 21005, Spain.

E-mail: marisaguzram@gmail.com



## INTRODUCTION

Many studies have indicated that hospitalization and readmissions occur frequently, especially among people living with HIV (PLWHIV) [1,2]. Repeated admissions are a critical problem due to important costs associated [3]. Factors shown to influence the likelihood of readmission may include socio-economic status, having AIDS, abuse of alcohol or drugs and patient non-compliance to their pharmacotherapy [4].

In recent decades, the life expectancy of HIV-infected patients has increased considerably, to the extent that the disease can now be considered chronic [5]. In this context of progressive aging, HIV-infected people have a greater prevalence of comorbidities that appear earlier than in the general population [6,7]. Consequently, they usually take more non-antiretroviral drugs, and their drug therapy is more complex. In addition, clinical management is complicated by the greater risk of drug-drug interactions and adverse events, adherence problems, falls, and a greater risk of hospitalization too [8].

Hospitalization represents, however, a unique opportunity to re-engage out-of-care individuals, to improve HIV outcomes and also to reduce health disparities. Hospital admission may serve as an opportunity to review a patient's medication and to optimize therapy prior to discharge [9]. Therefore, these patients must be managed based on a wide-ranging therapeutic approach that includes optimization of polypharmacy and control and reduction of potentially inappropriate prescription, drug interactions or, even, healthy living habits [10].

The multidisciplinary approach to these patients is undoubtedly the best one for these types of situations [11]. The HIV specialist pharmacist plays a fundamental role [12]. However, not specific pharmaceutical care (PC) programs oriented to reduce the readmission have been designed and validated to show health care results. The traditional model of care followed so far relied excessively on the medication, obviating the uniqueness of each patient. For that, this conception focused implicitly on our activity on searching of individual and transversal intervention [13].

The redefined model of care must be done in order to ensure the targeting of the pharmaceutical activities on high-priority patients on a consistent basis. Therefore, there is a need to stratify or segment our population to be able to organize and prioritize resources. Additionally, a relationship with patients based on pharmacotherapy objectives must be established and, to do so, the motivational interview should be used as a key work tool. Lastly, we should delete the idea of PC being carried out in the presence of the patient, as we can carry out our activity not only in the hospital but from the hospital as well, and not in an episodic way but continuous according to the needs of the patient [14].

Based on this Morillo-Verdugo et al [15] have defined a new PC model called by the Spanish initials "CMO", according to the 3 key-elements (stratification, motivational interview and new technologies) who have been applied successfully to HIV outpatients but not over those who were recently hospitalized [16-17].

The purpose of this study was to determine the effectiveness of a coordinated, intensive, programmed and structured intervention pharmaceutical, based on the "CMO PC model" for reducing the percentage of readmission in high-risk HIV patients.

## MATERIAL AND METHODS

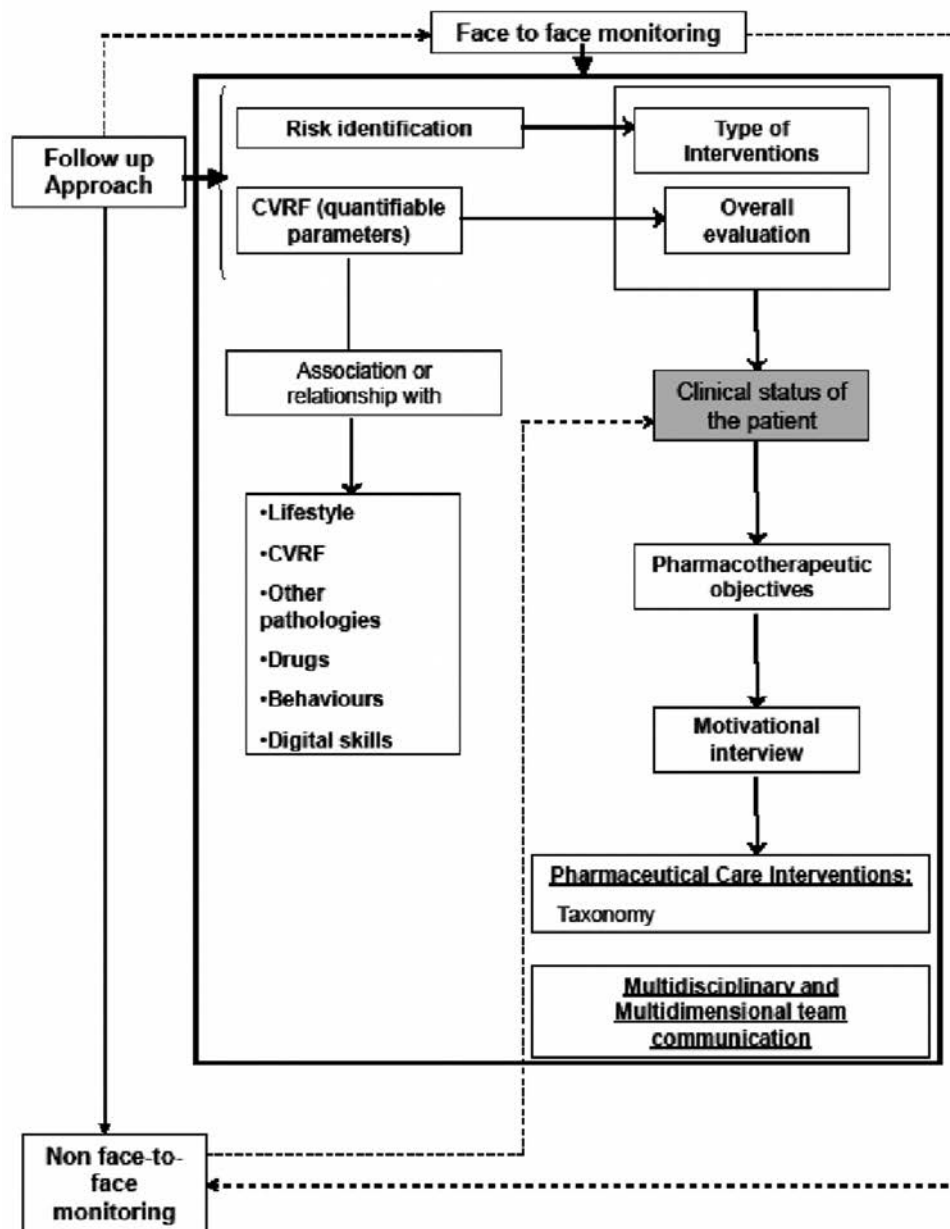
**Description of the population cohort and clinical study.** This was a prospective, randomized, single-center study of a structured health intervention with PLWHIV adult patients who were admitted to hospital between march-2017 and march-2018 for any cause. Patients were excluded if they were participating in a clinical trial or they did not give their written informed consent.

At discharge, patients included were classified according to the risk of readmission as high or low risk. It was calculated through the tool published by Montes-Escalante IM et al [18]. This is a mathematical model for predicting risk of hospital readmission within 1 year in PLWHIV and defined by:  $\text{Prob} = 1/(1+e^{-Z})$  where  $Z = -14\,857 + 1744 \times \text{hospital admissions the year before} + 02\,663 \times \text{number of co-medications} + 0771 \times \text{detectable HIV viral load (copies/mL)} + 13\,584 \times \text{alcohol or drug use} + 11\,376 \times \text{CD4 count (<200 cells/}\mu\text{L)}$ . Only patients classified as high-risk probability were proposed to participate.

The selected patients were randomized 1:1 to a control or intervention group. The assignment to the different groups was done through a sequence of random numbers, generated by specific software. Patients included in the control group received the pharmacotherapeutic follow-up that was routinely applied to ambulatory care patients (dispensing and review of the medication). While the patients in the intervention group received pharmaceutical care based on the "CMO PC model". This consisted of pharmacotherapeutic follow-up of all medication taken by the patient in order to detect and work toward the achievement of pharmacotherapeutic objectives related to their prescribed drugs and additionally and to make recommendations for improving diet, exercise, and smoking cessation. A flowchart (Figure 1) and schedule of visits (appendice) was designed to define the PC intervention in terms of preventing readmissions. As additional support information, patients were given information leaflets on non-adherence and health-life prevention (included information regarding smoking cessation) and an individual motivational interview to enhance this particular aspect. Finally, patients were contacted periodically by sending text messages with content related to healthy living habits and health promotion.

Patients who failed to attend 2 prearranged pharmacotherapeutic follow-up visits were withdrawn from the study and considered dropouts. These patients were not replaced by new participants in the study.

The variables collected were the following: demographic (age, sex); lifestyle habits (alcohol use, tobacco use, drugs use); analytical data such as metabolic profile, plasma viral load (copies/mL), and CD4 cell count (cells/ $\mu\text{L}$ ); and clinical variables

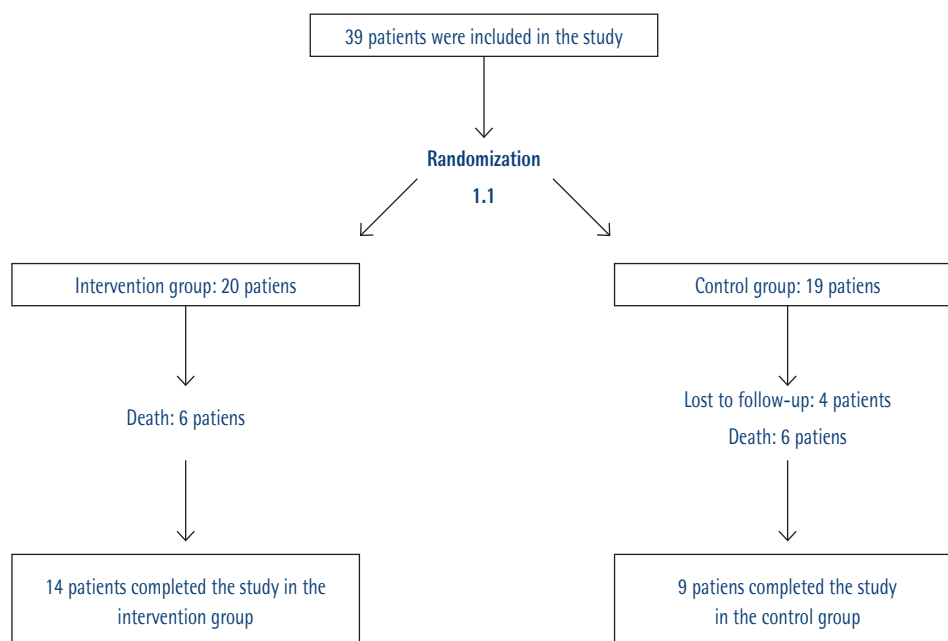


**Figure 1** Scheme of follow-up to patients in each of the face-to-face visits and remote monitoring.

(cardiovascular risk) and pharmacotherapeutics, such as type of ART therapy, concomitant medications prescribed and adherence (pre and post admission), switching treatment, polypharmacy and medication regimen complexity index (MRCI).

Finally, PC variables like 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 [19].

**Endpoints.** The primary endpoint was the percentage of readmission at one year of follow-up in each group. Other secondary objectives included the following: the percentage of patients who were exitus, those who increased adherence to HIV and non-HIV treatments and who achieved optimal virological control; determining the mean reduction in absolute in the MRCI and in cardiovascular risk (COMVIH-COR); determining the rates of patients who stopped smoking, alcohol and drugs.



**Figure 2** Randomization and follow-up

All information was recorded from the clinical history and other electronic records except for the evaluation of compliance that was performed by the patient interview. We recorded information on demographic data, data on disease control including viral load and CD4 count at the time of inclusion, comorbidities and pharmacologic treatment. The latter included ART and other treatments for complications and/or comorbidities. Adherence to ART was evaluated with the hospital dispensing records, adherence to concomitant medication was evaluated with the electronic pharmacy dispensing records, and treatment complexity was evaluated with the MRCI. In both cases, patients were considered adherent, if they obtained a positive score using the appropriate measurement instrument.

Adherence was quantified as the proportion of days covered (PDC) according to pharmacy records. The PDC was based on the filled e-prescriptions during the 6 months prior to the study. To calculate the PDC, we estimated the total days of supplies from the first refill to the last refill during the 6-month observation period divided by the total days of the treatment interval; the treatment interval was defined as the time elapsed from the date of the first refilled prescription to the end of the observation period. The resulting figure was multiplied by 100 to estimate the PDC. A PLWH was considered adherent to antiretroviral treatment if, according to hospital pharmacy records, the PDC was >95%, no more than two doses were missed over the past week, or they had fewer than 2 days of total nonmedication during the past 3 months. To

evaluate adherence to concomitant medication, we only considered disease-modifying medications (e.g., treatment for diabetes, cardiovascular disease, etc.) but not symptomatic treatments (e.g., analgesics, medications for gastroesophageal reflux, etc.). A PLWH was considered adherent to concomitant medication if, according to electronic pharmacy dispensing records, the PDC was >90% [20].

The MRCI 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; the MRCI 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 [21].

Polypharmacy was defined as the use of 6 or more different drugs, including antiretroviral medication; major polypharmacy was restricted to the use of  $\geq 11$  different drugs. To describe the patterns of polypharmacy, we use the categorization proposed by Calderón-Larrañaga et al [22] 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 he/she was dispensed at least three drugs included in the pattern.

**Statistical analysis.** With respect to analytical data, if these were not available on the exact date of the visit, those closest to the date of visit were taken as reference. The rest of the required information was obtained during the interview, held during the periodic dispensing of ART medication in the pharmacy service of participating centers, and in accordance with the methodology stipulated in the study protocol.

Discrete variables were expressed as counts (percentage) and continuous variables as means  $\pm$  SD or medians and inter-quartile ranges (IQRs). Differences in categorical variables were calculated using a two-sided likelihood ratio chi-square test or Fisher exact test, and the t-Test or Mann-Whitney U test were used for continuous variables, when appropriate.

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee "Comité Ético de Investigación del Sur de Sevilla" (Seville, Spain) (reference 0648-N-16).

Participants were provided with written information regarding the study and its objectives, and those who agreed to take part provided written informed consent.

The analysis of the data was performed with IBM SPSS 25.0 statistical software (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTS

A total of 39 patients were included in the study (20 in the intervention group and 19 in the control group). Four patients were not included in the analysis due to loss of follow-up (4 in control group), and death from causes beyond the scope of the study (12, 6 in each group). Finally, 14 patients completed the study in the intervention group versus 9 patients in the control group (figure 2).

Globally, 87.2% were male, with a mean age of  $54.5 \pm 10.9$  years. No baseline differences between groups were found (Table 1).

Regarding the main variable, 21.4% ( $n=3$ ) of the intervention group patients were readmitted during the first years of follow-up vs. 66.7% ( $n=6$ ) in the control group ( $p=0.042$ ).

The median reduction in absolute cardiovascular risk was significantly greater in the intervention group than in the control group (9 and 3 points respectively) Significant differences in favor of the intervention group were observed, with observable improvements starting at week 52 of follow-up ( $p=0.005$ ). Moreover, at week 52, the global medication adherence among intervention patients had improved, with a 44.9% increase in the number of adherent patients at the 52-week follow up compared with baseline ( $p = 0.031$ ). The median decrease in absolute global-MRCL was 12 and 16 points for control and intervention group respectively. In the intervention group, a 7.2% of patients overall stopped smoking and abandoned the enolic habit. Regarding disease control, we recorded 21.4% more patients with viral immune control. Other variables included in the study are shown in Table 2.

## DISCUSSION

This study found that the CMO PC model over PLWHIV has a positive influence to reduce the percentage of readmission in high risk HIV patients, particularly impacting adherence and in MRCL.

Fielden et al [23] demonstrated that nonadherence independently predicts hospitalization of HIV-infected patients prescribed triple therapy. Although the regimens and drugs currently available have changed dramatically in recent years, adherence remains essential [24,25]. In our study, the main cause of improvement in patient follow-up in the intervention arm was due to improved global-adherence, the significant improved cardiovascular risk as well as the decrease in MR-CL. The decrease in the number of patients who quit smoking and abandoned the enolic habit could also have an influence, although due to the sample size and the limited follow-up period, this relationship could not be verified.

No effect was seen on other analytical or clinical exploratory outcomes. Although there are several studies conducted in PLWHIV patients that assess the risk of readmission at 30 days, our study proposes a longer term assessment (one year)<sup>26</sup>. We believe that in this way it is more interesting to evaluate a PC model of these characteristics over the time, in which the population is stratified, motivational interviews are carried out and new technologies are used to have permanent contact with these patients.

Potentially preventable readmissions may be related to multiple factors; reducing readmissions will likely require prioritization of quality improvement activities to address them. Our results suggest that a logical starting point is the optimization of existing activities, overall, PC. For example, more than half of patients with potentially preventable readmissions had a timely postdischarge physician appointment but were still readmitted. This strongly suggests that the elements of safe, effective, and patient-centered outpatient follow-up after discharge are not well understood. A recent report draws on published evidence, US national and regional quality initiatives, and interviews with health care leaders to specify elements of successful communication across inpatient and primary care settings and includes content recommendations for effective posthospital follow-up visits [25]. The effectiveness of these recommendations has not yet been established [26,27].

Our findings should have repercussions from the clinical and organizational perspective. Multidisciplinary HIV care teams should recognize that HIV patients are at high risk for readmission and will need to more effectively engage patients, families, case management, and other services early during a hospitalization to address risk factors for readmission. From an organizational perspective, this work highlights the powerful impact of both clinical and nonclinical factors on risk of readmission in PLWHIV. Many of the social disadvantage and behavioral risk factors may be things that providers have little direct influence over and have nothing to do with the quality of inpatient or postdischarge care. However, these types



<b>Table 1</b> <b>Baseline Characteristics of Study Patients (n=39).</b>			
Variables	Control (N=19) N (%)	Intervention (N=20) N (%)	P
Admission service			0.230
INF <sup>a</sup>	9 (47.4)	14 (70)	
MIN <sup>b</sup>	2 (10.5)	2 (10)	
Others	6 (31.57)	4 (20)	
Duration of hospital stay (days)	7.0 (5.0-13.0)	9.5 (6.0-15.8)	0.160
Stratification level			0.683
N1	4 (21.1)	3 (15.0)	
N2	4 (21.1)	7 (35.0)	
N3	11 (57.9)	10 (50.0)	
ART <sup>c</sup> type			0.810
ITIAN <sup>d</sup> + ITINN <sup>e</sup>	6 (31.6)	4 (20.0)	
ITIAN + 1If <sup>f</sup>	2 (10.5)	2 (10.0)	
ITIAN + ININ <sup>g</sup>	7 (36.8)	7 (35.0)	
Others	4 (21.1)	7 (25.0)	
Polypharmacy	9 (39.1)	14 (60.9)	0.200
MRCI <sup>h</sup>			
ART	3.9 (± 0.9)	4.4 (± 1.5)	0.280
co-ART <sup>i</sup>	11.6 (± 2.8)	13.4 (± 5.4)	0.200
Global	15.5 (± 3.1)	17.7 (± 6.1)	0.153
Adherence (%)			
ART	63.2	60	1.000
co-ART	26.3	35	0.369
Global	47.4	35	0.523
Controlled disease (CD4 Count > 200cel/mcl and Undetectable viral load)	11 (57.9)	11 (55%)	0.556
RCV <sup>j</sup> [median (interquartile range)]	7 (5-14)	9.5 (2.4-12.8)	0.772
Smoking patients	14 (73.7)	12 (60)	0.286
Patient with alcohol consume	7 (36.8)	6 (30)	0.455
Patient with drug consume	4 (21.2)	7 (35)	0.271

<sup>a</sup>Infectious; <sup>b</sup>Internal medicine; <sup>c</sup>Antiretroviral treatment; <sup>d</sup>Nucleoside reverse transcriptase inhibitor; <sup>e</sup>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; <sup>f</sup>Protease inhibitor; <sup>g</sup>Integrase inhibitor; <sup>h</sup>Medication regimen complexity index; <sup>i</sup>Concomitant Medication; <sup>j</sup>Cardiovascular risk.

of prediction tools combined with patient-centered PC models could prove useful in identifying those at highest risk who should be the focus of case management resources which are often quite limited in most health systems. In addition, information on the specific things that put an individual at risk for readmission (clinical, pharmacotherapeutical and social) could help to facilitate a more patient-tailored approach to improving the transition of care [28,29].

This study has several strengths, including the evaluation of multiple variables related to adherence, concomitant medi-

cations and other not previously assessed (motivational interview, coordination etc) for a PC-model based study.

We acknowledge several limitations of the study. First of all, our study was based at a single hospital serving a predominantly rural population, so generalizability to other settings and patient populations is unknown. However, ours is the largest PC-model based study on readmissions among HIV patients 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

**Table 2** Evolution of the parameters of evaluation of the secondary objectives of the study.

	Group	Basal (n) %	W48 (n) %	Difference Basal-W52	p*
Analytical data					
Controlled disease (CD4 Count > 200 cel/mcL and undetectable viral load)	Control	(7/9) 77.8%	(5/9) 55.6%	-22.2%	0.625
	Intervention	(9/14) 64.3%	(12/14) 85.7%	21.4%	0.250
Lifestyle habits data					
Patient with drug consume	Control	(1/9) 11.1%	(1/9) 11.1%	0.0%	1.000
	Intervention	(2/14) 14.3%	(2/14) 14.3%	0.0%	1.000
Patient with alcohol consume	Control	(3/9) 33.3%	(4/9) 44.4%	11.1%	1.000
	Intervention	(2/14) 14.3%	(1/14) 7.1%	-7.2%	1.000
Smoking Patients	Control	(7/9) 77.8%	(7/9) 77.8%	0.0%	1.000
	Intervention	(6/14) 42.9%	(5/14) 35.7%	-7.2%	1.000
RCV <sup>a</sup> [median (RIQ)]	Control (n=9)	7 (5-14)	4 (1.5-7)	-3	0.075
	Intervention (n=14)	11 (6.5-15.3)	2 (1-4.3)	-9	0.005
Adherence					
ART <sup>b</sup> Adherence	Control	(7/9) 77.8%	(5/9) 55.6%	-22.20%	0.625
	Intervention	(10/14) 71.4%	(14/14) 100%	28.60%	0.125
Concomitant Medication Adherence	Control	(4/9) 44.4%	(2/9) 22.2%	-22.20%	0.368
	Intervention	(5/14) 35.7%	(9/14) 64.3%	28.60%	0.135
Global Adherence	Control	(5/9) 55.6%	(3/9) 33.3%	-22.3%	0.625
	Intervention	(5/14) 35.7%	(11/14) 80.6%	44.90%	0.031
Medication Regimen Complexity Index					
MRCI <sup>c</sup> ART [median (RIQ)]	Control	4 (3-4.5)	4 (3-4)	0.0	0.317
	Intervention	4 (3.8-5.5)	4 (3.6-6)	0.0	0.807
MRCI co-ART <sup>d</sup> [median (RIQ)]	Control	10 (9.8-11.0)	1 (0.5-5)	-9.0	0.008
	Intervention	13 (8-17)	1.5 (1-5.3)	-11.5	0.001
MRCI Global [median (RIQ)]	Control	14 (13-15.3)	2 (1-5.5)	-12.0	0.008
	Intervention	17 (11.9-22.3)	1 (1-2)	-16.0	0.001
Polypharmacy	Control	(5/9) 55.6%	(4/9) 44.4%	-10.6%	1.000
	Intervention	(9/14) 64.3%	(6/14) 42.9%	-21.4%	0.453

\*Intragroup differences were assessed pre vs. post intervention by McNemar test or Wilcoxon test for dichotomic and quantitatives variables, respectively.

<sup>a</sup>Cardiovascular risk; <sup>b</sup>Antiretroviral treatment; <sup>c</sup>Medication regimen complexity index; <sup>d</sup>Concomitant medication.

patients and their risk factors. These results may not apply to hospitals lacking electronic medical records or those without any outpatient care data. Nonetheless, the Montes-Escalante et al [18] prediction tool, in considering easy to collect potential predictors, we favored the selection of elements that would be reasonably available.

Due to our hospital system caring for most HIV 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. Finally, although we used rigorous statis-

tical methods to explore our study, our validation was limited to our population.

Future efforts should validate the PC model prospectively and optimally in other institutions and settings. Once the number of hospitals working with this methodology has been expanded, it will be interesting, as a future line of research, to develop multicentric research that allow us to contrast the data obtained and, in addition, to further profile the interventions and the type of patient that will potentially be a candidate for closer monitoring by the multidisciplinary team.

Despite these limitations, this study has successfully identified the HIV pharmacy clinic specialist interventions to 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, both young people and older patients, it is increasingly necessary to individualize health care by offering a work system more oriented to their individual needs. We have shown that the CMO PC model is a methodology that improves adherence and the achievement of pharmacotherapeutic objectives and has high acceptability for both patients and the rest of the multidisciplinary team. One of the most important pending challenges for the future is to adapt this methodology to the needs of the multidimensional approach needed by PLWHIV, specially those of older age, who are aging and potentially are a candidate for admission or readmission more frequently. For this reason, it will be necessary to incorporate new concepts and strategies of joint work to carry out interventions of the type of deprescription. Preventing further readmissions is a task for all professionals caring for the HIV patient. However, increasing the value contribution of specialist pharmacists will, overall, increase the team's ability to optimize efforts and improve health outcomes and efficiency.

In conclusion, although this study should be considered as a proof of concept this knowledge will help HIV pharmacy clinic specialists to recognize high-risk to readmission patients and to develop personalized follow-up care, thereby ensuring good adherence and response to treatments, thus increasing the value contribution of the pharmacist within multidisciplinary teams that care for the PLWHIV population.

## FUNDING

None to declare.

## CONFLICTS OF INTEREST

All the authors state that they have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Feller DJ, Akiyama MJ, Gordon P, Agins BD. Readmissions in HIV-Infected inpatients: a large cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(4):407-12. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000876.
2. Hellinger FJ. HIV patients in the HCUP database: A study of hospital utilization and costs. *Inquiry* 2004;41:95-105. DOI: 10.5034/inquiryjrnl\_41.1.95.
3. Davy-Mendez T, Napravnik S, Wohl DA, Durr AL, Zakharova O, Farrel CE, Eron JJ. Hospitalization rates and outcomes among persons living with HIV in the southeastern United States, 1996-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1616-1623. DOI: 10.1093/cid/ciz1043.
4. Hadlocl GC, Moleres KA, Pineda LJ, Jakeman B. Risk factors for potentially preventable hospital readmissions among persons living with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Care*. 2021;33(3):306-310. DOI: 10.1080/09540121.2019.1709613.
5. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(2):194-200. DOI: 10.1097/01.qai.0000179459.31562.16.
6. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
7. 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.
8. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older, HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(12):1498-1506. DOI: 10.1002/phar.2043
9. Palepu A, Huiying S, Kuyper L, Schechter MT, O'shaugnessy MV, Anis AH. Predictors of early hospital readmission in HIV-infected patients with pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2003;18(4):242-7. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2003.20720.x.
10. Robustillo-Cortes MLA, Morillo Verdugo R, Fernandez E, Pavon Plata A, Monge Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp*. 41(4):518-526. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10751
11. Nijhawan AE, Bhattatiry M, Chansard M, Zhang S, Halm EA. HIV care cascade before and after hospitalization: impact of a multidisciplinary inpatient team in the US South. *AIDS Care*. 2020;32(11):1343-1352. DOI: 10.1080/09540121.2019.1698704.
12. Schafer JJ, Gill TK, Sherman EM, McNicholl IR. ASHP Guidelines on pharmacist involvement in HIV Care. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(7):468-94. DOI: 10.2146/ajhp150623.
13. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-43. PMID: 2316538
14. Moltó-Puigmartí C, Vonk R, van Ommeren G, Hegger I. A logic model for pharmaceutical care. *J Health Serv Res Policy*. 2018;23(3):148-157. DOI: 10.1177/1355819618768343.
15. Morillo Verdugo R, Calleja Hernandez MA, Robustillo Cortes MA. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hospital Pharmacy* 2019;54 (6): 348-350. DOI: 10.1177/0018578719867657.
16. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, Tortajada-Goitia B, Almeida-González CV. Effect of a structured

- pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HI patients on antiretroviral therapy. The INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother.* 2018;52(11):1098-1108. DOI: 10.1177/1060028018778045.
17. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):40-49. PMID: 30569694.
18. Montes-Escalante I, Monje-Agudo P, Calvo-Cidoncha E, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):224-227. DOI: 10.1136/ejpharm-2015-000788.
19. 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.
20. Knobel H, Alonso J, Casado JL. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA study. *AIDS.* 2002;16(4):605-613. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012.
21. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(5):535-44. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31811ed1f1.
22. Calderon-Larranaga A, Gimeno-Feliu LA, Gonzalez-Rubio F. Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One.* 2013;8(12):e84967. DOI: 10.1371/journal.pone.0084967.
23. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, Montaner JS, Hogg RS. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2008;7(5):238-244. DOI: 10.1177/1545109708323132
24. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL (2012) Adherence to Antiretroviral Treatment and Correlation with Risk of Hospitalization among Commercially Insured HIV Patients in the United States. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e31591. DOI: 10.1371/journal.pone.0031591.
25. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open.* 2013;3:e003028. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003028.
26. Nijhawan AE, Clark C, Kaplan R, Moore B, Halm EA, Amarasingham R. An electronic medical record-based model to predict 30-day risk of readmission and death among HIV-infected inpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(3):349-358. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31826ebc83.
27. Nijhawan AE, Kitchell E, Etherton SS, Duarte P, Halm EA, Jain MK. Half of 30-Day Hospital Readmissions Among HIV-Infected Patients Are Potentially Preventable. *AIDS Patient Care STDS.* 2015;29(9):465-473. DOI: 10.1089/apc.2015.0096.
28. Nijhawan AE, Higashi RT, Marks EG, Tiruneh YM, Lee SC. Patient and Provider Perspectives on 30-Day Readmissions, Preventability, and Strategies for Improving Transitions of Care for Patients with HIV at a Safety Net Hospital. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;vol18. DOI: 10.1177/2325958219827615.
29. Karapinar-Çarkıt F, Borgsteede SD, Janssen MJA, Mak M, Yildirim N, Siegert CEH, Mol PGM, Egberts TCG, van den Bemt PMLA. The effect of a pharmaceutical transitional care program on rehospitalisations in internal medicine patients: an interrupted-time-series study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):717. DOI: 10.1186/s12913-019-4617-9.



Ana Moragas<sup>1</sup>  
Ana García-Sangenís<sup>2</sup>  
Alex Prats Escudero<sup>3</sup>  
Carolina Bayona Faro<sup>4</sup>  
Rosario Hernández Ibáñez<sup>4</sup>  
Carlos Brotons<sup>5</sup>  
Teresa Vilella<sup>5</sup>  
Mireia Puig<sup>5</sup>  
Rosa Freixedas Casaponsa<sup>6</sup>  
Silvia Cobo Guerrero<sup>7</sup>  
Helena Pera<sup>2</sup>  
Alike W van der Velden<sup>8</sup>  
Christopher C. Butler<sup>9</sup>  
Carles Llor<sup>10</sup>

## Prevalencia de gripe confirmada microbiológicamente en pacientes con síntomas gripales en atención primaria y características clínico-epidemiológicas

<sup>1</sup>EAP Jaume I, Tarragona, España

<sup>2</sup>Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

<sup>3</sup>EAP Concòrdia, Sabadell, España

<sup>4</sup>EAP La Marina, Barcelona, España

<sup>5</sup>EAP Sardenya. Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona, España

<sup>6</sup>EAP 17 de setembre, El Prat de Llobregat, España

<sup>7</sup>EAP Gavarrà, Cornellà de Llobregat, España

<sup>8</sup>Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Holanda

<sup>9</sup>Department of Primary Care Health Services, University of Oxford, Reino Unido

<sup>10</sup>EAP Via Roma, Barcelona, España

### Article history

Received: 14 February 2021; Revision Requested: 29 March 2021; Revision Received: 30 March 2021; Accepted: 15 April 2021;

Published: 13 June 2021

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar la prevalencia de la infección por gripe confirmada microbiológicamente en pacientes con síntomas gripales y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con y sin gripe confirmada.

**Métodos.** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con síntomas gripales entre 2016 y 2018 que participaron en un ensayo clínico realizado en trece centros de atención primaria urbanos de Cataluña. Se recogieron datos epidemiológicos y los pacientes puntuaron los diferentes síntomas y signos en una escala de Likert (ausente, problema leve, problema moderado y problema intenso) así como su estado de salud autodeclarado con la escala visual analógica de EuroQol. Se tomó un hisopo nasofaríngeo para el aislamiento microbiológico de virus influenza y otros microorganismos.

**Resultados.** Se incluyeron 427 pacientes. Se confirmó gripe microbiológicamente en 240 pacientes (56,2%). El porcentaje de pacientes con sensación moderada a intensa de tos, dolores musculares, cansancio y mareos fue significativamente más alta entre los pacientes con gripe que aquellos sin infección confirmada. El estado de salud autodeclarado fue significativamente menor en el grupo de pacientes con gripe confirmada (media de  $36,3 \pm 18,2$  vs  $41,7 \pm 17,8$  en pacientes sin gripe;  $p < 0,001$ ).

**Conclusión.** Los hallazgos clínicos no son particularmente útiles para confirmar o excluir el diagnóstico de gripe cuando no se considera su intensidad. Sin embargo, la presencia de tos,

mialgias, cansancio y mareos de forma moderada-intensa y un estado de salud malo es más frecuente entre los pacientes con gripe confirmada.

**Palabras clave:** Gripe; Atención primaria; Evaluación de síntomas; Diagnóstico.

## Prevalence of microbiologically-confirmed influenza in patients with influenza-like illness in primary care and clinical and epidemiological characteristics

### ABSTRACT

**Objectives.** We evaluated the prevalence of microbiologically-confirmed influenza infection among patients with influenza-like symptoms and compared the clinical and epidemiological characteristics of patients with and without influenza infection.

**Methods.** Retrospective study of a cohort of patients with influenza-like symptoms from 2016 to 2018 who participated in a clinical trial in thirteen urban primary centres in Catalonia. Different epidemiological data were collected. Patients rated the different symptoms and signs on a Likert scale (absent, little problem, moderate problem and severe problem) and self-reported the measure of health status with the Euro-Qol visual analogue scale. A nasopharyngeal swab was taken for microbiological isolation of influenza and other microorganisms.

**Results.** A total of 427 patients were included. Microbiologically confirmed influenza was found in 240 patients (56.2%). The percentage of patients with moderate-to-severe cough, muscle aches, tiredness and dizziness was greater

Correspondencia:

Ana Moragas.

Centro de Salud Jaume I, Tarragona. C. Felip Pedrell, 45-47. 43005 Tarragona

Email: [anamaria.moragas@urv.cat](mailto:anamaria.moragas@urv.cat)

among patients with microbiologically confirmed influenza. The self-reported health status was significantly lower among patients with true flu infection (mean of  $36.3 \pm 18.2$  vs  $41.7 \pm 17.8$  in patients without influenza;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Clinical findings are not particularly useful for confirming or excluding the diagnosis of influenza when intensity is not considered. However, the presence of moderate-to-severe cough, myalgias, tiredness and dizziness along with a poor health status is more common in patients with confirmed flu infection.

**Key words:** Influenza, Human; Primary Health Care; Symptom Assessment; Diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La gripe afecta anualmente al 20-30% de la población mundial. En España, las tasas brutas acumuladas oscilan entre 2.000-4.000 casos/10.000 habitantes. Afecta a todos los grupos de edad, siendo la letalidad mayor en mayores de 65 años (>80% de las muertes) [1]. El diagnóstico precoz de la enfermedad gripal es esencial para una intervención rápida, una terapia antiviral oportuna y el aislamiento de los pacientes en entornos de brotes [2]. Se han desarrollado varias pruebas de diagnóstico rápido y aunque son fáciles de usar, todas presentan una pobre sensibilidad que la hace inadecuada para la detección en entornos clínicos, principalmente entre los adultos (solo el 53% de sensibilidad), lo que equivale a decir que un resultado negativo no descarta el diagnóstico [2-4]. El diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa es más sensible, pero generalmente más costoso que las otras pruebas [2]. El aislamiento del virus por cultivo convencional tarda aproximadamente una semana y no es práctico para el diagnóstico.

El diagnóstico en atención primaria acostumbra a ser clínico, basado fundamentalmente en criterios clínicos y epidemiológicos (fiebre elevada, mialgias, cefalea, malestar general y tos no productiva). Ninguno de ellos es específico y los síntomas pueden ser causados por numerosos virus respiratorios [5]. En atención primaria, solo la mitad de los posibles casos son en realidad gripe. La presencia de 'síntomas gripales' o *influenza-like illness* en inglés hace más probable la etiología por virus influenza. Muchos estudios han evaluado la validez de diferentes síntomas o definiciones de casos de síndrome gripal. No obstante, la aplicación e interpretación de los hallazgos de estos estudios se ven obstaculizadas por diferentes metodologías, diferentes entornos clínicos, diferentes criterios de inclusión y conclusiones inconsistentes [6]. En los períodos epidémicos, la presencia de fiebre y tos en las primeras 48 horas son los síntomas que mejor indican que existe infección gripal, alcanzando un valor predictivo positivo de más del 80%; en cambio, la odinofagia se asocia negativamente [7].

El estudio ALIC4E fue un ensayo clínico europeo multicéntrico en diferentes nodos de Europa donde se evaluó la efectividad de oseltamivir en pacientes con síntomas gripales, siendo el nodo de Cataluña el que introdujo más casos [8]. El objetivo

de este estudio fue determinar la prevalencia de infección gripal y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con y sin gripe confirmada microbiológicamente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los médicos participantes procedentes de 13 centros de salud de Cataluña reclutaron pacientes mayores de 18 años con síntomas gripales de  $\leq 72$  horas de evolución durante las épocas epidémicas gripales de los inviernos de 2016/2017 y de 2017/2018. Se definió sospecha clínica de gripe como la presencia autodeclarada de fiebre de aparición brusca combinada con al menos un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, secreción nasal o taponamiento nasal) y al menos un síntoma sistémico (cefalea, dolor muscular, sudoración, escalofríos o cansancio) [9,10].

Se pidió a los pacientes que evaluaran la intensidad de fiebre, la congestión nasal, dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar, dolor muscular, sudores/escalofríos, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, cansancio/debilidad, dificultades para dormir, mareos y sensación de malestar general y lo puntuaran en una escala Likert como no presente, problema leve, problema moderado o problema intenso. Combinamos estos dos últimos y consideramos la presencia de síntomas moderados e intensos. Los pacientes valoraron su estado de salud mediante una escala visual analógica con el cuestionario Eq-5D, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable) [11].

Durante esta visita inicial se tomó un hisopo nasofaríngeo (COPAN®) de cada paciente, se conservó en medio UTM congelado a las 24 horas de la extracción como máximo y se analizó de forma centralizada en el Servicio de Microbiología de la Universidad de Amberes (Bélgica) utilizando un Multiplex Real Time PCR para la detección de genes patógenos de Fast Track Diagnostics 21 (Fast Track Diagnostics, Luxemburgo), analizándose presencia de *Influenzavirus A* y *B*, virus respiratorio sincitial, coronavirus NL63, HKU1, 229E y OC43, rinovirus, metapneumovirus humano, enterovirus, adenovirus, bocavirus, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, echovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* b [12].

Se recogió asimismo información sobre nuevos contactos al servicio sanitario, así como hospitalizaciones en las dos semanas posteriores a la visita.

**Análisis estadístico.** Se estimaron las frecuencias absolutas del estudio microbiológico y se usaron pruebas de chi cuadrado y t de Student para comparar los resultados observados en el grupo de gripe confirmada y aquellos sin confirmación microbiológica de gripe. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

**Aspectos éticos.** Se pidió consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en este estudio. Registro del ensayo: eudract, 2014-004471-23. El Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de referencia que aprobó el estudio fue el CEIm del Hospital Clínic de Barcelona

(código CB/ALICE/0010). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios aprobó el ensayo clínico (autorización fechada en 25/01/2016).

## RESULTADOS

Se reclutaron a un total de 427 pacientes con sospecha de gripe (95 en la primera temporada y 328 pacientes en la segunda), con una edad media de  $43,7 \pm 14$  años y 185 fueron hombres (43,3%). Habían recibido la vacuna contra la gripe en los doce meses anteriores a su inclusión 35 pacientes (8,2%) (Tabla 1).

Presentaron microbiología negativa 76 pacientes (Figura 1). Un total de 172 pacientes fueron positivos a *Influenzavirus A* y 107 a *Influenzavirus B*. Fueron positivos a *Influenzavirus A* y/o *B* un total de 240 pacientes (56,2%). Se aisló solo el virus de la gripe en 167 pacientes mientras que en 67 casos se aisló una cepa bacteriana asociada al virus de la gripe (Figura 2). En un total de 108 casos se aisló *S. aureus* (25,3%) y en 37 alguna especie de coronavirus (8,7%): diez por coronavirus NL63, siete por coronavirus HKU1, 14 por coronavirus 229E y seis por coronavirus OC43. Un total de 32 pacientes presentaron infección por rinovirus (7,5%), 28 por neumococo (6,6%), ocho por metapneumovirus humano (1,9%) y siete por bocavirus (1,7%). El resto de las infecciones fueron causadas por el virus respiratorio sincitial en cuatro casos y uno por *M. pneumoniae* y otro por enterovirus.

Tal como puede observarse en la tabla 1, la presencia de tos, dolores musculares, cansancio/debilidad y mareos fue estadísticamente distinta en los grupos de pacientes con gripe y sin gripe. La sensación moderada-intensa de algunos síntomas fue significativamente más prevalente entre los pacientes confirmados de gripe comparado con aquellos que no la tuvieron. La presencia de tos moderada-intensa fue significativamente superior en los pacientes con gripe (179 casos [74,6%] vs. 109 [58,3%] entre aquellos que dieron negativo para gripe;  $p < 0,001$ ). La presencia de dolores musculares moderados o intensos también fue significativamente más alta entre los pacientes con gripe confirmada (216 casos [90%] vs 151 [80,8%];  $p < 0,01$ ), así como debilidad y cansancio (210 pacientes [87,5%] vs. 146 [78,1%];  $p < 0,05$ ) y mareos (48 pacientes [20%] vs. 19 [10,2%];  $p < 0,01$ ). El estado de salud autodeclarado fue significativamente más bajo en el grupo de pacientes con gripe confirmada (media de  $36,3 \pm 18,2$  vs  $41,7 \pm 17,8$  en pacientes sin gripe;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en cuanto a hospitalizaciones en dos semanas posteriores entre los dos grupos (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de la gripe es clínico y muchas veces nos crea dudas en el momento de diagnosticar a nuestros pacientes. Desafortunadamente, no hay ningún síntoma o combinación de síntomas y signos específico de esta infección y, prueba

de ello, es la observación en nuestro estudio de que aproximadamente la mitad de los pacientes con una sospecha de gripe la presentaban en realidad. A diferencia de otros estudios hemos evaluado la prevalencia de infección gripal con la presencia de síntomas y signos de gripe que los pacientes puntúan de intensidad moderada a intensa. La presencia de tos, dolores musculares, mareos y cansancio de intensidad moderada-intensa se asociaron en mayor medida con la infección gripal. Un estado general autodeclarado bajo también hace más probable la infección por virus influenza.

Este estudio presenta dos conclusiones: solo algo más de la mitad de los pacientes con sintomatología gripal que acuden a nuestras consultas de atención primaria tienen verdaderamente gripe y la prevalencia de gripe confirmada microbiológicamente es más elevada cuando los pacientes presentan síntomas moderado-intensos de tos, debilidad y cansancio, mareos y dolores musculares junto con una puntuación de estado de salud bajo.

Estos resultados se han replicado en otros ámbitos. Michiels et al encontraron una prevalencia de gripe del 52% [13] y en otro estudio efectuado en un departamento de emergencias, del 42% [14]. En España, Reina et al observaron una prevalencia incluso más baja, de tan solo el 32,5% [15]. Distintas revisiones sistemáticas sobre el papel de los síntomas y signos en el diagnóstico de gripe se han publicado hasta la fecha [13,16,17]. En ninguna de estas publicaciones se observó que existiera algún síntoma o signo gripal que pueda ayudar al clínico a diagnosticar o descartar gripe de forma fehaciente. En general, la ausencia de fiebre y de tos reducen claramente la probabilidad de presentar gripe. La diferencia con otros estudios es que éstos usaron la simple presencia de síntomas sin tener en cuenta su intensidad. Navarro-Marí et al observaron que la presencia de fiebre, tos y rinorrea hacían más probable el diagnóstico de gripe [18]. En el estudio GRACE los pacientes con fiebre, tos y escalofríos presentaron mayor porcentaje de gripe [19]. Nosotros no observamos esta asociación con rinorrea, escalofríos y fiebre, aunque los dos últimos fueran algo más frecuentes entre los pacientes con diagnóstico microbiológico de gripe. No obstante, se incluyeron pacientes con infección del tracto respiratorio inferior.

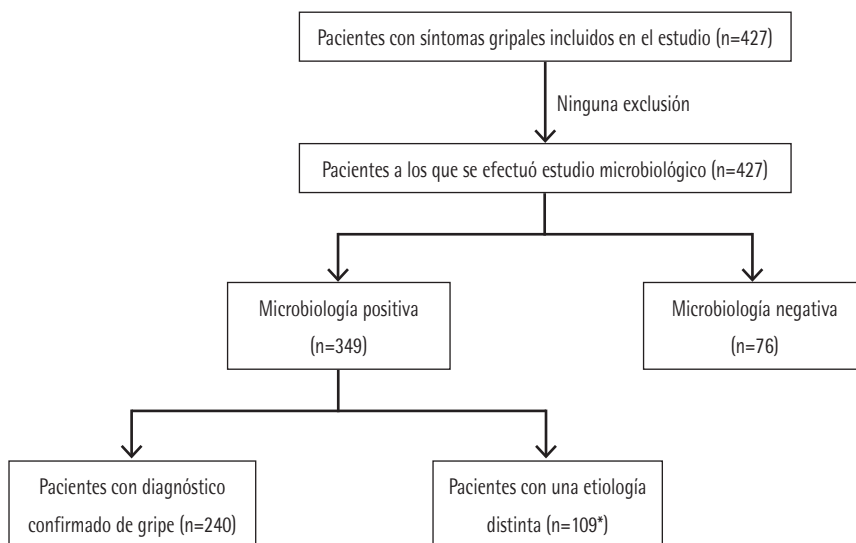
En el presente estudio se preguntó a los pacientes por la intensidad de los síntomas que presentaban, intentando reproducir lo que hacemos de forma habitual cuando los pacientes nos manifiestan su sintomatología. Normalmente no damos importancia o damos menor relevancia cuando los síntomas son leves; en cambio, damos más importancia cuando éstos son moderados e intensos. Cada vez más en los estudios en infecciones del tracto respiratorio inferior se tiene más en cuenta la presencia de síntomas moderados a intensos. Por ello, no podemos comparar los resultados de este estudio con otros estudios o revisiones que usan solo la presencia o ausencia de síntomas.

Todos los pacientes incluidos en este estudio participaron en un ensayo clínico sobre la efectividad de oseltamivir. Por tanto, fueron pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en un estudio. No sabemos cuántos pacientes rehusaron entrar en el estudio ya que no to-

Tabla 1		Características basales de los pacientes incluidos en el estudio			
		Pacientes con gripe confirmada (n=240)	Pacientes sin gripe (n=187)	Total de pacientes (n=427)	P
Edad, años (DE)		44,4 (12,7)	42,7 (15,5)	43,7 (14,0)	0,006
Hombres, n (%)		103 (42,9)	82 (43,9)	185 (43,3)	0,992
Fumadores, n (%)		61 (25,4)	43 (23,0)	104 (24,4)	0,667
Vacunación antigripal en el último año, n (%)		17 (7,1)	18 (9,6)	35 (8,2)	0,377
Vacunación antineumocócica en los últimos cinco años, n (%)		2 (0,8)	6 (3,2)	8 (1,9)	0,136
Síntomas de menos de 24 horas de duración, n (%)		84 (35,0)	63 (33,7)	147 (34,4)	0,954
Índice de masa corporal, en kg/m <sup>2</sup> , media (DE)		26,0 (5,0)	28,7 (44,7)	27,2 (29,9)	0,343
Temperatura axilar en la visita inicial, °C (DE)		37,2 (0,9)	37,1 (0,9)	37,2 (0,9)	0,751
Pulso en la visita inicial en latidos/minuto, media (DE)		87,5 (14,2)	84,0 (15,4)	86,0 (14,8)	0,220
Estado de salud autodeclarado (escala visual analógica), media (DE)		36,3 (18,2)	41,7 (17,8)	38,7 (18,2)	0,005
Fiebre autodeclarada en la visita inicial, n (%)					0,123
No presente		15 (6,3)	18 (19,6)	33 (7,7)	
Problema leve		39 (16,3)	43 (23,0)	82 (19,2)	
Problema moderado		132 (55,2)	94 (50,3)	226 (53,1)	
Problema intenso		53 (22,2)	32 (17,1)	85 (20,0)	
Congestión nasal en la visita inicial, n (%)					0,051
No presente		45 (18,8)	55 (29,4)	100 (23,4)	
Problema leve		82 (34,2)	56 (29,9)	138 (32,3)	
Problema moderado		96 (40,0)	60 (32,1)	156 (36,5)	
Problema intenso		17 (7,1)	16 (8,6)	33 (7,7)	
Dolor de garganta en la visita inicial, n (%)					0,713
No presente		57 (23,8)	43 (23,0)	100 (23,4)	
Problema leve		84 (35,0)	57 (30,5)	141 (33,0)	
Problema moderado		76 (31,7)	66 (35,3)	142 (33,3)	
Problema intenso		23 (9,6)	21 (11,2)	44 (10,3)	
Dolor de cabeza en la visita inicial, n (%)					0,774
No presente		15 (6,3)	8 (4,3)	23 (5,4)	
Problema leve		37 (15,4)	28 (15,0)	65 (15,2)	
Problema moderado		122 (50,8)	102 (54,5)	224 (52,5)	
Problema intenso		66 (27,5)	49 (26,2)	115 (26,9)	
Tos en la visita inicial, n (%)					0,003
No presente		14 (5,8)	24 (12,8)	38 (8,9)	
Problema leve		47 (19,6)	54 (28,9)	101 (23,7)	
Problema moderado		128 (53,3)	74 (39,6)	202 (47,3)	
Problema intenso		51 (21,3)	35 (18,7)	86 (20,1)	
Disnea en la visita inicial, n (%)					0,211
No presente		171 (71,3)	116 (62,0)	287 (67,2)	
Problema leve		46 (19,2)	51 (27,3)	97 (22,7)	
Problema moderado		21 (8,8)	18 (9,6)	39 (9,1)	
Problema intenso		2 (0,8)	2 (1,1)	4 (0,9)	
Dolores musculares en la visita inicial, n (%)					0,023
No presente		6 (2,5)	4 (2,1)	10 (2,3)	
Problema leve		18 (7,5)	32 (17,1)	50 (11,7)	
Problema moderado		114 (47,5)	83 (44,4)	197 (46,1)	
Problema intenso		102 (42,5)	68 (36,4)	170 (39,8)	

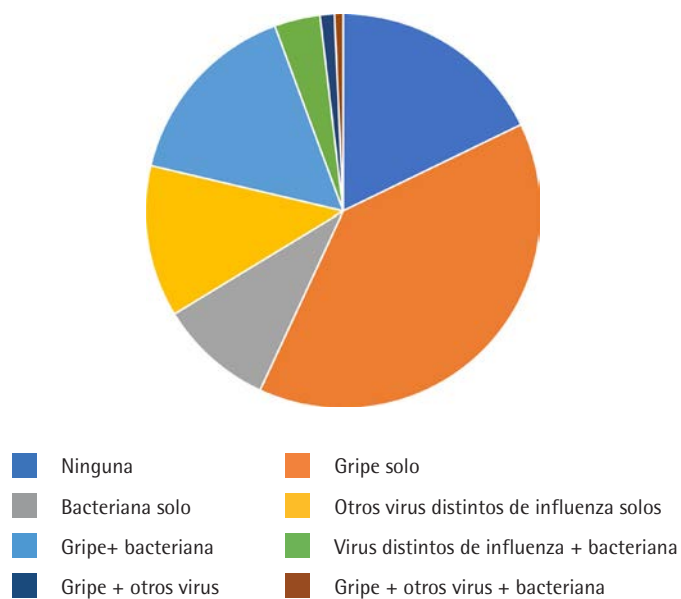


Tabla 1		Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (cont.)			
		Pacientes con gripe confirmada (n=240)	Pacientes sin gripe (n=187)	Total de pacientes (n=427)	P
Sudores/escalofríos en la visita inicial, n (%)					0,068
	No presente	28 (11,7)	18 (9,6)	46 (10,8)	
	Problema leve	43 (17,9)	53 (28,3)	96 (22,5)	
	Problema moderado	117 (48,8)	85 (45,5)	202 (47,3)	
	Problema intenso	52 (21,7)	31 (16,6)	83 (19,4)	
Diarrea en la visita inicial, n (%)					0,411
	No presente	219 (91,3)	161 (86,1)	380 (89,0)	
	Problema leve	16 (6,7)	20 (10,7)	36 (8,4)	
	Problema moderado	4 (1,7)	5 (2,7)	9 (2,1)	
	Problema intenso	1 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,5)	
Náuseas y/o vómitos en la visita inicial, n (%)					0,555
	No presente	178 (74,2)	148 (79,1)	326 (76,3)	
	Problema leve	46 (19,2)	30 (16,0)	76 (17,8)	
	Problema moderado	15 (6,3)	9 (4,8)	24 (5,6)	
	Problema intenso	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)	
Dolor abdominal en la visita inicial, n (%)					0,318
	No presente	186 (77,5)	155 (82,9)	341 (79,9)	
	Problema leve	45 (18,8)	26 (13,9)	71 (16,6)	
	Problema moderado	9 (3,8)	5 (2,7)	14 (3,3)	
	Problema intenso	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,2)	
Cansancio/debilidad en la visita inicial, n (%)					0,014
	No presente	5 (2,1)	9 (4,8)	14 (3,3)	
	Problema leve	25 (10,4)	32 (17,1)	57 (13,3)	
	Problema moderado	132 (55,0)	106 (56,7)	238 (55,7)	
	Problema intenso	78 (32,5)	40 (21,4)	118 (27,6)	
Dificultades para dormir en la visita inicial, n (%)					0,085
	No presente	53 (22,1)	57 (30,5)	110 (25,8)	
	Problema leve	75 (31,3)	57 (30,5)	132 (30,9)	
	Problema moderado	81 (33,8)	60 (32,1)	141 (33,0)	
	Problema intenso	31 (12,0)	13 (7,0)	44 (10,3)	
Mareos en la visita inicial, n (%)					0,021
	No presente	131 (54,6)	126 (67,4)	257 (60,2)	
	Problema leve	61 (25,4)	42 (22,5)	103 (24,1)	
	Problema moderado	42 (17,5)	17 (9,1)	59 (13,8)	
	Problema intenso	6 (2,5)	2 (1,1)	8 (1,9)	
Malestar general en la visita inicial, n (%)					0,193
	No presente	2 (0,8)	4 (2,1)	6 (1,4)	
	Problema leve	9 (3,8)	13 (7,0)	22 (5,22)	
	Problema moderado	132 (55,0)	107 (57,2)	239 (56,0)	
	Problema intenso	97 (40,4)	63 (33,7)	160 (37,5)	
Hospitalización en los siguientes 14 días		8 (3,5)	2 (1,1)	10 (2,5)	0,196



**Figura 1** Esquema general del estudio.

\*Se aislaron otros microorganismos en un total de 226 pacientes



**Figura 2** Resultados del laboratorio de microbiología de los 427 pacientes con síntomas gripales

dos los investigadores participantes (enumerados en los agradecimientos) registraron esta información. Por tanto, no podemos saber si los pacientes que declinaron participar fueron distintos de aquellos que fueron incluidos. Uno de los criterios de exclusión de este estudio fue la duración previa de síntomas, ya que solo se incluyeron aquellos con tres o menos días de sintomatología. En España, sin embargo, la mayoría de los pacientes acuden a nuestras consultas antes de este tiempo. No obstante, todos aquellos que sí lo fueron reunieron los criterios de inclusión de sintomatología gripal y aunque participaron muchos investigadores en el nodo de Cataluña, todos los pacientes tenían que haber reunido una serie de criterios para poder ser reclutados por lo que se trataba de individuos homogéneos con síntomas de gripe, reproduciendo de esta forma lo que se hace habitualmente en atención primaria y en todo caso todos estos pacientes hubieran sido diagnosticados de gripe. Además, la información de los síntomas en la visita inicial fue registrada por los médicos investigadores el día que los pacientes acudieron al centro de salud y fueron ellos los que puntuaron la intensidad de los síntomas en esta visita basal.

Otra limitación del estudio es que se trata de un estudio secundario a partir de los datos de los pacientes incluidos solo en un nodo. En España participaron otros nodos (en Santiago de Compostela con población infantil y Hospital Clínic con población adulta). A pesar de esto, se incluyeron en este estudio más de 400 pacientes y no pensamos que los resultados hubiesen sido significativamente distintos en caso de haber tenido en cuenta todos los pacientes que se reclutaron en nuestro país.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a Rosa Morros por la supervisión farmacovigilancia y ética del nodo de Cataluña, a Patricia Fernández-Vandellós por la solicitud del comité de ética y por los tramites en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y a Emily Bongard y Johanna Cook por la coordinación central del estudio.

Queremos agradecer al resto de los médicos que registraron pacientes en este estudio: Silvia Hernández, Silvia Crispí y Aitor Alfaro (Centro de Salud Jaime I), Yuri Ochiai Martí, Maite Martínez Mendoza y Cristina Domingo Puig (Centro de Salud Via Roma), Jose M. Cots Yago (Centro de Salud La Marina), Sonia Martínez Láinez, Beatriz Arizaga Ciordia, Rosaura Figueras, Priscila Gayamina Trujillo, Silvia Duran Alcobet, Susana Veiga Sánchez, Patricia Lorenzo Nieto, M. Rosa Martín Andorra y Mercedes Escudero Hernández (Centro de Salud 17 de setembre), Josep Toll Clavero, Iris M. Ojeda Cuchillero, Magda Martí Nogué, Aida Molero Arcos, Beatriz Elena Caldon Vilhoir y Marta Soler Costa (Centro de Salud Gavarra), Carme Berbel Navarro, Elena de Prado Peña, M. Josep López Gómez, M. Teresa Ros Elvira, Gemma Gracia Tolsa, Maria Pilar Polo, Marta Chávez Gibert y Cristina Cobo Valverde (Centro de Salud Ca n'Oriac), Francisco Hernansanz Iglesias, Marta Molina Molina, Pilar Fernández Morral, Vanessa Cruz Muñoz, Encarnación Cruz Garzón, Marta Sebastián Prieto y Lara González Santalucia

(Centro de Salud Nord), August Huertas Campistol y Natalia Amorós (Centro de Salud Sant Martí), Marina Bas Florido, Jordi Carbonell, Francesc Torres y Paulina Casanovas (Centro de Salud Horta - Urgencias), Elisabeth Tapia y Josep Balsells (Centro de Salud Sant Pere Reus), Núria López Rillo (Centro de Salud Casernes-Urgencias), Lucas Mengual, Francesc Julià y Paula Gabriel (Centro de Salud Badia).

Nuestro agradecimiento al servicio de microbiología de la Universidad de Amberes por el análisis de las muestras y a los laboratorios que gestionaron la congelación, conservación y envío de muestras: Andrea Caballero y Andrés Antón (Laboratori Hospital Vall d'Hebrón), Paloma Salas, Francisca Navajas y Núria Barba (Laboratori Catlab), Lluís Gallart (Laboratori Biobanc Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili), Mercè Aguilar y Elisabet Grenzner (Laboratori Clínic l'Hospitalet - Just Oliveras).

## FINANCIACIÓN

Comisión Europea, Seventh Framework Programme.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

CCB declara haber recibido becas del National Institute for Health Research (NIHR), becas del NIHR Health Technology Assessment Programme, becas del NIHR Health Protection Research Unit on Health Care Associated Infections and Antimicrobial Resistance, becas del NIHR Health for the MedTech and In Vitro Diagnostics Cooperative for innovative diagnostics and monitoring technology to enhance Community Healthcare, honorarios personales de Pfizer and Roche Molecular Systems y becas de Roche Molecular Diagnostics. AWvdV informa de honorarios personales de Reckitt Benckiser. CL afirma haber recibido fondos para investigación de Abbott Diagnostics. Los otros autores no declaran conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Basile L, Torner N, Martínez A, Mosquera MM, Marcos MA, Jane M; PIDIRAC sentinel surveillance network. Seasonal influenza surveillance: Observational study on the 2017-2018 season with predominant B influenza virus circulation. *Vacunas* 2019;20:53-9. doi: 10.1016/j.vacun.2019.09.003.
2. Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med* 2020;46:153-62. doi: 10.1007/s00134-019-05868-8.
3. 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;167:394-409. doi: 10.7326/M17-0848.
4. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:500-11. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.

5. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995–1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis* 1999;28:283–90. doi: 10.1086/515117.
6. Woolpert T, Brodine S, Lemus H, Waalen J, Blair P, Faixet D. Determination of clinical and demographic predictors of laboratory-confirmed influenza with subtype analysis. *BMC Infect Dis* 2012;12:129. doi: 10.1186/1471-2334-12-129.
7. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243–7. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243.
8. Butler CC, van der Velden AW, Bongard E, Saville BR, Holmes J, Coenen S, et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:42–52. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32982-4.
9. Bongard E, van der Velden AW, Cook J, Saville B, Beutels P, Munck Aabenhus R, et al. Antivirals for influenza-like illness? A randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness in primary care (ALIC4E): the ALIC4E protocol. *BMJ Open* 2018;8:e021032. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021032.
10. The European Commission. 2012/506/EU: Commission implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538) Text with EEA relevance. Publications Office of the European Union, 2012. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/10ed460f-0711-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-en> (acceso 14 de febrero de 2021).
11. Herdman M, Badia S, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28:425–30. doi: 10.1016/s0212-6567(01)70406-4.
12. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1158–63. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.004.
13. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2011;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
14. Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR, Thind K, Alarcon Manchego P, Faisal A, et al. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *Am J Emerg Med* 2015;33:770–5. doi: 10.1016/j.ajem.2015.03.008.
15. Reina J, López C. Red Centinela de Vigilancia de la Gripe de las Islas Baleares. ¿Es gripe todo lo que clínicamente parece gripe? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:334–5. doi: 10.1016/j.eimc.2013.07.010.
16. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293:987–97. doi: 10.1001/jama.293.8.987.
17. Ebell MH, White LL, Casault T. A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:1–5. doi: 10.3122/jabfm.17.1.1.
18. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M. Influenza Surveillance network in Andalusia, Spain Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:275–9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.08.014.
19. Van Vugt SF, Broeekhuizen BD, Zuithoff NP, van Essen GA, Ebell MH, et al, on behalf of the GRACE Consortium. Validity of a clinical model to predict influenza in patients presenting with symptoms of lower respiratory tract infection in primary care. *Fam Pract* 2015;32:408–14. doi: 10.1093/fampra/cmz039.



José María Barbero Allende<sup>1</sup>  
Marta García Sánchez<sup>1</sup>  
Miguel Vacas Córdoba<sup>1</sup>  
Eduardo Montero Ruiz<sup>2</sup>  
Diana Barreira Hernández<sup>3</sup>

## Relevancia del tratamiento antibiótico empírico en la evolución de la infección de prótesis articular tratada con retención del implante

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

<sup>3</sup>Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

### Article history

Received: 16 February 2021; Revision Requested: 29 March 2021; Revision Received: 27 April 2021; Accepted: 4 June 2021; Published: 5 July 2021

### RESUMEN

**Introducción.** Numerosos factores se han relacionado con el pronóstico de la infección de prótesis articular (IPA) tratada con desbridamiento quirúrgico, antibioterapia y retención del implante (DAIR). No existe evidencia sólida sobre cuál es el tratamiento antibiótico empírico que debe emplearse antes de conocerse el/los microorganismo/s causal/es de la misma.

**Material y métodos.** Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes con IPA tratados con DAIR entre 2009 y 2018 en nuestro centro, analizando los factores de riesgo conocidos que se han relacionado con su pronóstico y, además, si el que la antibioterapia empírica sea activa o no contra los microorganismos causales influye también en el resultado final.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 80 casos de IPA tratados con DAIR en el periodo del estudio, en 79 pacientes (58,7% mujeres, edad media 76,3 años). Entre los 65 casos en los que la antibioterapia empírica era activa contra los microorganismos causales se consiguió la curación en 45 (69,2%), mientras que en los 15 restantes en que no lo era se logró tan solo en 1 (6,7%, OR 31,5,  $p=0,001$ ). Al analizar los factores relacionados con el éxito del DAIR mediante análisis multivariante, el tratamiento antibiótico empírico activo se mantuvo estadísticamente significativo como factor de buen pronóstico (OR 0,004,  $p<0,01$ ).

**Conclusiones.** El tratamiento antibiótico empírico podría ser un factor importante en el pronóstico de la IPA tratada con DAIR. Identificar los casos con riesgo de infección por microorganismos multirresistentes podría ser útil para guiar la antibioterapia empírica.

**Palabras clave:** infecciones relacionadas con prótesis; resistencia a antibióticos, antibióticos.

Correspondencia:  
José María Barbero Allende.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España). Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá.  
c/ Fray Luis de León 5A, 3°C, 28012, Madrid.  
E-mail: j\_m\_barbero@yahoo.es

### Relevance of empirical antibiotic treatment in the evolution of prosthetic joint infection treated with implant retention

### ABSTRACT

**Introduction.** Several factors have been associated with the prognosis of prosthetic joint infection (PJI) treated with surgical debridement, antibiotic therapy, and implant retention (DAIR). There is no evidence about the right empirical antibiotic treatment when the causal microorganism is not still identified.

**Material and methods.** We conducted a retrospective observational study in patients with PJI treated with DAIR between 2009 and 2018 in our center. We analyze the risk factors related with their prognosis and the influence of active empirical antibiotic therapy against causative microorganisms in final outcomes.

**Results.** A total of 80 PJI cases treated with DAIR, from 79 patients (58.7% women, mean age 76.3 years), were included in the study period. Among the cases in which empirical antibiotic therapy were active against the causative microorganisms, the success rate was 46/65 (69.2%) vs 1/15 when not (6.7%, OR 31.5,  $p = 0.001$ ). Factors related to the success or failure of the DAIR were analyzed with multivariate analysis. We found that active empirical antibiotic treatment remained statistically significant as a good prognostic factor (OR 0.04,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Empirical antibiotic treatment could be an important factor in the prognosis of PJI treated with DAIR. To identify cases at risk of infection by multidrug resistant microorganisms could be useful to guide empirical antibiotic therapy.

**Keywords:** prosthesis-related infections; drug resistance; anti-bacterial agents.

## INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que la infección de prótesis articular (IPA) es una entidad con graves consecuencias para el paciente y el sistema sanitario. En ocasiones, se puede conseguir resolver la infección sin necesidad de retirar el implante mediante un desbridamiento quirúrgico con antibioterapia prolongada (conocido con el acrónimo inglés DAIR), particularmente en las formas agudas [1-5]. Numerosos factores se han relacionado con un mayor riesgo de perder la prótesis, pero la mayoría de ellos no son modificables: comorbilidades como la cirrosis hepática o la enfermedad renal crónica [1], la cementación de la prótesis [1], las prótesis de revisión [1,4] y las que se implantan tras fractura [1,6,7], el grado de inflamación (cuantificado con marcadores como la proteína C reactiva [1]), la implicación de *Staphylococcus aureus* [1,2,4] o bacilos gramnegativos (BGN) resistentes a quinolonas [3], las infecciones polimicrobianas [5] o el origen hematógeno de la infección [5,7].

En numerosos procesos infecciosos agudos, como la bacteriemia o la neumonía, es crucial en el pronóstico que el tratamiento antibiótico empírico sea activo contra el agente causante del mismo [9,10], por lo que es muy importante conocer los microorganismos más frecuentemente implicados en los mismos y si existen factores de riesgo para que estos sean resistentes a los antibióticos.

En las guías de práctica clínica sobre el manejo de la IPA están bien definido el tratamiento antibiótico específico según el microorganismo responsable, pero las recomendaciones sobre el tratamiento empírico tienen un bajo nivel de evidencia [11]. El objetivo del presente estudio es evaluar si un tratamiento antibiótico empírico inadecuado influye en el pronóstico de las IPA agudas tratadas con DAIR e identificar variables asociadas al tratamiento empírico inadecuado para ayudar a su modificación y por tanto mejorar el pronóstico de estas infecciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid) en pacientes mayores de 18 años con IPA aguda tratados con DAIR en los que no se conocía el microorganismo causal cuando se inició el tratamiento antibiótico, desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2018.

Se establecieron como criterios de diagnóstico de IPA los recientemente incorporados por el Consenso Internacional [12]. Dentro de las IPA agudas se incluyeron las precoces según la clasificación de Zimmerli (hasta 90 días después de la cirugía del implante) [13], las hematógenas y aquellas que se presentaban hasta 90 días después de haber realizado un procedimiento invasivo sobre una prótesis articular colocada previamente (artrocentesis, infiltración, cirugía de osteosíntesis por fractura periprotésica...). Por la misma naturaleza del estudio se excluyeron las IPA tipo IV de Tsukayama, aquellas IPA en las que ya se conocía el agente causal en el momento de iniciar el tratamiento antibiótico, los pacientes que no se

sometieron a tratamiento quirúrgico y los casos con presencia de una fistula.

El protocolo de tratamiento antibiótico empírico empleado en nuestro centro en la IPA consiste en la combinación de vancomicina y ceftazidima parenteral. Todos los pacientes se sometieron previamente a tratamiento quirúrgico con desbridamiento y limpieza exhaustiva del pus y tejidos necróticos, toma de muestras de líquido articular y tejido sinovial, recambio de componentes móviles y lavado pulsátil de la articulación, según protocolo habitual. Una vez obtenidos los resultados microbiológicos, el tratamiento antibiótico era modificado en función de estos, continuando por vía parenteral durante un periodo de al menos 7 días, para después completar el ciclo por vía oral. Las infecciones estafilocócicas fueron tratadas asociando rifampicina como segundo antibiótico si éste era activo y las infecciones por BGN preferentemente con fluoroquinolonas si estas eran activas, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas [11].

La identificación de los microorganismos y su sensibilidad/resistencia a los antibióticos se realizó mediante las técnicas microbiológicas habituales. Se consideró que la antibioterapia era activa si el/los microorganismo/s aislado/s en los cultivos tenían una concentración mínima inhibitoria por debajo de los puntos de corte establecidos internacionalmente. Se estableció un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses desde el fin del tratamiento antibiótico, que se realizó de forma conjunta tanto por el Servicio de Traumatología del hospital como el de Medicina Interna. Se establecieron como criterios de fracaso del tratamiento la persistencia o reaparición de los signos inflamatorios articulares, la muerte relacionada con la infección, la necesidad de retirar la prótesis por cualquier causa o la necesidad de tratamiento antibiótico supresivo. Se definió como éxito la ausencia de síntomas de infección o aflojamiento radiológico al finalizar el periodo de seguimiento, sin tratamiento crónico supresor ni necesidad de revisión quirúrgica y con supervivencia del paciente.

**Análisis estadístico.** La descripción de las variables cuantitativas las expresamos con la media, la mediana y su rango intercuartílico 25%-75% (RIQ 25%-75%). Las variables categóricas las describimos con su número, porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las diferencias de medias las analizamos mediante la *t* de Student y el análisis de las variables categóricas mediante el cálculo de la *odds ratio* (OR). La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Realizamos un modelo de regresión logística no condicionada para estudiar los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la IPA. A través de dicho modelo de regresión obtenemos el *odd ratio* (OR) crudo o no ajustado y su intervalo de confianza al 95%, incluyendo en el modelo únicamente la variable que se quiere estudiar como posible factor de riesgo de la variable resultado (fracaso de la IPA). Para obtener el OR ajustado, introducimos en el modelo de regresión logística no condicionada los posibles factores de confusión de la relación factor de riesgo a estudio-variable resultado (fracaso). Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, EEUU).

## RESULTADOS

En el periodo del estudio hubo un total de 80 episodios de IPA que cumplieron los criterios del estudio en 79 pacientes (47 mujeres), con una edad media de 76,3 años (mediana 76, RIQ 25%-75% 68-81). 46 de estos episodios (57,5%) cumplieron los requisitos de éxito, mientras que los otros 34 acabaron en fracaso (42,5%).

El microorganismo más frecuentemente implicado fue *S. aureus*, con 23 casos (28,8%), 5 de ellos resistentes a meticilina (21,7%). Los cocos grampositivos estuvieron presentes en un total de 48 casos (60%), mientras que los gramnegativos en 42 (52,5%). Hubo 1 caso de infección fúngica por *Candida parapsilosis* y un total de 15 infecciones fueron polimicrobianas (18,8%). En 27 de los casos de infección bacteriana (33,8%), el/los agente/s causal/es eran resistentes a quinolonas.

El tiempo medio desde la recogida de las muestras microbiológicas hasta que se obtuvo un resultado positivo y que los pacientes estuvieron con tratamiento antibiótico empírico fue de 4,6 días (mediana 4, RIQ 25%-75% 3-6). La duración media del tratamiento antibiótico parenteral dirigido fue de 22,5 días (mediana 14, RIQ 25%-75% 9-25,75). La duración media del tratamiento antibiótico oral fue de 94 días (mediana 75, RIQ 25%-75% 47-122).

En 65 casos el tratamiento antibiótico empírico era activo contra el agente causal, de los cuales en 45 se consiguió el éxito (69,2%), mientras que en los otros 15 no lo era y en tan solo 1 de ellos se logró el éxito (6,7%, OR 31,5, IC 95% 3,9 a 256,2,  $p=0,001$ ).

En la tabla 1 se describe el análisis univariante de los factores presentes en los pacientes que tuvieron éxito frente a los fracasaron. Al realizar el análisis multivariante los únicos factores que se relacionaron con el fracaso del tratamiento fueron un mayor riesgo anestésico y que el tratamiento antibiótico empírico no fuera activo contra el agente causal (tabla 2).

De los 15 pacientes en los que el tratamiento antibiótico empírico no era activo, en 5 casos fue porque no se administró el del protocolo del hospital y en los 10 restantes porque el agente causal no era sensible a la antibioterapia empírica protocolizada. Estos 10 casos incluyen una infección fúngica (*C. parapsilosis*), otra por anaerobios (*Bacteroides fragilis*) y en los 8 restantes estaban implicados BGN, tanto enterobacterias como no fermentadores, resistentes a cefalosporinas. De estos 10 casos, 5 eran prótesis implantadas tras fractura, 2 eran prótesis de revisión y las otras 3 eran prótesis primarias electivas. De las 39 infecciones de prótesis tras fractura o de revisión, en 7 casos estuvieron implicados BGN resistentes a ceftazidima mientras que en las 41 infecciones de prótesis primarias electivas solo hubo 3 casos (17,9% vs 7,3%, OR 2,8, IC 95% 0,6 a 11,6,  $p$  no significativa). En esos 7 casos de infección de prótesis tras fractura o de prótesis de revisión por BGN resistentes a ceftazidima, los agentes causales eran sensibles a carbapenémicos. No hubo casos de infecciones causadas por bacterias grampositivas resistentes a vancomicina.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, un tratamiento antibiótico empírico inadecuado fue un factor de riesgo independiente de mal pronóstico para conseguir el éxito del DAIR, como también un mayor riesgo anestésico.

La posibilidad de manejar la IPA sin necesidad de tener que retirar la prótesis es una opción muy atractiva de tratamiento, ya que es notablemente menos agresiva que tener que recambiar la prótesis, aunque tiene una tasa de éxitos menor, con una gran variabilidad según las series, oscilando entre el 30 y el 80% [14]. Se reserva para infecciones agudas, pues en las crónicas, la formación de un *biofilm* sobre el implante, factor clave en la patogenia de toda infección asociada a material extraño, hace improbable el éxito de esta estrategia. Así, se ha empleado en las infecciones precoces, en las hematógenas y también cuando la infección se presenta después de una manipulación de la prótesis [11,15].

Numerosos factores de riesgo se han relacionado con el pronóstico de esta estrategia. Es bien conocido que un mayor riesgo anestésico, debido generalmente a una mayor comorbilidad, constituye un predictor de mal pronóstico [16]. Probablemente debido al bajo número de casos incluidos, en nuestro estudio no resultaron estadísticamente significativos otros factores de riesgo bien conocidos de mal pronóstico, como el origen hematógeno de la infección, las infecciones polimicrobianas, las infecciones de las prótesis de revisión o tras fractura o la presencia de comorbilidades como la cirrosis, la enfermedad renal crónica o la artritis reumatoide [1,3,5,6,8,14]. Otro factor que se ha relacionado con un buen pronóstico en esta estrategia es el recambio de los componentes móviles de la prótesis durante la limpieza quirúrgica [5], de tal forma que este procedimiento se ha generalizado. Pero salvo éste y el desbridamiento quirúrgico precoz [17], el resto de factores pronósticos no son modificables, por lo que es importante identificar aquellos factores que sí lo son para poder mejorar la tasa de éxitos.

En la IPA, la mayoría de los estudios publicados han puesto el acento en el tratamiento dirigido según el microorganismo causal. Así, es bien conocido que la posibilidad de asociar rifampicina en las infecciones estafilocócicas y el uso preferente de fluoroquinolonas en las causadas por BGN son factores de buen pronóstico [3,5,14], pero no hay estudios sobre el tratamiento antibiótico empírico que se debe seguir hasta que se conoce el causante de la infección. De hecho, en algunas guías o revisiones de la IPA ni siquiera se menciona cual debe ser éste [13,14,18] y en las que sí se indica, el grado de evidencia es bajo [11]. Sin embargo, está demostrado que, en muchas infecciones agudas, como la sepsis o la neumonía, "acertar" con la antibioterapia empírica es clave para la buena evolución del proceso, pues, como en la IPA, el factor tiempo es fundamental. Por ello, es importante conocer cuáles son los microorganismos causales más frecuentes y si existen factores de riesgo para que sean resistentes a los antibióticos [9,10].

Probablemente en las IPA que se manejan con extracción

**Tabla 1** Análisis univariante de predictores de fracaso de tratamiento.

	Éxito (n=46)	Fracaso (n=34)	Diferencia/OR (IC 95%)	p
Edad en años (RIQ 25%-75%)	72,5 (66-79)	78 (72,5-84,25)	-5,4 (-9,7 a -1,2)	0,01
Mujeres (%)	24 (52,2%)	23 (67,6%)	1,9 (0,8 a 4,8)	ns
Índice de Charlson ajustado por edad (RIQ 25%-75%)	3,7 (3-5)	4,4 (3-6)	-0,7 (-1,5 a -0,03)	0,04
Obesidad (%)	28 (60,9%)	15 (44,1%)	0,5 (0,2 a 1,2)	ns
Enfermedad renal crónica (%)	5 (10,9%)	4 (11,7%)	1,1 (0,3 a 4,4)	ns
Cirrosis (%)	0	0	-	-
Diabetes mellitus (%)	12 (26,1%)	9 (26,5%)	1 (0,4 a 2,8)	ns
Artropatía inflamatoria (%)	5 (10,9%)	3 (8,8%)	0,8 (0,2 a 3,6)	ns
Tratamiento inmunosupresor (%)	5 (10,9%)	3 (8,8%)	0,8 (0,2 a 3,6)	ns
Demencia (%)	3 (6,5%)	7 (20,6%)	3,7 (0,9 a 15,6)	ns
Residencia sociosanitaria (%)	7 (15,2%)	8 (23,5%)	1,7 (0,6 a 5,3)	ns
Localización de la prótesis				
Hombro (%)	2 (4,3%)	2 (5,9%)	0,6 (0,1 a 5)	ns
Cadera (%)	8 (17,4%)	15 (44,1%)	0,2 (0,1 a 0,6)	0,01
Rodilla (%)	34 (73,9%)	17 (50%)	3,3 (1,2 a 8,6)	0,01
Tobillo (%)	2 (4,3%)	0	-	-
Prótesis primaria (%)	34 (73,9%)	24 (70,6%)		
Prótesis de revisión (%)	12 (26,1%)	10 (29,4%)	1,2 (0,4 a 3,2)	ns
Prótesis electiva (%)	36 (78,3%)	20 (58,8%)		
Prótesis tras fractura (%)	10 (21,7%)	14 (41,2%)	2,5 (0,9 a 6,7)	ns
Prótesis total (%)	41 (89,1%)	24 (70,6%)		
Prótesis parcial (%)	5 (10,6%)	10 (29,4%)	3,4 (1 a 11,2)	0,04
Prótesis cementada (%)	42 (91,3%)	27 (79,4%)	0,4 (0,1 a 1,4)	ns
Infección previa (%)	3 (6,5%)	3 (8,8%)	1,4 (0,3 a 7,3)	ns
Alergia a betalactámicos (%)	3 (6,5%)	4 (11,8%)	1,9 (0,4 a 9,2)	ns
ASA>2 (%)	16 (34,7%)	21 (61,8%)	3 (1,2 a 7,6)	0,02
PCR en mg/l (RIQ 25%-75%)	113,2 (28,5-170)	120,5 (34,25-184,5)	-7,3 (-55 a 40,7)	ns
Leucocitos/ mm <sup>3</sup> (RIQ 25%-75%)	10.198 (6.800-13.100)	11.225 (6.225-15.900)	-1.026 (-3.350 a 1297)	ns
Bacteriemia (%)	2 (4,3%)	5 (14,7%)	3,8 (0,7 a 20,9)	ns
Clasificación				
Precoz (%)	39 (84,8%)	28 (82,3%)	0,7 (0,2 a 2,1)	ns
Post-procedimiento (%)	5 (10,9%)	1 (2,9%)	0,2 (0,02 a 2,2)	ns
Hematógena (%)	2 (4,3%)	5 (14,7%)	3,8 (0,7 a 20,8)	ns



Tabla 1 Análisis univariante de predictores de fracaso de tratamiento. (cont.)

	Éxito (n=46)	Fracaso (n=34)	Diferencia/OR (IC 95%)	p
Microbiología				ns
Grampositivos	28 (60,9%)	20 (58,8%)	0,9 (0,3 a 2,2)	ns
Gramnegativos	22 (47,8%)	19 (55,9%)	1,4 (0,6 a 3,4)	ns
BGN resistentes a ceftazidima	1 (2,2%)	9 (26,5%)	16,2 (1,9 a 135,4)	0,01
Anaerobios	0	1 (2,9%)	-	-
Hongos	0	1 (2,9%)	-	-
<i>S. aureus</i>	12 (26,1%)	11 (32,4%)	1,4 (0,5 a 3,6)	ns
<i>S. aureus</i> resistentes a metilina	3 (6,5%)	2 (5,9%)	0,9 (0,1 a 5,8)	ns
SCN	9 (19,6%)	6 (17,6%)	0,9 (0,3 a 2,8)	ns
SCN resistente a metilina	7 (15,2%)	6 (17,6%)	1,2 (0,4 a 3,9)	ns
Enterococcus	1 (2,2%)	2 (5,9%)	2,8 (0,2 a 32,4)	ns
Otros estreptococos	4 (8,7%)	1 (2,9%)	0,3 (0,03 a 2,9)	ns
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (4,3%)	0	-	-
Enterobacterias	15 (32,6%)	12 (35,2%)	1,1 (0,4 a 2,9)	ns
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (8,7%)	3 (8,8%)	1 (0,2 a 4,9)	ns
Otros no fermentadores	3 (6,5%)	3 (8,8%)	1,4 (0,2 a 7,3)	ns
Polimicrobiana	7 (15,2%)	8 (23,5%)	1,7 (0,6 a 5,3)	ns
Resistencia a quinolonas (%)	10 (21,6%)	17 (50%)	3,6 (1,4 a 9,5)	0,01
Desbridamiento primeras 48 horas (%)	35 (76,1%)	16 (47,1%)	0,3 (0,1 a 0,7)	0,01
Tratamiento empírico activo (%)	45 (97,8%)	20 (58,9%)	0,03 (0,04 a 0,3)	<0,01

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, RIC: rango intercuartílico, ASA: índice de Asociación Americana de Anestesiología, PCR: proteína C reactiva, BGN: bacilos gramnegativos, SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo.

de la prótesis, bien sea en recambios en 1 o 2 tiempos, bien en artroplastias de resección, el tratamiento antibiótico empírico no sea un factor decisivo, pues al retirar el implante también se elimina el *biofilm*. Sin embargo, cuando el implante se mantiene el factor tiempo es clave para su formación. Por eso, realizar una limpieza quirúrgica lo más precoz posible es tan importante y del mismo modo, el que la antibioterapia sea activa desde el primer momento también parece lógico que lo sea. En nuestro estudio, en tan solo 1 paciente en el que la antibioterapia empírica no era activa contra el microorganismo causal se consiguió el éxito del DAIR, mientras que todos los demás acabaron en fracaso.

Existe consenso en que el tratamiento empírico debe incluir un gluco o lipopéptido, pues los cocos grampositivos son los principales agentes causales y estos tienen un alto porcentaje de resistencia a los betalactámicos. También existe bastante acuerdo en añadir un antibiótico activo contra gramnegativos, porque estos participan en un cada vez mayor número de IPA [19]. En nuestro centro, como en otros, la pauta de tratamiento empírico incluye vancomicina y ceftazidima [1]. En nuestra serie, aunque los principales agentes causales fueron

los cocos grampositivos en general y *Staphylococcus* spp. en particular, resultó llamativo la elevada presencia de infecciones por BGN. En otros estudios ya se ha demostrado la importancia creciente de estos en la IPA [19]. No hubo casos de infecciones provocadas por grampositivos resistentes a vancomicina, pero sí de gramnegativos resistentes a ceftazidima, la mayoría en infecciones de prótesis de revisión o después de una fractura. Es bien sabido que en ambos casos la infección es de por sí de peor pronóstico [1,4,6,7], pero el análisis multivariante demuestra que un tratamiento empírico no activo fue un factor independiente de este peor pronóstico. Por el contrario, la tasa de BGN resistentes a cefalosporinas en infecciones de prótesis primaria electiva fue 3 veces inferior. Aunque el bajo número de casos impide alcanzar la significación estadística, esta asociación es plausible, particularmente en los casos de prótesis tras fractura, pues estos suelen corresponder con pacientes de más edad, mayor comorbilidad y frecuente estancia en centros sociosanitarios. Se podría establecer la hipótesis que el peor pronóstico de estas infecciones se pudiera deber, además de a estos factores, a un mayor riesgo de recibir un tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Por tanto, cabría plantearse que

Tabla 2		Análisis multivariante de predictores de fracaso de tratamiento.		
	Éxito (n=46)	Fracaso (n=34)	OR (IC 95%)	p
ASA>2 (%)	16 (34,7%)	21 (61,8%)	6,6 (1,2 a 36,4)	0,02
Tratamiento empírico activo (%)	45 (97,8%)	20 (58,9%)	0,004 (0,0001 a 0,1)	<0,01

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, ASA: índice de Asociación Americana de Anestesiología.

en pacientes con infección de prótesis primaria electiva ceftazidima sigue siendo una buena opción asociada a un agente anti-Gram positivo, pero en infecciones con mayor riesgo de resistencia antibiótica, como las de las prótesis tras fractura o las de revisión, podría ser beneficioso utilizar una antibioterapia de mayor espectro, por ejemplo, un carbapenémico.

Dentro de las limitaciones del estudio, su carácter unicéntrico y retrospectivo son las más evidentes. El carácter unicéntrico hace que la microbiología de nuestra serie pueda ser diferente a la de otros centros, aunque en estudios epidemiológicos multicéntricos recientes ya se ha visto la creciente participación de los BGN en la IPA, así como el aumento de la multirresistencia de estos [20]. Otra limitación podría ser el bajo número de casos incluidos en el estudio, lo que hace que no alcance la significación estadística, como se ha mencionado previamente, factores de riesgo bien descritos en otras publicaciones. Sin embargo, el hecho de que, a pesar de este posible bajo número de casos, en el análisis multivariante se demuestre la significación estadística, da más valor a esta.

En conclusión, el tratamiento antibiótico empírico podría ser un factor importante en el pronóstico de las IPA tratadas con DAIR, por lo que conocer los factores de riesgo de multirresistencia en determinados subgrupos de pacientes y la epidemiología local de cada centro podría ayudar a mejorar el pronóstico. Estudios prospectivos con antibioterapia de mayor espectro en estos pacientes serían necesarios para poder confirmar este hecho.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. Clin Microbiol Infect 2015;21(8):786.e9-786.e17. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.04.012
2. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. Clin Microbiol Infect 2011;17(11):1632-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x
3. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al; REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. Clin Microbiol Infect 2014;20(11):O911-9. DOI: 10.1111/1469-0691.12649
4. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. J Antimicrob Chemother 2009;63(6):1264-71. DOI: 10.1093/jac/dkp107
5. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sanchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. Clin Infect Dis 2013;56:182-94. DOI: 10.1093/cid/cis746
6. Barbero JM, Montero E, Vallés A, Plasencia MA, Romanyk J, López J. Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva. Rev Esp Quimioter 2016;29(5):273-7. PMID: 27464468
7. Del Toro MD, Nieto I, Guerrero F, Corzo J, del Arco A, Palomino J, et al. Are hip hemiarthroplasty and total hip arthroplasty infections different entities? The importance of hip fractures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33(8):1439-48. DOI: 10.1007/s10096-014-2091-1
8. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, Taylor A, Palomares EB, Murillo O, et al; ESCMID Study Group for Implant-Associated Infections (ESGII). Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. J Infect 2019;78(1):40-47. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.07.014
9. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al; Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc 2016;91(10):1362-1371. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024

10. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al: Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: Influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30:1327-1333. DOI: 10.1007/s00134-004-2292-7
11. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al; Spanish Network for the Study of Infectious Diseases and the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas; Microbiología Clínica (SEIMC). Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(3):189-195. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.08.012
12. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty* 2018;33(5):1309-1314. DOI: 10.1016/j.arth.2018.02.078
13. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
14. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):302-45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
15. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(12):1789-1795. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x
16. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty* 2010;25(7):1022-7. DOI: 10.1016/j.arth.2010.01.104
17. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):914-9. DOI: 10.1093/clinids/24.5.914
18. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al; Infectious Diseases Society of America. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):1-10. DOI: 10.1093/cid/cis966
19. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(8):732.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004
20. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, Cobo J, et al; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections / GEIO (Group for the Study of Osteoarticular Infections), SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology). The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J Clin Med* 2019;13(8):5. DOI: 10.3390/jcm8050673

Alejandro de Arriba-  
Fernández<sup>1,2</sup>  
Manuel Jesús Molina-  
Cabrillana<sup>2</sup>  
Lluís Serra-Majem<sup>1,2</sup>  
Paloma García-de Carlos<sup>3</sup>

# Estudio prospectivo de la densidad de incidencia de microorganismos multirresistentes y *Clostridioides difficile* durante el periodo 2012-2019 en la Comunidad Autónoma de Canarias

<sup>1</sup>Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>3</sup>Gobierno de Canarias. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio de Atención Especializada.

## Article history

Received: 16 March 2021; Revision Requested: 29 April 2021; Revision Received: 19 May 2021; Accepted: 25 May 2021;  
Published: 26 July 2021

## RESUMEN

**Introducción.** El Servicio Canario de Salud implementó a partir de 2012 un nuevo sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales causadas por microorganismos multirresistentes y *Clostridioides difficile*. Este sistema permitirá conocer las tasas de incidencia de estos patógenos, contrastarlas periódicamente para vigilar su tendencia y compararlas con las de otras instituciones sanitarias nacionales y europeas.

**Pacientes y método.** Estudio observacional, prospectivo de la densidad de incidencia de patógenos multirresistentes y *Clostridioides difficile* en los centros sanitarios del Servicio Canario de la Salud desde 2012 hasta 2019.

**Resultados.** La densidad de incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina para el año 2012 fue de 1,96 casos por 10.000 estancias y disminuyó a 0,80 en 2019, alcanzando la cifra más baja en el periodo de vigilancia. Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas mostraron una tendencia ascendente, 0,47 (2014) y 2,35 (2019). Se ha corregido la ligera tendencia al alza de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem en las bacteriemias observadas 0,17 (2012) y 0,09 (2019). No se observaron casos de infección por enterococos resistentes a vancomicina. En cuanto a *C. difficile*, se ha consolidado una tendencia al alza que inició en 2012, produciéndose un incremento de un 216% en el número de casos detectados al final del periodo de estudio.

**Conclusión.** El problema más importante detectado en la actualidad son las enterobacterias productoras de carbapenemasas. Los datos analizados en este periodo muestran un cambio evidente en la tendencia de los patógenos mul-

tirresistentes estudiados. Este hecho debe confirmarse en el futuro.

**Palabras clave:** patógenos multirresistentes, *Clostridioides difficile*, vigilancia epidemiológica

## Prospective study of the incidence density of multi-resistant microorganisms and *Clostridioides difficile* during the period 2012-2019 in the Canary Islands

## ABSTRACT

**Introduction.** In 2012, the Canary Islands Health Service implemented a new surveillance system for nosocomial infections caused by multi-resistant microorganisms and *Clostridioides difficile*. This system will make it possible to know the incidence rates of these pathogens, periodically contrast them to monitor their trend and compare them with those of other national and European health institutions.

**Patients and method.** Observational, prospective study of the density of incidence of multi-resistant pathogens and *Clostridioides difficile* in the healthcare centers of the Canary Islands Health Service from 2012 to 2019.

**Results.** The incidence density of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections for 2012 was 1.96 cases per 10,000 stays and decreased to 0.80 in 2019, reaching the lowest figure in the surveillance period. Infections due to carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) showed an upward trend, 0.47 (2014) and 2.35 (2019). The slight upward trend in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in observed bacteraemias 0.17 (2012) and 0.09 (2019) has been corrected. No cases of infection with vancomycin-resistant enterococci were observed. With regard to *C. difficile*, an upward trend that began in 2012 has consolidated, producing an increase of 216% in the number of cases detected at the end of the study period.

Correspondencia:  
Alejandro de Arriba-Fernández  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Paseo Blas Cabrera Felipe "Físico", 310, CP: 35016.  
Las Palmas Gran Canaria.  
Telf. 928459441.  
E-mail: alejandroadarribafdez@gmail.com



**Conclusion.** The most relevant problem detected today is the CPE. The data analyzed in this period showed an evident change in the trend of the multi-resistant pathogens studied. This fact must be confirmed in the future.

**Key words:** multidrug-resistant microorganisms, *Clostridioides difficile*, epidemiological surveillance.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas estamos asistiendo al aumento de incidencia de infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples antibióticos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem (ABRIM), enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) y enterococos resistentes a vancomicina (ERV) [1-3].

La infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) es el evento final que se produce como consecuencia de una serie de factores presentes, tanto por parte del enfermo (morbilidad asociada) como por los procesos que sobre él se realizan (procedimientos invasivos, higiene hospitalaria, intervenciones quirúrgicas, etc.). Las IRAS aumentan la morbimortalidad de los procesos sanitarios, aumentan la estancia hospitalaria, condicionando muchas veces ingresos de repetición y motivando mayor consumo de recursos diagnósticos y terapéuticos produciendo costes personales, familiares y sociales [4, 5].

Entre un 5 y un 10% de los pacientes hospitalizados desarrollan alguna IRAS siendo especialmente relevantes las causadas por microorganismos multirresistentes (MMR) a alguno de los antimicrobianos habituales en su tratamiento. Los grupos de microorganismos más frecuentemente aislados en el estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE) de 2019 fueron los bacilos gramnegativos Enterobacterias y los cocos grampositivos [6], convirtiéndose *Clostridioides difficile* (CD) en el patógeno entérico más común en diarreas de ámbito nosocomial y constituyendo una amenaza para la salud pública [7].

Los sistemas de vigilancia son la piedra angular de los programas de prevención y control de las infecciones causadas por MMR y CD [8-10]. La aplicación de estos programas puede ahorrar miles de vidas y millones de euros. Además, permite la obtención de los datos necesarios para el diseño de protocolos de tratamiento empírico individualizadas en función de la situación epidemiológica de cada área geográfica [11].

La importancia epidemiológica de las infecciones por MMR radica en la rápida extensión de los diferentes mecanismos de adquisición de resistencias y en el establecimiento de reservorios de MMR en los hospitales u otros centros sanitarios y en la comunidad, que puede llevar a la aparición de brotes epidémicos. Esta facilidad de diseminación cobra especial importancia por la gran interacción que hay entre los distintos niveles asistenciales con un flujo de pacientes entre hospitales, centros sociosanitarios, atención primaria e incluso entre países [12].

Es nuestro objetivo describir el comportamiento temporal

de la densidad de incidencia (DI) de MMR y CD detectados por el sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales de Canarias (SVINCAN) durante el periodo 2012-2019.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Estudio epidemiológico prospectivo observacional en el que se analizó la incidencia de MMR y CD en la región española de las islas Canarias y su evolución a lo largo de 8 años. Durante el periodo 2012-2019 se realizó la vigilancia activa de SARM, CD y ABRIM. En el 2014 se incorporó al sistema de vigilancia el ERV y las EPC.

**Población de estudio.** La población de estudio fueron los pacientes ingresados en hospitales del Servicio Canario de Salud. La distribución de hospitales por número de camas de hospitalización fue: hospitales tipo I de más de 500 camas (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Hospital Universitario de Canarias, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín y Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil) y hospitales tipo II de menos de 500 camas (Hospital General de La Palma, Hospital General de Fuerteventura y Hospital Doctor Molina Orosa de Lanzarote).

**Criterios de inclusión y exclusión.** Todos los casos declarados de infección por un MMR o CD identificado durante el ingreso hospitalario. Solo se declaró la primera infección detectada por cada MMR a vigilar en cada ingreso. Si un paciente del que se conoce que está o ha estado colonizado y desarrolla una infección durante el ingreso fue incluido como caso a declarar.

Se consideró criterio de exclusión a los casos colonizados identificados a partir de la búsqueda activa.

**Metodología.** Los profesionales de los Servicios de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de infecciones fueron los responsables de llevar a cabo la vigilancia de IRAS por MMR y CD. El diagnóstico y clasificación de las infecciones se efectuó siguiendo los criterios diagnósticos en vigor establecidos por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [13]. Los casos nuevos se detectaron a partir de las técnicas de diagnósticas y cultivos microbiológicos realizados al paciente, historia clínica, así como la información directa obtenida del equipo médico y asistencial y de la observación directa del paciente cuando fue necesario.

**Análisis estadístico.** Calculamos la DI de cada indicador por grupo hospitalario y globalmente. El cálculo de la DI de casos de infección por MMR de inicio hospitalario se estableció como: número de casos de infección por MMR dentro de cada período en el numerador y el número total de estancias durante el período de vigilancia en el denominador. Fórmula:  $\text{n}^\circ. \text{casos de infección por MMR} \times 10.000 / \text{n}^\circ. \text{total de estancias durante el período de estudio}$ . El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS, versión 24.0.

**Aspectos éticos.** La participación de los hospitales en el SVINCAN es voluntaria y la confidencialidad de los datos está garantizada. No es necesario el consentimiento informado de los pacientes debido a la anonimización/disociación de los

**Tabla 1** Patógenos multirresistentes y *C. difficile* en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019

		Hospitales tipo I								Hospitales tipo II								Comunidad Autónoma de Canarias							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
SARM	Nº casos totales	152	164	114	110	93	116	123	63	7	13	8	4	6	8	0	6	159	177	122	114	99	124	123	169
	DI casos nuevos	2,11	1,02	1,74	1,53	1,26	1,44	1,47	0,79	0,77	1,03	0,65	0,31	0,47	0,62	0	0,80	1,96	2,10	1,67	1,35	1,14	1,33	1,30	0,80
	DI bacteriemias	0,50	0,11	0,35	0,46	0,41	0,50	0,23	0,10	0,11	0,55	0,49	0,44	0,08	0,23	0	0,09	0,46	0,44	0,40	0,44	0,36	0,46	0,20	0,09
EPC	Nº casos totales	-	-	31	99	113	133	177	198	-	-	3	3	8	7	8	4	-	-	34	102	121	140	185	202
	DI casos nuevos	-	-	0,47	1,38	1,53	1,65	2,12	2,49	-	-	0,24	0,24	0,63	0,54	0,71	0,61	-	-	0,47	1,2	1,4	1,5	1,95	2,35
	DI bacteriemias	-	-	0,02	0,22	0,41	0,55	0,3	0,47	-	-	0,08	0	0	0,16	0,27	0,15	-	-	0,03	0,19	0,35	0,49	0,3	0,44
ABRIM	Nº casos totales	77	78	54	62	37	63	59	54	0	3	1	2	2	3	1	2	77	81	55	64	39	66	60	56
	DI casos nuevos	1,07	1,09	0,82	0,86	0,5	0,78	0,71	0,68	0	0,24	0,08	0,16	0,16	0,23	0,09	0,65	0,95	0,96	0,75	0,76	0,45	0,71	0,63	0,65
	DI bacteriemias	0,19	0,17	0,05	0,08	0,08	0,11	0,16	0,1	0	0	0	0	0	0,08	0	0,09	0,17	0,14	0,04	0,07	0,07	0,11	0,14	0,09
ERV	Nº casos totales	-	-	2	8	12	10	4	0	-	-	1	0	0	1	1	0	-	-	3	8	12	11	5	0
	DI casos nuevos	-	-	0,03	0,11	0,16	0,12	0,05	0	-	-	0,08	0	0	0,08	0,09	0	-	-	0,04	0,09	0,14	0,12	0,05	0
	DI bacteriemias	-	-	0	0,03	0,03	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0,02	0,02	0	0	0
CD	Nº casos totales	123	145	227	281	250	297	345	383	6	23	14	10	19	25	18	25	129	168	241	291	269	322	363	408
	DI CD nosocomial	0,95	1,02	1,75	1,67	1,23	1,56	2,07	2,29	0,22	1,59	0,73	0,47	0,79	1,32	1,25	2,45	0,86	1,11	1,7	1,49	1,17	1,53	1,97	2,3
	DI CD relac. Asist. Sanitaria	0,28	0,21	0,35	0,47	0,6	0,84	0,98	0,93	0,11	0,16	0,24	0,16	0,47	0,31	0,18	0,92	0,26	0,2	0,36	0,42	0,58	0,77	0,89	0,93
	DI CD comunitarios	0,35	0,60	0,84	1,04	0,93	0,87	0,55	0,83	0,11	0,08	0,16	0,16	0,16	0,31	0,18	0,46	0,32	0,52	0,78	0,91	0,82	0,79	0,51	0,8
	DI CD indeterminado	0,03	0,07	0,12	0,08	0,09	0,06	0,14	0,10	0,11	0	0	0	0,08	0	0	0	0,04	0,06	0,11	0,07	0,09	0,05	0,13	0,09
	DI CD desconocido	0,04	0,06	0,12	0,1	0,04	0,02	0,12	0,21	0	0	0	0	0	0	0	0	0,04	0,05	0,11	0,08	0,03	0,02	0,11	0,2

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; EPC: Enterobacterias productores de carbapenemasas; ABRIM: *A. baumannii* resistente a imipenem; CD: *C. difficile*

DI: densidad de incidencia expresada en casos/10.000 estancias

datos de los pacientes y a que los resultados no afectaron al manejo clínico de los pacientes.

## RESULTADOS

El número de casos totales y la DI de MMR y CD se describe en la Tabla 1.

La DI de SARM global de la comunidad autónoma (CCAA) en 2019 fue de 0,8 casos por 10.000 estancias y mantiene la tendencia descendente con respecto a años anteriores, alcanzando la cifra más baja de todo el periodo de vigilancia, desde 2012 que fue de 1,96 casos por 10.000 estancias. Este descenso se produjo a costa de las cifras en los hospitales de tipo I que ha compensando el ascenso de la tasa en los 2 hospitales de tipo II que han comunicado datos. Asimismo, los diagnósticos de bacteriemia por SARM han alcanzado la cifra más baja del periodo vigilado (Figura 1).

Se observó una tendencia creciente de la DI de las infecciones nosocomiales por EPC en los hospitales de nuestra

CCAA, pasando de 0,47 casos por 10.000 estancias en 2014 a 2,35 casos por 10.000 estancias en 2019 (Figura 2).

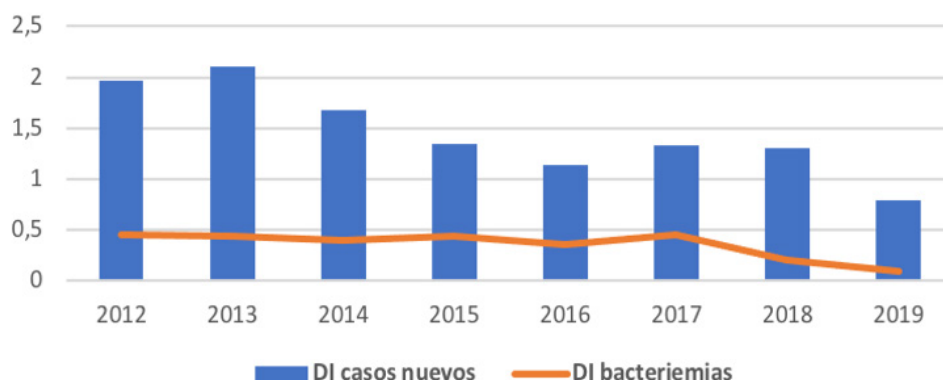
En cuanto a los bacilos gramnegativos, en el caso del ABRIM se ha corregido la ligera tendencia al alza de los últimos años en las bacteriemias observadas. La DI pasó de 0,95 casos por 10.000 estancias en 2012 a 0,65 casos por 10.000 estancias en 2019 (Figura 3).

Respecto al ERV, no se ha producido ningún caso de infección nosocomial en los hospitales de la CCAA que han realizado vigilancia en el 2019 (Figura 4).

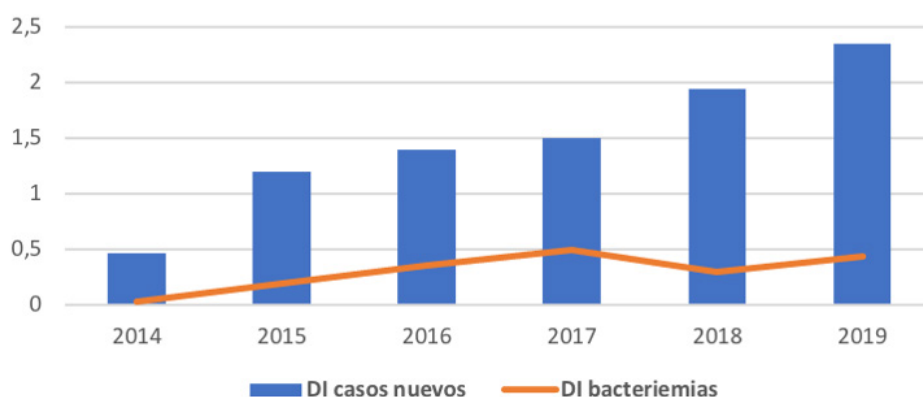
En cuanto a las infecciones por CD, se ha consolidado una tendencia al alza que inició en el año 2012, produciéndose un incremento de un 216% en el número de casos detectados al final del periodo de estudio (Figura 5).

## DISCUSIÓN

En los últimos años se han producido cambios en la



**Figura 1** Densidad de incidencia (DI) de casos nuevos y bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019

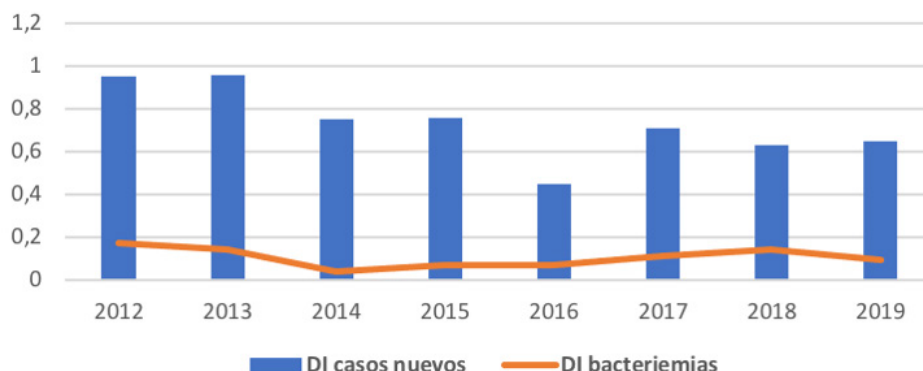


**Figura 2** Densidad de incidencia (DI) de casos nuevos y bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019

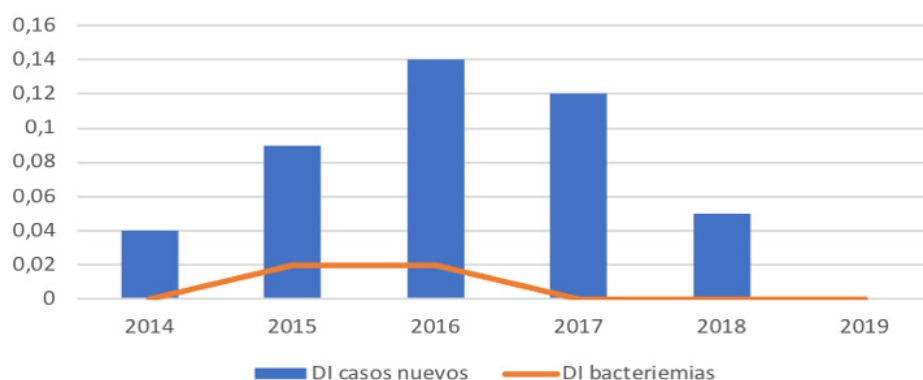
epidemiología de la resistencia a antimicrobianos en nuestra CCAA. Los datos analizados en este periodo muestran un cambio evidente en la tendencia de los MMR estudiados entre hospitales. Dentro de cada grupo las diferencias fueron menos pronunciadas entre los hospitales más grandes, con mayor variación entre los hospitales de tamaño de menos de 500 camas.

Desde el año 2012 las políticas de vigilancia y control de este tipo de microorganismos se han incrementado en el Servicio Canario de la Salud, y eso habría posibilitado que en algunos casos como el SARM, ERV y ABRIM la incidencia haya descendido. En contraste cada vez se están diagnosticando más casos de EPC relacionados con la asistencia sanitaria, en infecciones de pacientes procedentes de centros de larga estancia o residencias que ingresan en los hospitales de agudos con sepsis de origen urinario, y suponen un reservorio importante desde el que se transmite a otros pacientes ingresados. No disponemos información sobre posibles brotes por este MMR durante el año 2019 pero con to-

da probabilidad este incremento esté en relación con este hecho. Este microorganismo, que comenzó a diagnosticarse en los hospitales canarios mucho más tarde que en el resto del territorio nacional (apareciendo los primeros casos en el año 2013), ha irrumpido con fuerza desde entonces, alcanzando en el momento actual cifras superiores incluso a las de SARM y posicionándose como el MMR (de entre los vigilados), de mayor incidencia en nuestros hospitales. Por ello se hace necesario poner el foco de atención en la prevención de las infecciones por EPC, tanto en los hospitales de agudos, como en otros centros, haciendo especial hincapié en la optimización del uso de antibióticos [14]. Resultados similares se observan en otros estudios [15]. A nivel nacional, las resistencias a los carbapenems de las Enterobacterias fue 6,2% en 2018 y 6,3% en 2019. Aragón, Navarra y las 2 Ciudades autónomas de Ceuta y Melilla no notificaron casos de resistencias en 2018 y en 2019 fueron además de las anteriores, Baleares, Canarias, Cantabria y La Rioja [6, 16].



**Figura 3** Densidad de incidencia (DI) de casos nuevos y bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019



**Figura 4** Densidad de incidencia (DI) de casos nuevos y bacteriemias por enterococos resistentes a vancomicina en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019

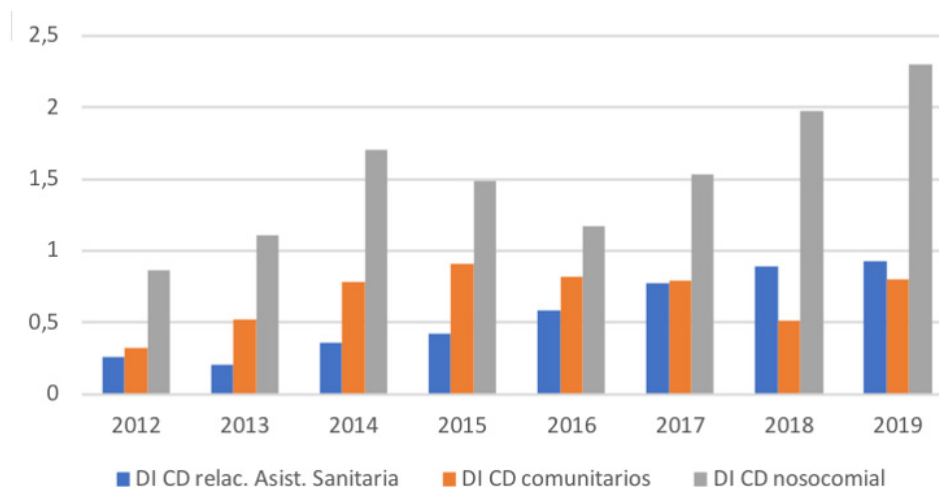
Nuestros resultados sugieren que las infecciones nosocomiales por SARM tienden a estabilizarse a la baja en nuestra CCAA. A nivel nacional, la serie evolutiva del EPINE del 1990 a 2016 [17] mostró unos porcentajes de resistencia de SARM que alcanzaron su máximo (51%) en 2009, a partir de ahí, se observó una discreta tendencia descendente, siendo los años 2018 (31,0%) y 2019 (31,8%) los años con el porcentaje más bajo [6, 16]. En 2018 y 2019, La Rioja, Ceuta y Melilla no notificaron ningún caso de SARM. Resultados similares se observan en otros estudios [9, 18].

En relación con *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, se notificaron en España un 72,3% de resistencias en 2018 y 77,1% en 2019 respectivamente. *A. baumannii* fue un microorganismo que se aisló con poca frecuencia en casi todas las CCAA tanto en 2018 como 2019, pero los pocos aislamientos presentaron resistencia a carbapenémicos en alto porcentaje [6, 16]. Nuestros resultados aportaron resultados similares al estudio prospectivo de Rodríguez et al. [19] en el

que la DI de bacteriemias por *A. baumannii* detectadas fue de 2,02 casos/10.000 pacientes-día y descendió a 0,40 casos/10.000 pacientes-día con la aplicación del programa de control.

Respecto a ERV no encontramos ningún caso de infección nosocomial en Canarias. Esto coincide con la baja tasa de ERV en España. Según datos de vigilancia de la resistencia en Europa recogidos en el informe EARS-Net de 2009, en España la resistencia de *E. faecium* a vancomicina fue del 2,6% [20]. Aunque en nuestro país se han descrito ocasionalmente brotes epidémicos de ERV en prácticamente todas las áreas geográficas, en general, los porcentajes de resistencia han permanecido inferiores al 5% [21], siendo estos del 4,1% en 2018 y 3,1% en 2019. Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Extremadura, Galicia, País Vasco, La Rioja, Ceuta y Melilla no notificaron ningún caso de resistencia ambos años, además de Navarra en 2018 y Cataluña en 2019 [6, 16].





**Figura 5** Densidad de incidencia (DI) de casos de infección por *C. difficile* (CD) en la Comunidad Autónoma de Canarias durante el periodo 2012-2019

La progresión de los diagnósticos de infección por CD en el periodo vigilado ha seguido una tendencia ascendente, triplicándose el número de casos totales detectados al final del periodo de estudio con respecto a 2012. En un principio se relacionó con la mejora en las técnicas de diagnóstico microbiológico incorporadas a los diferentes laboratorios; sin embargo, a pesar de llevar ya algunos años de homogeneidad en las técnicas diagnósticas, esta tendencia se ha mantenido, por lo que es conveniente implementar más medidas para la prevención de esta infección en nuestros centros. Estos hallazgos son consistentes con los de Sopena et al. [22] donde la incidencia de infección por CD aumentó de 2,20 casos / 10.000 pacientes-día en 2011 a 3,41 en 2016 ( $P < 0,001$ ) y otros estudios publicados previamente [23, 24].

A nivel internacional, el proyecto SENIC (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control, EE.UU, 1974-1983) puso en evidencia que con medidas de vigilancia y control era posible reducir las infecciones nosocomiales más de un 30% y que los hospitales adheridos a programas de vigilancia presentaban unas tasas más bajas de infección hospitalaria [10].

El *National Healthcare Safety Network* observó, por factores que no están bien esclarecidos, una tendencia a la disminución de la resistencia a metilicina en *S. aureus*, además de un incremento progresivo de la resistencia antibiótica múltiple en bacilos Gram negativos, especialmente en enterobacterias, en este caso relacionada con la presión selectiva que ocasiona el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro [17].

En comparación con la prevalencia europea publicada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades en 2011-2012 [25], la prevalencia de pacientes con IRAS en España en 2018 (7,15%) [16] y 2019 (7,03%) [6], es más alta a la estimada europea de 5,7%. Aunque debe tenerse en cuenta que hay ciertas diferencias con la encuesta europea, ya que no incluye las unidades o plantas de cuidados de

larga estancia de los hospitales. Actualmente en su protocolo actualizado sí lo recoge y se han incluido en el informe europeo 2016-2017 [26].

Dado el gran uso de los antibióticos en nuestro país [14], consideramos necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos tanto en el hospital como fuera de él. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de MMR y CD en los centros sanitarios.

En conclusión, el problema más importante detectado en la actualidad en nuestra CCAA son las EPC. Nuestros resultados orientaron la elaboración e implementación de estrategias específicas para la prevención y control de MMR para continuar mejorando los indicadores de IRAS y así prestar un servicio de mejor calidad a los pacientes.

La implantación del SVINCAN en los hospitales participantes ayudó a establecer las tasas de referencia de MMR y comprender su evolución a lo largo del tiempo. También permitió que cada hospital se compare con otras instituciones de características similares y monitoree el efecto de las medidas de control establecidas para el establecimiento de medidas preventivas.

Detectar los MMR y los cambios que con el tiempo se producen en el mapa epidemiológico del ecosistema bacteriano en los hospitales de la CCAA es una información imprescindible para evitar un inadecuado tratamiento antibiótico empírico y mejorar el control de las IRAS.

## AGRADECIMIENTOS.

A los laboratorios de microbiología de los hospitales de Canarias.

- Guadalupe Alemán Vega. Hospital General de Fuerteventura. Servicio de Medicina Preventiva.
  - Pablo Jadraque Jiménez. Hospital General de La Palma. Servicio de Medicina Preventiva
  - María Lecuona Fernández. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias de Tenerife. Servicio de Microbiología y Control de la Infección.
  - Elena Dorta Hung, Josefina Panetta Monea. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de Medicina Preventiva.
  - Teresa Montserrat Blasco. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Medicina Preventiva.
  - Domingo Panizo Rivas. Hospital Doctor José Molina Orosa de Lanzarote. Servicio de Medicina Preventiva.
  - Pino Suárez Bordón. Hospital General de Fuerteventura. Servicio de Microbiología.
  - Álvaro Torres Lana. Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife. Servicio de Medicina Preventiva.
  - Nuria Bañón Morón. Servicio de Atención Especializada. Dirección General de Programas Asistenciales.
  - Elizabeth Hernández González. Directora General de Programas Asistenciales.
5. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 19: 791-7. DOI: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007
  6. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Informe EPINE 2019. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20España%2027112019.pdf/reports-esp>
  7. Leffer DA, Lamont T. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2015; 372:1539-1548. DOI: 10.1056/NEJMra1403772
  8. O'Boyle C, Jackson M, Henly S.J. Staffing requirements for infection control programs in US long-term care facilities: Delphi Project. *Am J Infect Control*. 2002; 30:321-333. DOI: 10.1067/mic.2002.127930
  9. Freixas N, Sopena N, Limón E, Bella F, Matas L, Almirante B, et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in acute care hospitals. Results of the VINCat Program (2008-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 3):39-42. DOI:10.1016/S0213-005X(12)70095-2
  10. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113990
  11. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 101-14. DOI: 10.1086/657912
  12. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S, National Healthcare Safety Network Team, Participating NHSN Facilities. 2013. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1-14. DOI:10.1086/668770.
  13. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-332. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
  14. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019. Disponible en: [https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran\\_2019-2021\\_0.pdf?file=1&type=node&tid](https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&tid)
  15. Grundmann H, Livermore D M, Giske C G, Cantón R, Rossolini G M, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y, the CNSE Working Group Collective. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 2010;15(46):pii=19711. DOI:10.2807/ese.15.46.19711-en
  16. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Informe EPINE 2018. Sociedad Española de Medicina Preventiva,

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:25-31. DOI:10.1016/S0213-005X(10)70027-6.
2. Woodford N, Turton J. F, Livermore D. M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev*. 2011;35, 736-755. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x
3. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.03.016
4. Flores Cabeza, E.; Sánchez Sánchez, M.; Añón Elizalde, J.M.; Gutiérrez Melón, C. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (nosocomiales). *Medicine* 2018, 12, 3076-3084. DOI: 10.1016/j.med.2018.03.013

- Salud Pública e Higiene. Disponible en: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20España.pdf>
17. Vaqué J, Otal JJ y grupo de trabajo EPINE. *Evolución 1990-2016 y Resumen de 2016*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
  18. Grau S, Fondevilla E, Freixas E, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia. Spain J Antimicrob Chemother. 2015;70:1193-7. DOI: 10.1093/jac/dku487
  19. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 242- 246. DOI:10.1016/S0213-005X(03)72930-9
  20. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Surveillance reports (consultado 24-11-2020). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu>
  21. Cercenado E. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29: 59-65. DOI: 10.1016/S0213-005X(11)70045-3
  22. 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.
  23. Cores O, García E, Valero LF, García JE, García MI. Cambios en la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* durante 2005-2014 en Salamanca, España. Rev Esp Quimioter. 2016;29(4): 206-213.
  24. Urbina L, García S, Córdoba AI, Roiz MP, Arnaiz AM, Valero MC. Diarrea por *Clostridium difficile*: un problema en aumento. Med Clin (Barc). 2016; 147(12): 543-546. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.09.026.
  25. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-0>
  26. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-4#no-link>

Encarnación Moral  
Escudero<sup>1</sup>  
Alicia Hernández Torres<sup>1</sup>  
Aychel Elena Roura Piloto<sup>1</sup>  
Helena Albendín Iglesias<sup>1</sup>  
Ana Peláez Ballesta<sup>2</sup>  
Elisa García Vázquez  
y Grupo de estudio Covid\*

## Neumonía neumocócica en pacientes con infección por SARS-CoV-2: serie de 17 casos en la Región de Murcia

<sup>1</sup>Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

<sup>2</sup>Medicina Interna. Hospital Rafael Méndez. Murcia

### Article history

Received: 9 December 2020; Revision Requested: 27 January 2021; Revision Received: 19 April 2021; Accepted: 7 May 2021;  
Published: 16 July 2021

## RESUMEN

**Introducción.** Actualmente la prevalencia de coinfección por neumococo en pacientes con SARS-CoV-2 es desconocida. En este trabajo presentamos sus características clínicas, evolución y tratamiento.

**Material y métodos.** Recogida de datos retrospectivos desde agosto a octubre de 2020 en dos hospitales de la región de Murcia.

**Resultados.** Dieciocho pacientes presentaron COVID-19 diagnosticada por PCR e infección por neumococo confirmada con antigenuria, lo que supuso una prevalencia del 2%. El 88% presentaban alteraciones radiológicas a su ingreso (dos pacientes presentaron una radiografía dentro de la normalidad) y un 29% procalcitonina elevada. La mortalidad de nuestra serie fue del 12%.

**Conclusiones.** Podría ser razonable considerar el inicio de terapia antimicrobiana en aquellos casos en los que se tenga una moderada o alta sospecha de coinfección bacteriana, siendo fundamental la retirada del tratamiento antibiótico de forma precoz si ésta no se confirma.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, neumonía, SARS-CoV2

## Pneumonia in patients with SARS-CoV-2 infection: series of 17 cases in the region of Murcia

### ABSTRACT

**Introduction.** Currently the prevalence of pneumococcal coinfection in patients with COVID-19 is unknown. In this work we present its clinical characteristics, evolution and treatment.

**Material and methods.** Retrospective data collection

from August to October 2020 in two hospitals in the Murcia region.

**Results.** Eighteen patients had COVID-19 diagnosed by PCR and pneumococcal infection confirmed by antigenuria, which represented a prevalence of 2%. A total of 88% had radiological alterations upon admission (two patients had an X-ray within normality) and 29% had elevated procalcitonin. Mortality in our series was 12%.

**Conclusions.** It could be reasonable to consider the start of antimicrobial therapy in those cases in which there is a moderate or high suspicion of bacterial coinfection, being essential the early suspension of antibiotic treatment if it is not confirmed.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, SARS-CoV-2

## INTRODUCCIÓN

La incidencia general de neumonía comunitaria en adultos oscila entre 16 y 23 casos por 1000 personas y año, y las cifras son mayores conforme avanza la edad de los pacientes.

Si bien la etiología de este cuadro varía según la región geográfica, *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana en todo el mundo [1,2]. También los virus causan frecuentemente cuadros neumónicos, con una incidencia variable según las publicaciones.

En el año 2005, las neumonías asociadas a la gripe supusieron la 8ª causa de muerte en los Estados Unidos [2]. Además, la infección por el virus de la gripe predispone claramente a la aparición de neumonía neumocócica secundaria, constituyendo ésta realmente la mayor complicación de la gripe. Acontece más frecuentemente en determinadas situaciones clasificadas como de alto riesgo (menores de 5 años o mayores de 65, embarazadas o mujeres en el puerperio, residentes en centros de mayores u hospitales de cuidados medios, enfermedades cardiorrespiratorias, diabetes mellitus, nefropatías, hepatopatías, obesidad extrema...).

Correspondencia:  
Encarnación Moral Escudero  
Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia  
E-mail: emoralescudero@hotmail.com



Sin embargo, las infecciones secundarias no parecen ser complicaciones comunes de la COVID-19 [3,4]. En una revisión de 9 estudios, de origen chino la mayoría, se comunicaron ratios de coinfecciones bacterianas o fúngicas de un 8% (62 de 806 casos), no distinguiendo los autores entre coinfección a su ingreso o secundaria durante la hospitalización, mientras que la incidencia de sobreinfección neumocócica en la serie de casos aportada por 2 hospitales londinenses (836 pacientes, a los que se le realizó antigenuria a un 30%), fue de 0 [5].

## MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación presentamos una serie de casos recogidos de manera prospectiva (17/849) de coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*, detectados desde el 1 de agosto de 2020 hasta el 30 de octubre de 2020, en dos hospitales (de tercer y segundo nivel respectivamente) de la Región de Murcia (Hospital Virgen de la Arrixaca y Hospital Rafael Méndez), que atienden de forma conjunta a una población aproximada de 320.000 habitantes.

## RESULTADOS

La incidencia de coinfección SARS-CoV-2 / *S. pneumoniae* en nuestra serie fue del 1,9%. La edad media de los pacientes que presentaron ambas infecciones fue de 75,2 (rango entre 44 -100 años), 8 de ellas mujeres (50%). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (65%), enfermedades respiratorias previas (EPOC, asma o SAHS) (31%), diabetes mellitus tipo 2 (25%). El síntoma de consulta más prevalente fue la fiebre (75%) seguido de la disnea (70%) y tos (53%), presentando diarrea sólo 2 pacientes y anosmia uno de ellos (tabla 1). Todos los casos que presentamos fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 mediante la detección de ARN viral por PCR, mientras que el diagnóstico de coinfección por neumococo se realizó en todos ellos mediante la detección de antígeno por inmunocromatografía en orina. La media de días entre el inicio de la clínica y el diagnóstico de SARS-CoV-2 fue de 4 días (en uno de los pacientes no se dispone de esta información), y para el de coinfección por neumococo de 5 días.

Desde el punto de vista analítico, la cifra media de PCR al ingreso fue de 9,5 mg/dl (rango entre 0,64 - 34,93); presentando sólo 4 ellos niveles de procalcitonina superiores al límite de la normalidad, con un rango entre 1,84 ng/ml - 18,44 ng/ml. Cinco pacientes (29,4%) presentaron una cifra de leucocitos > a 10.000 u/mcl. La media de ferritina fue de 544,3 ng/ml (9-1500) y de IL-6 934,7 pg/ml (1,9-5476,4). Sólo 5 pacientes presentaron unas cifras dentro del rango de la normalidad en cuanto a los niveles de Dímero D, teniendo el resto (10) una media de 2191 ng/ml (253-13.688).

A destacar, que en nuestra serie, dos de los pacientes no presentaron claramente infiltrados pulmonares en su radiografía de ingreso, siendo el patrón radiológico más común de presentación la presencia de infiltrados intersticiales periféricos (53%) seguido de infiltrado lobar-alveolar (29,4%, 5) y uno de ellos patrón mixto (tabla 2).

En cuanto a la evolución, 3 de ellos (18%) precisaron ingreso en UCI, fallecieron el 12% (2 pacientes) y permanecían ingresados 2 de ellos en el momento que realizamos la revisión.

De acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes llevaron tratamiento con remdesivir el 6% de los pacientes, dexametasona el 70,6%, bolos con metilprednisolona el 6% y como antibioterapia empírica recibieron ceftriaxona el 76%, amoxicilina-clavulánico el 12%, levofloxacino el 12%, azitromicina 70%. El 82% de los pacientes precisaron soporte con oxigenoterapia (11% intubación orotraqueal, 6% oxigenoterapia de alto flujo).

## DISCUSIÓN

Los datos de coinfección en pacientes hospitalizados presentes en nuestra serie alcanzan el 2%, valores inferiores a los publicados en la pandemia del virus influenza H1N1 del 2009 en la que se documentaron unos datos de coinfección bacteriana entre el 4 y el 24% [6].

Los factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía por neumococo son tabaquismo, alcoholismo crónico, neumoopatía previa (EPOC/Asma), inmunosupresión, asplenia, cardiopatía o insuficiencia renal crónica y presentar de forma concomitante una infección viral como pueda ser la gripe. En nuestra serie el factor de riesgo más frecuente fue la presencia de neumoopatía previa lo que coincide con lo publicado en la literatura [7].

Existen diversos estudios realizados en modelos animales que intentan explicar como una infección vírica (influenza) facilita el desarrollo de una infección bacteriana (neumonía neumocócica) bien mediante la acción favorecedora de la neuraminidasa viral en la adherencia, invasión y crecimiento de las colonias neumocócicas [8], o por alteración de la inmunidad innata en el control de la carga portadora y eliminación de *S. pneumoniae* [9]. A día de hoy, no existen publicaciones que determinen cuáles podrían ser a nivel molecular ni clínico las alteraciones que facilitarían el desarrollo de una coinfección neumocócica-SARS-CoV-2.

Por otra parte, desde el punto de vista clínico la neumonía neumocócica y la infección por SARS-CoV-2, tienen características clínicas comunes como son la fiebre, tos y disnea, al igual que analíticas (aumento de reactantes de fase aguda como PCR o ferritina); por tanto, resulta complicado identificar de inicio cuáles van a ser aquellos pacientes que presenten una coinfección, no incluyéndose este parámetro a estudio en los modelos predictivos de diagnóstico de COVID-19 disponibles hasta el momento [10]. Además al igual que ocurre en otra serie publicada de 5 casos de coinfección vírica/bacteriana [11] sólo el 25% de nuestros pacientes presentaban unos niveles de procalcitonina elevados, lo que nos sugiere que no nos podríamos amparar tan sólo en un dato analítico como única herramienta diagnóstica para decidir iniciar o no tratamiento antibiótico empírico. Esta afirmación, se recoge igualmente en la guía de diagnóstico y tratamiento de la IDSA publicada en 2019, en la que se hace hincapié en que la sensibilidad de la

**Tabla 1** Características clínicas y evolución de pacientes con coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*.

Paciente	Edad	Sexo	Comorbilidades	Manifestaciones clínicas	Días inicio de síntomas-PCR	Días inicio de síntomas-duración de infección neumocócica	Tratamiento recibido	Ingreso en UCI	Evolución
1	77	M	Artrosis, Osteoporosis	Fiebre, Disnea, Tos, Diarrea, Astenia	5	6	Ceftriaxona, Dexametasona	No	Curación
2	78	H	Asma, HTA	Cefalea, Tos, Disnea	3	3	Ceftriaxona, Dexametasona, Azitromicina	No	Curación
3	76	H	EPOC/SAHS, DM-2, HTA, DLP, Tumor vesical, ERC, Cardiopatía isquémica	Fiebre, Tos, Disnea	1	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona, Remdesivir	No	Curación
4	100	M	HTA, DLP, Estenosis aórtica severa	Fiebre, Broncoespasmo	2	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
5	67	H	Institucionalizado, DM-2, Fumador, Bronquiectasias, Epilepsia, Esquizofrenia	Tos, Disnea, Fiebre	ND	ND	Levofloxacin, Aztreonam, Linezolid, Dexametasona	No	Alta a CM
6	79	M	HTA, DLP	Disnea, Tos, Astenia	7	7	Levofloxacin,	Sí (Bloqueo AV2:1)	Curación
7	84	H	DM-2, EPOC, Deterioro cognitivo severo	Disnea, Fiebre	2	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Exitus
8	93	H	HTA, DLP, ERC estadio III, Cardiopatía isquémica	Disnea, Tos	2	2	Amoxicilina-clavulánico, Dexametasona	No	Ingresado
9	90	M	HTA, DM2, DLP, E. Alzheimer severa	Fiebre, Disnea	2	4	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Exitus
10	44	M	Obesidad	Fiebre, Disnea, Tos	1	10	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Curación
11	72	M	HTA, DLP	Fiebre, Odinofagia, Diarrea	4	4	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Curación
12	74	M	HTA, DLP	Fiebre, Artromialgias, Anosmia	12	14	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
13	64	M	HTA, Obesidad	Disnea, Tos, Astenia	7	7	Ceftriaxona, Azitromicina, Pulsos Metilprednisolona	No	Curación
14	61	H	HTA, DLP, Asma	Fiebre, Disnea	6	6	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	Si	Curación
15	84	M	HTA., Estenosis Aórtica, SS	Fiebre, Astenia	7	7	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
16	66	H	Anemia	Fiebre, Disnea, Astenia	4	4	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	Si	UCI
17	71	H	ERC	Fiebre, Tos	3	4	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación

HTA: Hipertensión Arterial, DLP: Dislipemia, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, SS: Síndrome de Sjögren, ERC: Enfermedad Renal Crónica.

**Tabla 2** Características analíticas y radiológicas de pacientes con coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*.

Paciente	PCR (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Leucocitos (u/mcl)	Ferritina (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	Dímero D (ng/ml)	Radiografía de Tórax
1	1,49	0,04	7870	ND	31,6	173	Sin infiltrados
2	15,96	0,17	26.820	1444	63	190	Infiltrado lobar
3	0,64	0,06	5.980	165	6,4	150	Infiltrado lobar alveolar tenue Infiltrados parcheados periféricos
4	2,15	0,08	7.200	159	6,1	253	Infiltrados parcheados periférico
5	12,59	0,14	6.220	283	130,9	346	Sin infiltrados
6	7,19	0,07	6.940	229	116,7	221	Infiltrados periféricos LSI, LID
7	19,16	1,84	6.750	183	6.042	473	Infiltrado lobar bilateral
8	8,59	3,48	5.150	278	2.666	208	Infiltrado alveolar bilateral
9	5,90	0,22	13.000	456	ND	558	Infiltrado lobar
10	1,30	0,03	3.700	9	11	757	Infiltrados tenues periféricos.
11	0,30	0,05	6.600	215	1,9	328	Infiltrados tenues periféricos.
12	7,24	0,09	6.300	290	24,6	1.033	Infiltrados parcheados periféricos
13	6,68	0,02	9.400	816	25,8	553	Infiltrados parcheados diseminados
14	12,97	0,06	12.900	915	62,7	1.796	Infiltrados parcheados diseminados
15	34,93	8,20	12.500	1500	168,2	2.130	Infiltrados parcheados diseminados
16	17,82	18,44	26.900	954	5.476,4	13.688	Infiltrados parcheados diseminados
17	7,12	0,27	6.720	814	122	197	Infiltrado lobar

PRC: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL-6: Interleucina -6, LSI : Lóbulo superior izquierdo, LID Lóbulo inferior derecho.

procalcitonina para detectar infecciones bacterianas varía del 38% al 98%, por lo que no se puede usar en exclusividad para distinguir entre etiología viral y bacteriana [12].

La radiografía de tórax nos podría aportar información útil para intentar diferenciar la etiología de la neumonía; los infiltrados intersticiales con distribución parcheada son generalmente más frecuentes en la neumonía viral, mientras que los infiltrados alveolares con patrón de consolidación lobar son más frecuentes en neumonías de origen bacteriano. Sin embargo, ambos patrones se han descrito en la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [13] y en nuestro caso todos ellos en menor o mayor proporción están presentes.

Tanto el tratamiento específico para neumonía por SARS-CoV-2 como para las de bacteriano se ajustan a lo emitido por los protocolos actuales, incidiendo en la importancia de la retirada del tratamiento antibiótico en caso que no se evidencie aislamiento bacteriano en estudios posteriores, para no colaborar a un aumento en las resistencias antimicrobianas.

Actualmente carecemos de evidencia clínica para establecer una estrategia válida que nos permita discernir en qué casos hay más probabilidad de que el paciente presente además

de una infección por SARS-CoV-2 una sobreinfección por neumococo, por lo que podría ser razonable considerar el inicio de tratamiento antimicrobiano en aquellos casos en los que se tenga una moderada o alta sospecha de coinfección bacteriana en base a la clínica, hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios, mientras que se esperan el resultado de pruebas microbiológicas (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo) que lo respalden. En este sentido, sería fundamental la retirada precoz del antibiótico si no se confirmara tal infección. Asimismo, hemos de considerar la posibilidad de falsos positivos de la antigenuria dada la baja probabilidad pre-test y habría que plantear y valorar la realización de estudios de coste-efectividad y mortalidad.

#### \*GRUPO DE ESTUDIO COVID:

Antonia María Castillo Navarro, Carlos Enrique Galera Peñaranda, Sonia Marín Real, María Isabel Pacheco Tenza, Enrique Mira Bleda, Elena Sánchez García, Antonio Mateo López, Ana Fernández Rufete, María Bermejo Martínez, Marta Vicente Gilabert, Francisco Javier Polo Romero, Nicolás Darío Ortega López, Silvia Ruiz García, Miguel Martín Romero, Javier Pagán

Escribano, Javier Simón Lozano, Elena Solana Martínez, Mario Aparicio Vicente, Jesús Navarro Fuentes, Vladimir Salazar Rosa, Sonia Otálora Valderrama, María Encarnación Hernández Contreras, María del Mar García Méndez, David Clavero Martínez, Mar Haenelt Martínez, Carmen Benítez Castillo, Álvaro Martínez Sánchez, Bartolomé García Pérez, Antonio Moreno Docón, Pedro Paredes Reyes.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62:817. Doi: 10.1093 / cid / civ1214
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122:130. Doi:10.3810/pgm.2010.03.2130.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2459-2468. Doi: 10.1093 / cid / ciaa530
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58. DOI: 10.1128/JCM.00875-20
- Hughes S, Troise O, Donaldson H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *CMI* 26 (2020) 1395e1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
- Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci (USA)*.2004;101(5):1356-61. DOI: 10.1073/pnas.0308352100
- Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impacto de la vacunación antineumocócica en las tasas de neumonía de los pacientes con EPOC y asma. *J Gen Intern Med* 2007; 22:62.doi:10.1007/s11606-007-0118-3.
- Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host microbe* 2014;16:55. DOI: 10.1016/j.chom.2014.06.005
- Jochems S.P, Marcon F, Carniel B.F. et al. Inflammation induced by influenza virus impairs human innate immune control of pneumococcus. *Nat Immunol*.2018; 19(12): 1299-1308. DOI: 10.1038/s41590-018-0231-y
- Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical Research ed.)* 2020;369: m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328
- Cucchiari D, Pericas JM, Riera J. et al. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc)*. 2020;155 (11):502-505. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, 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): 45-67. DOI: 10.1164 / rccm.201908-1581st
- Chen H., Ai L, Hong L. et al. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020; 7(2): 43-50. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.04.003

Mercedes Treviño<sup>1</sup>  
María Rodríguez-Velasco<sup>1</sup>  
Tamara Manso<sup>2</sup>  
María Cea<sup>1</sup>

## *Mycoplasma genitalium* en Atención Primaria: Prevalencia y resistencia a azitromicina en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Público da Mariña, Burela, Lugo.

### Article history

Received: 23 March 2021; Revision Requested: 29 April 2021; Revision Received: 27 May 2021; Accepted: 4 June 2021; Published: 21 July 2021

### RESUMEN

**Objetivos.** *Mycoplasma genitalium* causa infecciones de transmisión sexual persistentes/recurrentes. El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia y resistencia a azitromicina de *M. genitalium* en pacientes de Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Material y métodos.** Se estudiaron pacientes atendidos en Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela en 2019. El cribado de patógenos de transmisión sexual y la detección de mutaciones en el gen ARNr 23S se hicieron por PCR en tiempo real.

**Resultados.** Se estudiaron 502 mujeres y 532 hombres. La prevalencia de *M. genitalium* fue 2,4% en hombres y 2,9% en mujeres. La tasa de resistencias a azitromicina fue del 20%, todas detectadas en hombres. Las mutaciones encontradas fueron A2059G, A2058G y A2058T.

**Conclusiones.** Aunque el porcentaje de infecciones por *M. genitalium* es bajo, la elevada tasa de resistencia frente a azitromicina hace necesario actualizar los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, tanto para mejorar su resolución como para evitar la aparición de resistencias en otros patógenos del tracto urogenital.

**Palabras clave:** *Mycoplasma genitalium*, azitromicina, resistencia, mutación, ITS, atención primaria

### *Mycoplasma genitalium* in Primary Care: Prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area

### ABSTRACT

**Objectives.** *Mycoplasma genitalium* is associated with persistent/recurrent sexually transmitted infections. The aim of this work was to estimate the prevalence and azithromycin resistance of *M. genitalium* in general population that was attended at Primary Care of Santiago de Compostela Health Care Area.

**Material and methods.** The study was carried out in 2019 in general population of Santiago de Compostela Health Care Area. Real-time multiplex PCR was used for screening of sexually transmitted infections associated pathogens and detection of mutations in the 23S rRNA gene.

**Results.** A total of 502 women and 532 men were studied. The prevalence of *M. genitalium* was 2,4% in men and 2,9% in women. Overall azithromycin resistance was 20% all of them detected in men. The mutations found were A2059G, A2058G and A2058T.

**Conclusions.** Although the proportion of *M. genitalium* infection is low, the high percentage of azithromycin resistance detected supports the relevance of these data in order to the right management of the patients with sexually transmitted diseases and, so as, to avoid the emergence of resistance in other pathogens of the urogenital tract.

**Keywords:** *Mycoplasma genitalium*, azithromycin-resistance, mutation, STI, Primary Care

### INTRODUCCIÓN

*Mycoplasma genitalium* es un patógeno asociado a infecciones de transmisión sexual de carácter persistente/recurrente. Las guías más recientes recomiendan azitromicina vía oral

Correspondencia:  
María Rodríguez Velasco  
Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela,  
Rúa da Choupana, s/n, 15706, Santiago de Compostela,  
E-mail: rodvelascomaria@gmail.com



(500 mg el primer día seguido de 250 mg/día durante 4 días) como primera línea de tratamiento frente a *M. genitalium* y moxifloxacino vía oral (400 mg 7-14 días) como alternativa en casos de recidiva o infección complicada [1]. Hasta la fecha, el cribado de *M. genitalium* no está claramente recomendado por las guías de manejo de las infecciones de transmisión sexual (ITS), ni está implementado en la mayoría de los laboratorios de microbiología. Como consecuencia, muchas de las infecciones por *M. genitalium* están siendo tratadas con dosis de azitromicina apropiadas para *Chlamydia trachomatis* y/o *Neisseria gonorrhoeae* pero insuficientes frente a *M. genitalium* [2].

Se han publicado estudios sobre prevalencia y tasas de resistencia en varias zonas de España [3,4,5], Europa [6] y de otras partes de mundo [7,8]. La diversidad de los datos, justificable en gran medida por la variabilidad geográfica y de las características poblacionales y clínicas de los pacientes, subraya el interés de los estudios sobre prevalencia y resistencia de poblaciones dada su utilidad para diseñar protocolos de cribado, diagnóstico y tratamiento de las ITS.

El objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de *M. genitalium* en pacientes de Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela a los que se solicitó despistaje de infecciones de transmisión sexual. En los casos positivos se estudió la presencia de las mutaciones asociadas a la resistencia a azitromicina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante el año 2019 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (450.000 habitantes) en todos aquellos pacientes procedentes de Atención Primaria a los que se les solicitaba cribado de ITS. Las muestras utilizadas fueron cepillado endocervical, orina (primer chorro, sin haber orinado al menos en las dos horas previas) y semen.

Los microorganismos incluidos en el cribado fueron: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium*. La detección se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa múltiple en tiempo real (PCR-TR) (Allplex STI Essential Assay, Seegene, República de Corea).

En aquellos casos en los que se detectó *M. genitalium*, las mutaciones de resistencia en el gen ARNr 23S se estudiaron mediante otro ensayo de PCR-TR (Allplex MG Azi R, Seegene, República de Corea) que permite detectar seis mutaciones de resistencia: A2058C, A2058G, A2058T, A2059C, A2059G y A2059T.

La información relativa al uso previo de antibióticos se obtuvo a partir de las peticiones a laboratorio en las que el clínico solicitante especifica el empleo o no de tratamiento. El éxito del tratamiento se consideró cuando la PCR-TR postratamiento fue negativa.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (IBM, EEUU).

El Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Galicia informa que no es necesario que este estudio se someta a su aprobación ya que se trata de un estudio retrospectivo y basado en la explotación estadística de los datos del sistema de información del laboratorio sin consulta de historias clínicas de los pacientes.

## RESULTADOS

Durante el año 2019 se estudiaron 1.034 pacientes (502 mujeres y 532 hombres). La mediana de la edad fue de 34 años para las mujeres (rango: 16-84) y de 40 para los hombres (rango: 16-94) (Tabla 1).

Veintiocho pacientes resultaron positivos por PCR-TR para *M. genitalium*: 15 mujeres con mediana de edad de 25 años (rango de 19 a 31) y 13 hombres con mediana de edad de 29 años (rango 23 a 55). La prevalencia calculada para el total de la población analizada fue del 2,7%, no habiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres (2,4% en hombres y 2,9% en mujeres). En la tabla 2 se muestran los datos de los casos positivos para *M. genitalium*. En 6 de ellos se encontraron concomitantemente otras ITS (4 *C. trachomatis*, 1 *N. gonorrhoeae* y 1 *T. pallidum*). El estudio de resistencias se realizó en 25 de los 28 casos positivos detectándose en 5 de ellos (20%) mutaciones de resistencia a azitromicina. Las mutaciones detectadas fueron A2059G, A2058G y A2058T. Existe una diferencia significativa entre hombres y mujeres ya que solo se detectaron resistencias en muestras de hombres. En todos los casos con resistencia a azitromicina se constata el uso previo de azitro-

Tabla 1		Datos demográficos y tipos de muestras de los pacientes a estudio.		
		Global	Hombres	Mujeres
Edad	Mediana (Rango)	37 (16-94)	40 (16-94)	34 (16-84)
Servicios de procedencia	Atención Primaria	1034	532	502
Muestra	Orina	379	308	71
	Semen	338	338	
	Exudado endocervical	542		542

**Tabla 2** Datos de los pacientes positivos para *M. genitalium* y mutaciones detectadas.

Paciente	Edad	Sexo	Procedencia	Mutación	Otras ITS	Tratamiento previo	Tratamiento rescate
1	24	H	Rural	Ninguna	No		
2	36	H	Urbana	A2058G	No	Azitromicina	Doxiciclina
3	26	H	Rural	Ninguna	<i>T. pallidum</i>		
4	55	H	Urbana	A2058T	No	Azitromicina	Moxifloxacino
5	24	H	Rural	ND	<i>C. trachomatis</i>		
6	25	M	Rural	Ninguna	No		
7	46	H	Rural	Ninguna	No		
8	31	M	Rural	Ninguna	No		
9	29	M	Urbana	ND	No		
10	28	M	Rural	Ninguna	No		
11	28	H	Rural	A2059G	No	Azitromicina	NO CONSTA
12	21	M	Rural	ND	<i>C. trachomatis</i>		
13	28	M	Rural	Ninguna	No		
14	23	H	Urbana	A2059G	No	Azitromicina	Moxifloxacino
15	27	M	Rural	Ninguna	No		
16	29	H	Urbana	Ninguna	No		
17	21	M	Rural	Ninguna	<i>N. gonorrhoeae</i>		
18	24	M	Rural	Ninguna	No		
19	25	M	Rural	Ninguna	No		
20	22	M	Rural	Ninguna	No		
21	25	H	Rural	Ninguna	No		
22	30	H	Rural	Ninguna	No		
23	24	M	Urbana	Ninguna	<i>C. trachomatis</i>		
24	29	H	Rural	Ninguna	No		
25	43	H	Rural	Ninguna	No		
26	19	M	Rural	Ninguna	<i>C. trachomatis</i>		
27	26	H	Urbana	A2058T	No	Azitromicina	Moxifloxacino
28	25	M	Rural	Ninguna	No		

Hombre (H), mujer (M), no disponible (ND).

micina en monodosis (1g/24h). Como tratamientos de rescate se usaron doxiciclina 100 mg/7 días o moxifloxacino 400 mg/14 días. Todos ellos se resolvieron favorablemente.

## DISCUSIÓN

Entre el 10 y el 25% de las uretritis no gonocócicas (UNG) en Europa se deben a la infección por *M. genitalium*. Estudios de prevalencia realizados en España muestran una gran heterogeneidad con valores entre el 2 y el 13 % [4,9]. También la distribución por sexos es diferente según los trabajos [4,9]. En nuestro caso hubo un 2,7% de positivos, con valores muy similares entre hombres y mujeres. Es evidente que las características

demográficas y geográficas pueden jugar un papel relevante en estas diferencias pero es muy probable que la heterogeneidad de las poblaciones ensayadas incida muy notablemente ya que, en algunos casos se analizan pacientes tratados en unidades de ITS mientras que en otros, como es el presente estudio, se trabaja con pacientes mayoritariamente procedentes de Atención Primaria que, en algunas ocasiones, acuden para despistaje de ITS, más por miedo a una infección tras relaciones de riesgo que por presentar síntomas claros. Nuestros resultados son similares a los publicados en cribados oportunistas realizados en otros países [8]. En este estudio, la mediana de la edad fue superior en el grupo de los hombres tanto en el global de los pacientes como entre los casos positivos.

El porcentaje de mutaciones asociadas a resistencias a azitromicina encontrado fue del 20%, similar al publicado en algunas zonas de España [9] y notablemente inferior a otras [8]. Las tasas de resistencia detectadas en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela se incluyen en el rango que describen otros estudios realizados en población general [10], como es nuestro caso, pero son inferiores a las de estudios hechos en centros especializados en ITS [11]. No obstante, en algunos estudios se muestran datos excepcionales como es el caso de 0% de resistencias a macrólidos en muestras recogidas en clínicas de ITS y pacientes VIH positivos [7], perfectamente justificables por la reciente incorporación de azitromicina en las guías de tratamiento para ITS del Sistema de Salud de Sudáfrica, o el caso presentado por Trevis et al. en una población de mochileros en las que con una baja prevalencia de *M. genitalium* tiene, sin embargo, un 40% de mutaciones asociadas a resistencia en macrólidos; si bien el número de casos es muy pequeño (a efectos de significación estadística) [8].

Las mutaciones A2058G y A2059G suelen ser las más frecuentemente encontradas en distintas zonas del mundo [12]. En este estudio, las mutaciones más frecuentes fueron A2059G y A2058T, teniendo esta última una alta prevalencia en otras localizaciones [10]. No obstante, el número de mutaciones detectadas fue demasiado pequeño para generalizar las conclusiones.

En el presente trabajo, se constató la relación entre el consumo de azitromicina en monodosis (monodosis 1g/día) y la aparición de mutaciones de resistencia. Es razonable esperar que el uso generalizado de azitromicina en el manejo de otras ITS, como ha sido recomendado en muchos protocolos de tratamiento, vaya a desembocar en un incremento progresivo de las resistencias a macrólidos en *M. genitalium*, como ya se ha demostrado en algunos estudios [8]. Esta es la razón por la que consideramos que sería interesante recomendar el cribado de *M. genitalium* en los pacientes con clínica y/o factores de riesgo para ITS, así como la detección de las mutaciones asociadas a la resistencia a azitromicina antes de iniciar el tratamiento.

Este estudio tiene algunas limitaciones a tener en cuenta como es la falta de información respecto a los hábitos sexuales de los pacientes. Sin embargo, consideramos que los resultados son de gran interés para el manejo de los pacientes tratados por sospecha de ITS ya que el conocimiento de la prevalencia de la infección por *M. genitalium* y la tasa de resistencias a azitromicina es de gran utilidad a la hora de elegir un antibiótico eficaz para tratar estas infecciones.

## FINANCIACIÓN

Las autoras declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen J, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30(10): 1650-1656. doi: 10.1111/jdv.13849
2. Jensen J, Bradshaw C, Tabrizi S, Fairley C, Hamasuna R, Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance, Clin Infect Dis 2008, 47(12): 1546-1553. doi: 10.1086/593188
3. Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Esperalba J, Fernandez-Naval C, Vall-Mayans M, Arando M et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance among asymptomatic people visiting a point of care service for rapid STI screening: a cross-sectional study. Sex Transm Infect 2020, 96(4): 300-305. doi:10.1136/sextrans-2019-054124
4. Adelantado M, Beristain X. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and antibiotic resistance in Navarra (North Spain). Sex Transm Infect 2019, 95(7): 549. doi: 10.1136/sextrans-2019-054083
5. Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alós JI. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018, 36(3):169-171. doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.006
6. Martens L, Kuster S, de Vos W, Kersten M, Berkhout H, Hagen F. Macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* in Southeastern region of the Netherlands, 2014-2017. Emerg Infect Dis 2019, 25(7): 1297-1303. doi: 10.3201/eid2507.181556
7. Mahlangu MP, Müller EE, Venter JME, Maseko DV, Kularatne RS. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* and association with human immunodeficiency virus infection in symptomatic patients, Johannesburg, South Africa, 2007-2014. Sex Transm Dis. 2019, 46(6):395-399. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000984
8. Trevis T, Gossé M, Santarossa N, Tabrizi S, Russell D, McBride WJ. *Mycoplasma genitalium* in the Far North Queensland backpacker population: An observational study of prevalence and azithromycin resistance. PLoS One 2018, 13(8): e0202428. doi: 10.1371/journal.pone.0202428
9. Fernández-Huerta M, Serra-Pladevall J, Barberá MJ, Espasa M. *Mycoplasma genitalium* y resistencia antibiótica en España; la necesidad de una respuesta eficaz a un problema emergente. Enferm Infecc Microbiol Clin 2019, 37(2): 144-145. doi: 10.1016/j.eimc.2018.04.008
10. Braam JF, Slotboom B, Van Marm S, Severs TT, Van Maarseveen NM, Van Zwet T et al. High prevalence of the A2058T macrolide resistance-associated mutation in *Mycoplasma genitalium* strains from the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2017, 72(5): 1529-1530. doi: 10.1093/jac/dkw584
11. Barberá MJ, M Fernández-Huerta M, Jensen JS, E. Caballero E, Andreu A. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance: Prevalence and risk factors among a 2013-2014 cohort of patients in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis 2017, 44(8): 457-462. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000631
12. Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M et al. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. J Infect Chemother 2018, 24(11): 861-867. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.009

Saray Mormeneo Bayo<sup>1</sup>  
María Pilar Palacián Ruiz<sup>1</sup>  
Rosa María Martínez  
Álvarez<sup>2</sup>  
Concha López Gómez<sup>1</sup>  
Silvia Loscos Aranda<sup>2</sup>  
María Cruz Villuendas Usón<sup>1</sup>

## *Candida bracarensis*, an emerging yeast involved in human infections

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

<sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

### Article history

Received: 24 January 2021; Revision Requested: 18 February 2021; Revision Received: 21 April 2021; Accepted: 7 May 2021;  
Published: 5 July 2021

Sir,

Invasive candidiasis is an increasingly detected complication in hospitalized adult patients, due to an increase in patients at risk (patients admitted to intensive care units, post-surgical patients, neutropenic and immunosuppressed patients). Non-*albicans* *Candida* species have increased in multiple centers and new species are proposed. This is the case of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* that are phylogenetically related with *C. glabrata*, although with sufficiently genotypically different to justify their assignment as separate species [1].

Since *C. bracarensis* was described, the number of cases has been low. We added our own case and experience with this type of infection. A 67-year-old male, with a history of psoriasis with arthropathy in treatment with methotrexate, underwent surgery in October 2018 to place a branch endoprosthesis in abdominal aorta, with celiac trunk, superior mesenteric and renal arteries stents. In the next 24 hours after surgery, he was reoperated for massive ischemia of the small intestine with preservation of the onset of jejunum.

During admission to the ICU in the postoperative period, he had fever maintained with increasing leucocytosis without elevation of procalcitonin and no changes in abdominal examination. Blood cultures were negative. The patient was empirical treated with linezolid and fluconazole. Forty-eight hours later, the patient presented pain, oedema and signs of infection of the left arm where peripheral central access catheter (PICC) was inserted the day of the surgery. Catheter was removed and new blood cultures were sent. A yeast was isolated in blood cultures at five days so the incubation of the other pair of blood cultures extracted the same day was prolonged, with growth on the sixth day. In the semi-quantitative culture of the catheter (Maki technique), more than 100 CFUs grew at

48 hours, which were identified by mass spectrometry (MALDI-TOF Bruker®), being *C. bracarensis* with a score 2.17 and 1.97 in blood cultures and catheter respectively. Subsequently sequencing of the ITS regions of the DNA was performed, obtaining the same identification.

Antifungal susceptibility was performed using Sensititre Yeast One®. In our case, interpretations of MICs in terms of susceptibility were performed according to the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute [2]. The MICs were: 4 mg/L for fluconazole, 0.5 mg/L for posaconazole, 0.125 mg/L for voriconazole,  $\leq 0.015$  mg/L for anidulafungin, 0.015 mg/L for micafungin, 0.03 mg/L for caspofungin, 0.125 mg/L for 5-fluorocytosine and 0.5 mg/L for amphotericin B.

Taking into account the microbiology report, the dose of fluconazole was increased to 800 mg intravenous due to the big resection of the small intestine and digestive tract tolerance. Treatment was maintained for 14 days after negative blood cultures with good clinical evolution, complete resolution of the phlebitis and discarding ocular involvement.

In our knowledge, *C. bracarensis* has been isolated in blood cultures from four patients [1,3-5], two of them with haematological disease [1,5]. In the case of Lockhart *et al.* [4], they were first identified as *C. glabrata* as Correia *et al.* also described [3].

The susceptibility profile of *C. bracarensis* was similar to *C. glabrata* with reduced susceptibility to fluconazole. However, Bishop *et al.* [6] describe the case of *C. bracarensis* resistant to all triazoles tested (fluconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) recovered from the throat of an oncology patient. This patient had a longest hospital stay and he had received prior amphotericin, voriconazole and caspofungin treatment.

In relation to the outcome of the patients in whom *C. bracarensis* was isolated in blood culture, allusion is made only in the article of Warren *et al.* [5]. The patient was treated with a 2-week course of caspofungin. Subsequent blood cultures performed while the patient was on caspofungin therapy were

Correspondence:  
Saray Mormeneo Bayo  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España  
E-mail: samorbayo@hotmail.com

negative. However, the patient died due to his underlying disease.

To date, *C. bracarensis* has been collected from various body locations, as well as other *Candida* species, but especially from mucosal surfaces, and is clearly associated with infection and colonization [1,3-6].

A correct identification of the species of the genus *Candida* may have important implications for the treatment of invasive candidiasis. The current prevalence of *C. bracarensis* has been based on the reidentification of *C. glabrata* isolates [1,3,4]. Fortunately, species identification methods have evolved, as in our case where identification was possible due to MALDI-TOF.

In the same way, it will be important to determine the susceptibility to antifungal therapies. It has been described that its susceptibility profile is similar to that of *C. glabrata* [1,4-7], as in our case, where the patient evolved favourably with fluconazole. However, resistance to all azoles has been described [6].

This report supports the pathogenic role of *C. bracarensis* and the importance of having molecular techniques for proper identification. In addition, the study of the antifungal susceptibility is necessary, given the lack of data in the literature.

## FUNDING

None to declare

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Isla G, Rodriguez D, Almirante B, Pahisa A *et al*; Barcelona Candidemia Project Study Group. Prevalence of *Candida bracarensis* and *Candida nivariensis* in a Spanish collection of yeasts: comparison of results from a reference centre and from a population-based surveillance study of candidemia. *Med Mycol*. 2011;49(5):525-9. doi: 10.3109/13693786.2010.546373.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 2nd ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: The Institute; 2018
3. Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56(Pt 1):313-7. doi: 10.1099/ijs.0.64076-0.
4. Lockhart SR, Messer SA, Gherna M, Bishop JA, Merz WG, Pfaller MA *et al*. Identification of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a large global collection of *Candida glabrata* isolates: comparison to the literature. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1216-7. doi: 10.1128/JCM.02315-08.
5. Warren TA, McTaggart L, Richardson SE, Zhang SX. *Candida bracarensis* bloodstream infection in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4677-9. doi: 10.1128/JCM.01447-10.
6. Bishop JA, Chase N, Magill SS, Kurtzman CP, Fiandaca MJ, Merz WG. *Candida bracarensis* detected among isolates of *Candida glabrata* by peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization: susceptibility data and documentation of presumed infection. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(2):443-446. doi:10.1128/JCM.01986-07.
7. Treviño-Rangel RJ, Espinosa-Pérez JF, Villanueva-Lozano H, Montoya AM, Andrade A, Bonifaz A *et al*. First report of *Candida bracarensis* in Mexico: hydrolytic enzymes and antifungal susceptibility pattern. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018;63(4):517-523. doi: 10.1007/s12223-018-0592-5.



Lara Muñoz-Muñoz<sup>1,2</sup>  
Antonio Beltrán-Rosel<sup>2</sup>  
M<sup>a</sup> Asunción Vitoria-  
Agreda<sup>2</sup>  
M<sup>a</sup> José Crusells-Canales<sup>3</sup>

## Síndrome de cola de caballo en paciente VIH

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

<sup>2</sup>Servicio Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

<sup>3</sup>Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

### Article history

Received: 28 February 2021; Revision Requested: 9 April 2021; Revision Received: 1 May 2021; Accepted: 10 May 2021; Published: 12 July 2021

Estimado Editor: Las infecciones intramedulares son muy poco frecuentes y se encuentran escasamente descritas en la literatura [1]. En pacientes procedentes de áreas endémicas, la tuberculosis y la esquistosomiasis se encuentran entre las principales causas a descartar en este tipo de infecciones [1].

Se presenta un varón de 47 años procedente de África Subsahariana, residente en España desde hace más de 15 años. Fue diagnosticado de infección VIH hace 6 meses, actualmente con importante inmunosupresión (linfocitos CD4 35/mm<sup>3</sup>) y carga viral indetectable tras inicio de tratamiento antirretroviral.

En su control habitual en Consultas de Enfermedades Infecciosas, el paciente refirió cuadro de parestesias a nivel de glúteos, región posterior de extremidades inferiores, dorso y dedos de ambos pies, así como discreta pérdida de fuerza con dificultad para la deambulación y la micción.

La resonancia magnética nuclear de columna puso de manifiesto la existencia de una masa intramedular, compatible con posible proceso tumoral (Figura 1). El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue claro, ligeramente hemático (33 hematíes), con 17 leucocitos (88% mononucleados) y adenosina desaminasa en valores normales. Resultó negativo para virus y bacterias.

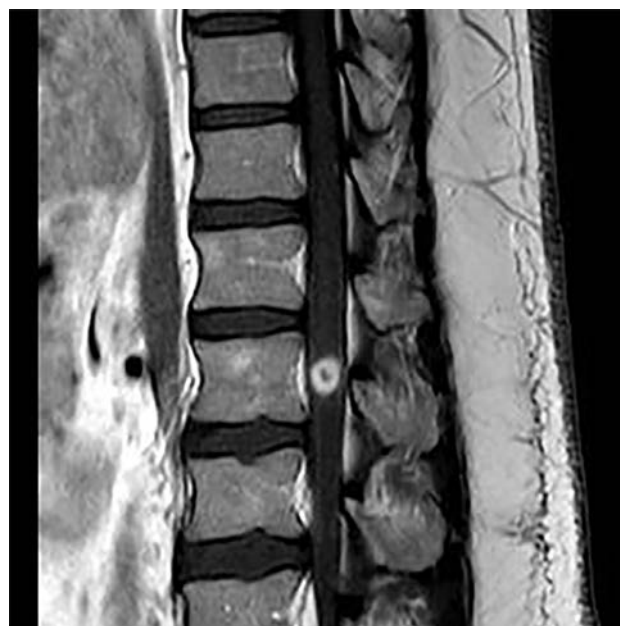
En el hemograma destacó una cifra de eosinófilos totales de 3200/mm<sup>3</sup>. Se realizó estudio de parásitos en sangre, orina y heces. La serología de *Schistosoma* fue negativa. En el estudio coproparasitológico se observaron numerosas larvas rabditoides L1 de *Strongyloides stercoralis*, y se comenzó tratamiento con ivermectina.

La clínica neurológica empeoró con incremento de parestesias de extremidades inferiores y disminución de la fuerza muscular hasta imposibilitar la deambulación. La dificultad

miccional requirió sondaje vesical y presentó una suboclusión intestinal.

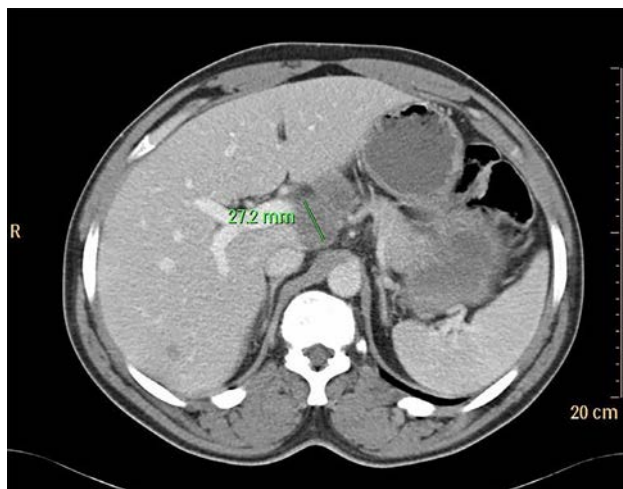
Se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal y PET TC, observándose múltiples adenopatías hipermetabólicas en hilio hepático además de la lesión hipermetabólica en canal medular (Figura 2). Todo ello sugería un proceso linfoproliferativo vs infeccioso.

Dado el riesgo de secuelas neurológicas de una cirugía a nivel de cono medular se decidió realizar biopsia solamente de las adenopatías abdominales. Las muestras se remitieron



**Figura 1** Resonancia magnética nuclear donde se objetiva masa intradural a nivel de cono medular sin compromiso vertebral.

Correspondencia:  
Lara Muñoz-Muñoz.  
Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina,  
Universidad de Zaragoza. C/ Domingo Miral s/n, 50009, Zaragoza, España.  
Tfno.: 976761691.  
E-mail: laramm@posta.unizar.es



**Figura 2** TC de abdomen donde se observa conglomerado de adenopatías a nivel de hilio hepático.

a Microbiología, resultando positivas la baciloscopia y PCR de *M. tuberculosis complex*. El examen histopatológico mostró un granuloma no necrotizante con múltiples células gigantes multinucleadas de tipo Langhans.

Una vez completado el tratamiento con ivermectina. Se inició tratamiento tuberculostático con rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, asociándose dexametasona para reducir la clínica de compresión medular.

La respuesta clínica fue favorable con importante mejoría de la clínica neurológica, a excepción de la persistencia de parestesias a nivel de ambos pies. El paciente completó el tratamiento tuberculostático de forma ambulatoria durante 9 meses. Las imágenes de control mostraron adenopatías residuales, habiendo disminuido considerablemente el tamaño.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) por tuberculosis es aproximadamente del 1%, aumentando en pacientes VIH [2,3,4]. Dentro de las infecciones del SNC, los tuberculomas intramedulares sin afectación ósea tienen una frecuencia muy baja [2,3,5], aunque últimos estudios sugieren que esta incidencia podría ser mayor [6].

El tuberculoma intramedular se produce por diseminación hematógena [1,2,3]. Puede formar parte de una tuberculosis miliar o menos frecuentemente manifestarse como una lesión aislada [4]. Generalmente tiene lugar en pacientes jóvenes inmunocomprometidos, aunque también afecta a población inmunocompetente [5].

La presentación habitual consiste en síntomas de compresión medular de inicio subagudo, comprometiendo al sistema sensitivo-motor. Normalmente se desarrolla debilidad progresiva de las extremidades inferiores y alteración vesical e intestinal [2,3,5]. Estos pacientes raramente presentan síntomas de tuberculosis primaria como fiebre o pérdida de peso [5]. Esta clínica les hace indistinguibles de otros tumores del SNC [3, 5].

En las pruebas de imagen las lesiones parecen homogéneas en las primeras fases, estas imágenes pueden confundirse con procesos tumorales. Sin embargo, en fases más avanzadas, debido a la necrosis del centro del tuberculoma, forman características lesiones de realce en anillo con centro hipointenso denominado signo de diana [2,5].

Aunque el pilar fundamental del tratamiento son los fármacos antituberculosos, la administración de corticoides mejora mucho la clínica de compresión medular [3]. Antes de instaurar la terapia con corticoides es importante descartar previamente parásitos como *S. stercoralis*, ya que podría ocurrir un síndrome de hiperinfección grave con alta mortalidad [7].

La resección quirúrgica y la cirugía de descompresión podrían ser beneficiosas. Hay que valorar la cirugía considerando riesgos y beneficios, ya que la manipulación del canal medular puede causar daños neurológicos irreversibles [2].

En resumen, el tuberculoma intramedular es poco frecuente, pero debe ser tenido en cuenta en pacientes VIH que presenten síntomas neurológicos compatibles con compromiso medular y estudios de LCR negativos.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Murphy KJ, Brunberg JA, Quint DJ, Kazanjian PH. Spinal cord infection: Myelitis and abscess formation. *Am J Neuroradiol*. 1998;19(2):341–8. PMID: 9504492
- Wang G-C, Wu S-W. Spinal intramedullary tuberculoma following pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8673. DOI: 10.1097/MD.0000000000008673
- Varghese P, Muhammed M, Abdul J, Kandathil JC, Iona F, Mathew L. Spinal Intramedullary Tuberculosis. *Surg J*. 2017;3:53–7. DOI: 10.1055/s-0037-1599823
- Nelson CA, Zunt JR. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):915–26. DOI: 10.1093/cid/cir508
- Li H, Liu W, You C. Central nervous system tuberculoma. *J Clin Neurosci*. 2012;19(5):691–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.05.045
- Suzaan Marais, Izanne Roos, Ayesha Mitha, Sepelong J Mabusha, Vinod Patel AIB. Spinal tuberculosis: Clinicoradiological findings in 274 patients. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):89–98. DOI: 10.1093/cid/ciy020
- McDonald HH, Moore M. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2376. DOI: 10.1056/NEJMicm1612018

Esperanza Lepe-Balsalobre<sup>1</sup>  
Ricardo Rubio-Sánchez<sup>2</sup>  
Rocío Cabra-Rodríguez<sup>3</sup>

## Bacteriemia por nocardiosis pulmonar diseminada

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico. Hospital Victoria Eugenia. Sevilla. España.

<sup>2</sup>UGC Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

<sup>3</sup>UGC Centro de Salud Alamillo Distrito Sanitario de Sevilla. Sevilla. España.

### Article history

Received: 3 March 2021; Revision Requested: 19 April 2021; Revision Received: 21 April 2021; Accepted: 28 May 2021; Published: 7 July 2021

Estimado Editor: La nocardiosis es una infección oportunista que se presenta típicamente en pacientes con antecedentes de trasplante de órganos sólidos, neoplasias malignas, infección por virus de inmunodeficiencia humana o enfermedades pulmonares crónicas [1].

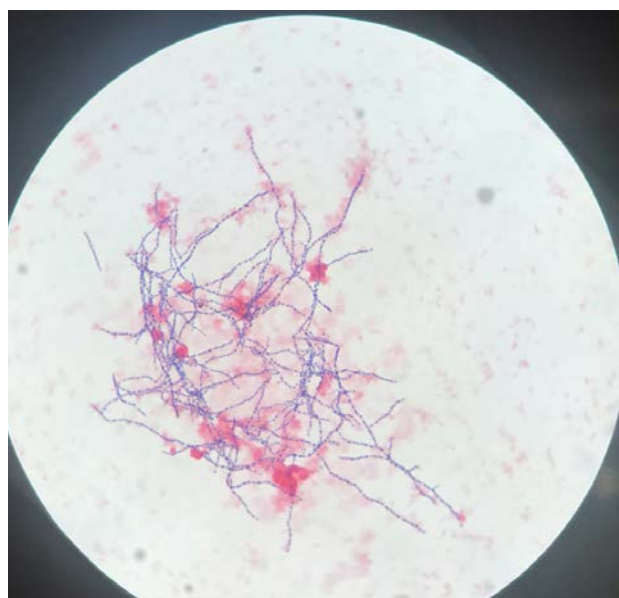
La infección por *Nocardia* sp. se presenta principalmente como enfermedad pulmonar, seguida de infección diseminada, afectación extrapulmonar y enfermedad primaria de la piel y los tejidos blandos. Sin embargo, a pesar de la frecuencia de la enfermedad diseminada y la propensión de la nocardiosis a afectar a pacientes inmunodeprimidos, la bacteriemia por *Nocardia* sp. es un evento poco común pero asociado a una alta mortalidad [2].

Se expone un caso de bacteriemia en un paciente varón de 71 años de edad con diagnóstico reciente de adenocarcinoma de colon en estadio IV, con metástasis cerebral y suprarrenal derecha, que se encontraba en tratamiento coadyuvante con radioterapia y pendiente de iniciar tratamiento inmunológico por cuadro catarral de 4 días de evolución. Acude a urgencias por decaimiento generalizado con anorexia y astenia intensa. A la exploración física presenta mala situación clínica, sudoroso, hipotérmico, mal perfundido, hipotenso (70/40 mmHg) y hemodinámicamente inestable. Es diagnosticado de neumonía adquirida de la comunidad bilateral, con trabajo respiratorio importante y desaturación de hasta el 80% con oxigenoterapia con reservorio.

Se decide ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para soporte respiratorio e inicio de manejo hemodinámico. Ingresa en UCI en situación de shock séptico de origen respiratorio (fallo renal, hemodinámico y respiratorio). Se cursa analítica urgente y radiografía de tórax. Coincidiendo con los picos febriles iniciales se remitieron hemocultivos y muestra de

broncoaspirado (BAS) para estudio microbiológico. Los hallazgos de laboratorio más relevantes fueron un pH de 7,25 (7,35-7,45) y una concentración de bicarbonato de 18,3 mmol/L (26-32 mmol/L) en la gasometría venosa, además de una proteína C reactiva de 456 mg/L (1-5 mg/L), una procalcitonina de 33 ng/mL (< 0,5 ng/mL) y plaquetas de  $833 \times 10^9/L$  ( $150-450 \times 10^9/L$ ) en la analítica.

La radiografía de tórax puso en evidencia infiltrado alveolar bilateral. El cultivo y la tinción de la muestra de BAS no fueron concluyentes. En la tinción de Gram del hemocultivo se observaron bacilos grampositivos filamentosos y ramificados (Figura 1). Tras pase a placa a las 48 horas de incubación crecieron colonias blancas pequeñas, arrugadas y tizosas que,



**Figura 1** Tinción de Gram positiva de muestra de hemocultivo. Obsérvense bacilos largos ramificados.

Correspondencia:  
Esperanza Lepe Balsalobre  
Facultativo Especialista en Análisis Clínicos  
Hospital Victoria Eugenia. Sevilla. España.  
Email: [eslepebal@gmail.com](mailto:eslepebal@gmail.com).



**Figura 2** Cultivo en placa de agar sangre de *Nocardia brasiliensis* tras 6 días de incubación. Obsérvense colonias blanquecinas y secas.

tras un período más prolongado de incubación, se incrustaron en el agar sangre (Figura 2).

La identificación a nivel de especie fue realizada por espectrometría de masas (MALDI-TOF) con aislamiento positivo a *Nocardia brasiliensis* con un score de 2,22. El estudio de sensibilidad antibiótica fue realizado por tiras de gradiente de CMI en medio *Mueller-Hinton* suplementado con cationes y se interpretó en base a criterios CLSI [3] con un patrón de sensibilidad que confirmaba la identificación mediante espectrometría de masas: sensible a amikacina (CMI = 1 mg/L), amoxicilina/ácido clavulánico (CMI = 1 mg/L) y cotrimoxazol (CMI < 0,125 mg/L), y resistente a cefotaxima (CMI > 256 mg/L), imipenem (CMI > 32 mg/L), ciprofloxacino (CMI > 32 mg/L) y claritromicina (CMI > 64 mg/L).

Dada la mala evolución y el mal pronóstico de base del paciente se decide limitación del esfuerzo terapéutico y tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 g junto con levofloxacino 500 mg cada 24 horas. Finalmente, el paciente es exitus por shock séptico de origen respiratorio.

En general, tanto la inmunosupresión como los dispositivos intravasculares están asociados con la bacteriemia por *Nocardia* sp. Sin embargo, a pesar de que la nocardiosis se presenta en muchos casos como una enfermedad clínicamente diseminada, la baja frecuencia de bacteriemia por este patógeno no está bien explicada [4]. La obtención de hemocultivos antes de la administración de antimicrobianos empíricos y la incubación prolongada de las placas puede mejorar el rendimiento

en el contexto de la nocardiosis diseminada y favorecer el tratamiento dirigido, lo que podría, en muchos casos, mejorar el pronóstico de la infección [1,5].

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams E, Jenney AW, Spelman, DW. Nocardia bacteremia: a single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2020;92:197-207. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.011>
2. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):259-82. DOI: 10.1128/CMR.19.2.259-282.2006
3. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, Pfyffer GE, Ridderhof JC, Siddiqi SH, Wallace RJ Jr, Warren NG, Witebsky FG. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 Mar. Report No.: M24-A2. PMID: 31339680
4. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* species in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:754-61. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw489>
5. Mehrabadi SM, Taraghian M, Pirouzi A, Khaleidi A, Neshani A, Rashki S. Pulmonary nocardiosis in suspected tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Ethiop J Health Sci* 2020;30:293-300. DOI: 10.4314/ejhs.v30i2.17



Domingo Fernández Vecilla  
Miren Josebe Unzaga  
Barañano  
Cristina Aspichueta  
José Luis Díaz de Tuesta

## Shock séptico y empiema por *Pasteurella multocida*

Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao (Vizcaya). España.

### Article history

Received: 17 March 2021; Revision Requested: 9 April 2021; Revision Received: 13 April 2021; Accepted: 29 April 2021; Published: 5 July 2021

Estimado Editor: *Pasteurella multocida* es causa frecuente de infección en multitud de animales, tanto domésticos como salvajes. En humanos se considera una infección zoonótica, comportándose como infección oportunista. Destacan las infecciones cutáneas tras mordeduras o arañazos de animales, siendo cuadros como la bacteriemia o la sepsis poco comunes de entre los descritos.

Paciente de 73 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y antecedente de linfoma folicular en 2013, con recidiva en 2017 y reciente aparición de adenopatías inguinales y en cadena iliaca externa izquierdas sospechosas de nueva recidiva. Acude a urgencias por disnea, tos y expectoración mucopurulenta, así como dolor torácico y dorsal. En la exploración destaca hipofonesis en base pulmonar izquierda, hipotensión arterial (90/60) y frialdad mucocutánea. Analíticamente presenta elevación de PCR y PCT, con valores de 262 mg/L y 7,43 ng/mL respectivamente y acidosis láctica (pH 7,16 y lactato d 7,7 mmol/L). Radiológicamente destaca derrame pleural izquierdo masivo (Figura 1). Se realiza toracocentesis con extracción de líquido que se envía a laboratorio y en ecografía se objetivan abundantes tabiques en zona de base. Es valorado por el servicio de reanimación ante datos de neumonía bilobar, derrame paraneumónico y shock con tensión arterial sistólica menor de 80 mm Hg pese a carga de volumen (1.500 ml de suero glucosalino). Precisa punción por ecocardiografía intracardiaca y administración de urokinasa en dos ocasiones durante su ingreso. En el hemocultivo y en el líquido pleural se detecta crecimiento en cultivo aerobio de *P. multocida*, cuya identificación se lleva a cabo por técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF. Se realizan E-test® para determinar la sensibilidad antibiótica de penicilina, amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, cotrimoxazol, ciprofloxacino y levofloxacino, con

resultados de CMI que determinaron un patrón de sensibilidad en todos ellos (según los puntos de corte de EUCAST). El paciente fue tratado con antibiótico de amplio espectro (piperacilina/tazobactam 4/05 g). Tras reinterrogar al paciente se descubre que, meses atrás, había acogido a un gato callejero que lo muerde y araña frecuentemente.

*P. multocida* posee como factores de patogenicidad: cápsula (A, B, D, E y F como serogrupos capsulares), fimbrias de adhesión, proteínas de membrana externa, lipopolisacáridos (1 a 16 serotipos) y una toxina dermonecrotica (PMT). Se ha visto que *P. multocida* puede expresar dos glicoformas de sus



**Figura 1**

**Moderado derrame pleural izquierdo asociado a componente atelectásico. Pequeña consolidación periférica en LID. Radiografía realizada al ingreso del paciente antes de recibir tratamiento y evacuación de líquido.**

Correspondencia:  
Domingo Fernández Vecilla  
Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital Universitario de Basurto.  
Avenida Montevideo 18, pabellón Gurtubay, 2ª planta. CP: 48013. Bilbao (Vizcaya). España  
Email: [domingofvec@gmail.com](mailto:domingofvec@gmail.com)



lipopolisacáridos con una estructura variable en su extremo distal (en algunos casos permitiría reducir la respuesta inmune mediante un efecto de enmascaramiento) [1]. La PMT, parece ser un factor clave en el desarrollo de rinitis atrófica en cerdos (promueve la osteoclastogénesis) en los serotipos A y D, aunque no se ha determinado con certeza su función en la patogénesis en humanos [2]. En cuanto a la interacción entre huésped y patógeno, en animales, parece ser que niveles de L-serina (aminoácido no esencial) y otros aminoácidos se encuentran disminuidos en los tejidos infectados por *P. multocida*, lo que podría jugar un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria durante una infección bacteriana. La administración exógena de L-serina parece disminuir la colonización bacteriana y la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos en ratones infectados, pudiendo ser útil en la prevención del daño mediado por macrófagos en animales o humanos [3].

Es causa de otras patologías en animales como septicemia hemorrágica en mamíferos ungulados o cólera aviar. En humanos, la infección se produce principalmente en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades severas, habiéndose visto también en pacientes previamente sanos [4,5]. La mayor parte de las infecciones son producidas por mordiscos o arañazos de los animales, siendo una de las causas más frecuentes de infección tras mordedura de animales, de modo que la bacteriemia, endocarditis o meningitis son infrecuentes. Braun et al. comunicaron 20 casos recopilados durante 15 años en los que se aisló *P. multocida*, 16 fueron por infecciones de tejidos blandos [6]. En nuestra institución (Hospital Universitario de Basurto) se recopilaron los cultivos positivos por este microorganismo desde el año 2005. En 19 de 30 cultivos (63.3%) la muestra provenía de infecciones de piel y partes blandas, en 6 ocasiones creció en los hemocultivos (20%) y 5 fueron muestras respiratorias (16.7%). En éstas se incluye el líquido pleural del paciente del caso presentado, que nos sugiere lo poco frecuente que es ver *P. multocida* como causa de empiema. Encontramos elementos comunes en algunos pacientes de nuestra serie como afecciones que predisponen a inmunosupresión como diabetes mellitus tipo 2, hepatomegalia con hipertensión portal, cirrosis, cáncer o elefantiasis (insuficiencia venosa extrema que predispone a llagas o heridas y sirven como puertas de entrada). No se conocen antecedentes de mordedura o arañazo de animales en todos los casos. En el estudio de Giordano A. et al. se documentaron 44 infecciones, de las cuales 19 carecían de antecedente de mordedura o arañazo de animales. Los pacientes presentaban comorbilidades (diabetes, cirrosis, cáncer...) que predisponían a desarrollar infección sistémica, mayor estancia hospitalaria o necesidad de manejo en UCI [7]. Esto apoya la idea de que una puerta de entrada evidente no es requisito para el desarrollo de infección. Así, el contacto con saliva de un animal colonizado por este microorganismo puede llevar a contaminar una herida o colonizar el tracto respiratorio humano y después diseminarse a otros focos [8]. Normalmente *P. multocida* es sensible a betalactámicos, tetraciclinas y cotrimoxazol, con una sensibilidad intermedia o resistencia a eritromicina y el 50% de las cepas son resistentes a claritromicina. Se han descrito algunas cepas productoras de

betalactamasas, aunque en nuestro caso era sensible a todos los antibióticos testados [9]. También fue necesario la colocación de drenaje pleural guiado por ecografía en dos ocasiones por empiema tabicado asociado a instilación de fibrinolítico que fue efectivo (Figura 2). En caso contrario se hubiesen planteado la videotoracoscopia (accede al tórax a través de una o varias incisiones pequeñas), más agresiva, pero con eficacia similar frente al fibrinolítico y por ello se considera como segunda opción [10].



**Figura 2** Derrame pleural posterior del LII que ha progresado respecto a radiografías previas. Tractos lineales de aspecto residual en hemitórax izquierdo. Radiografía realizada posteriormente a tratamiento antibiótico y evacuador, antes del alta del paciente.

Las infecciones por *P. multocida* suelen acontecer en pacientes inmunocomprometidos o con comorbilidades severas, aunque es posible su aparición en pacientes previamente sanos en los que se conozca contacto con animales, aunque no es necesaria una puerta de entrada previa. Instaurar un tratamiento antibiótico empírico de forma precoz es fundamental, junto con la consideración de este microorganismo como posible patógeno en presencia del antecedente epidemiológico conocidos.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de microbiología y parasitología clínica del Hospital Universitario de Basurto.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kubatzky KF. *Pasteurella multocida* and immune cells. Curr Top Microbiol Immunol. 2012;361:53-60. doi: 10.1007/82\_2012\_204.
2. Wilson BA, Ho M. *Pasteurella multocida* toxin interaction with host cells: entry and cellular effects. Curr Top Microbiol Immunol. 2012;361:93-111. doi: 10.1007/82\_2012\_219
3. He F, Yin Z, Wu C, Xia Y, Wu M, Li P. et al. L-Serine Lowers the Inflammatory Responses during *Pasteurella multocida* Infection. Infect Immun. 2019;87(12):7-9. doi: 10.1128/IAI.00677-19.
4. López-Cuenca S, Tejerina E, Martín-Pozo MA, de la Cal MA, García P. Shock séptico por *Pasteurella multocida* en un paciente previamente sano. Medicina Intensiva. 2013;37:56-57. doi: 10.1016/j.medin.2012.04.004.
5. Pantoja M, Cabrera D, Frías Z, Martín AR, Soldevilla S. Shock séptico de origen ginecológico por *Pasteurella multocida*. Rev Chil Obstet Ginecol. 2017;82(3):322-329. doi: 10.4067/s0717-75262017000300322
6. Braun J, Morales R, Méndez E, Orriols M, Ramos S, Triantafilo V. Infecciones por *Pasteurella spp*: reporte de 20 casos en un periodo de quince años. Rev Chil Infect. 2002;19(2):74-78. doi: 10.4067/S0716-10182002000200002
7. Giordano A, Dincman T, Clyburn BE, Steed LL, Rockey DC. Clinical Features and Outcomes of *Pasteurella multocida* Infection. Medicine (Baltimore). 2015(36):1-7. doi: 10.1097/MD.0000000000001285.
8. Steven J. Schweon. Infecciones por *Pasteurella*: una complicación inesperada después de la artroplastia de cadera. Nursing. 2016;33(3):53-54. doi: 10.1016/j.nursi.2016.06.023
9. Ujvári B, Weiczner R, Deim Z, Terhes G, Urbán E, Tóth AR, et al. Characterization of *Pasteurella multocida* strains isolated from human infections. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2019;63:37-43. doi: 10.1016/j.cimid.2018.12.008
10. Marhuenda C, Barceló C, Molino JA, Guillén G, Moreno A, Martínez X. Tratamiento del empiema paraneumónico tabicado: ¿videotóracoscopia o fibrinolíticos? An Pediatr (Barc). 2011;35(5):307-313. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.05.014

Estibaliz Erviti Machain<sup>1</sup>  
Aitziber Aguinaga Pérez<sup>1,2</sup>  
Ana Navascués Ortega<sup>1,2</sup>  
Carmen Ezpeleta  
Baquedano<sup>1,2</sup>

## Artritis meningocócica primaria

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología Clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNA), Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

### Article history

Received: 29 March 2021; Revision Requested: 28 May 2021; Revision Received: 20 June 2021; Accepted: 28 June 2021;  
Published: 26 July 2021

Estimado Editor: La artritis meningocócica primaria (AMP) es una forma poco habitual de enfermedad meningocócica, definida como la presencia de artritis séptica aguda sin ningún otro signo de meningitis o sepsis meningocócica [1]. El aislamiento o detección mediante métodos moleculares de *Neisseria meningitidis* en líquido articular es el criterio diagnóstico de la AMP [1,2]. Presentamos un caso de un paciente adulto con AMP detectada mediante PCR en el contexto de una infección por SARS-CoV-2.

Se trata de un varón de 41 años sin antecedentes personales de interés que acudió a Urgencias por un cuadro de 3 días de evolución de edema, eritema y dolor en la muñeca derecha que dificultaba la movilidad de la articulación. No refería heridas ni traumatismos previos, únicamente mencionó que trabajaba manipulando carne utilizando siempre doble guante. Un día antes del inicio de la clínica articular refirió haber presentado picos febriles intermitentes con máxima de 39,7°C y tos con expectoración verdosa. No presentaba disnea ni dolor torácico. La analítica sanguínea mostró leucocitosis (12,3x10<sup>9</sup>/L) y elevación de los reactantes de fase aguda (PCR: 207 mg/L, PCT: 3.8 ng/mL). Ante la situación de pandemia de COVID-19 se realizó una radiografía torácica que mostró aumento del patrón intersticial en base pulmonar derecha y una PCR SARS-CoV-2 con resultado positivo, por lo que el paciente fue diagnosticado de neumonía por SARS-CoV-2.

Tras administrar una dosis de piperacilina/tazobactam (4,5g) se extrajeron hemocultivos y se procedió al ingreso. En planta se inició antibioterapia: amoxicilina/clavulánico (2,2g/8h) y cloxacilina (1g/4h). El día posterior al ingreso se realizó una artrocentesis de la muñeca obteniéndose líquido articular de aspecto purulento con bioquímica sugestiva de artritis séptica: 54,000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (90% leucocitos poli-

morfonucleares) y glucosa <5 mg/L. Al cuarto día de ingreso se procedió a la limpieza quirúrgica de la articulación afectada.

Tras 5 días de incubación, no se detectó crecimiento bacteriano en los hemocultivos ni en el líquido articular. La serología de *Brucella* spp, Parvovirus B19 y *Borrelia burgdorferi* fue negativa. Debido a la elevada sospecha de artritis séptica se realizó PCR específica de *Staphylococcus aureus* que fue negativa y posteriormente una amplificación de 16S por PCR y PCR específica de *Neisseria* que resultó positiva para *N. meningitidis*, serogrupo W135.

Una vez establecido el diagnóstico etiológico se indicó ceftriaxona 2g/12h, iv durante 14 días. El paciente evolucionó satisfactoriamente y fue dado de alta tras finalizar la antibioterapia. Se realizó una resonancia magnética que mostró afectación ósea secundaria y daño en el cartílago del carpo. Después de 8 meses el paciente continúa con dolor y limitación de movilidad en la articulación afectada.

La artritis séptica por *N. meningitidis* es una manifestación poco habitual que se observa en el 2-11% de las enfermedades meningocócicas invasivas en el adulto [3]. Sin embargo, es muy poco frecuente como causa primaria de artritis séptica [1,4] siendo descrita únicamente en el 1% de los casos [3]. En estas ocasiones afecta generalmente a niños, predominantemente varones (80%), y en raras ocasiones a adultos [5]. En más del 50% de los casos la afectación es monoarticular y suele desarrollarse en articulaciones grandes como la rodilla [2,5].

La introducción de la vacuna meningocócica frente al serogrupo C en 2001 supuso un notable descenso de los casos de enfermedad meningocócica invasiva en España. En la actualidad el serogrupo B es el de mayor tasa de incidencia seguido por el serogrupo W135. Este último en concreto ha sufrido un incremento paulatino en los últimos años hasta alcanzar una incidencia de 0,10 casos por 100.000 habitantes en la temporada 2017-2018, constituyendo el 13,9% del total de casos de enfermedad meningocócica invasiva [6]. La implicación del serogrupo W135 en la AMP es también rara [7,8]. Se ha descrito

Correspondencia  
Estibaliz Erviti Machain,  
Servicio de Microbiología Clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pabellón L  
C/Irúnlarrea, nº3, 31008, Pamplona (Navarra), España  
E-mail: [ervitim@navarra.es](mailto:ervitim@navarra.es)

como causante del 13% de los casos mientras que los serogrupos B y C son responsables del 30% y 36% respectivamente [5].

Aproximadamente el 30% de los pacientes con AMP tiene hemocultivos positivos. En nuestro caso las muestras fueron obtenidas tras la administración de antibioterapia reduciéndose la probabilidad de aislamiento de *N. meningitidis* (líquido articular y hemocultivos negativos).

Se estima que la colonización orofaríngea por *N. meningitidis* oscila entre 11.5-30% [2,3]. En nuestro caso no fue posible obtener muestra faríngea para confirmar dicha colonización. Frecuentemente la aparición de la artritis séptica viene precedida de síntomas respiratorios [5,7]; en estos casos el daño en la mucosa podría facilitar la adherencia y traslocación bacteriana y su diseminación al líquido articular [9]. Sin datos que indicaran otra posible vía de acceso y dado que nuestro paciente estaba infectado por SARS-CoV-2 parece lógico pensar que la puerta de entrada del patógeno fue la vía respiratoria.

El presente artículo muestra un caso especialmente atípico de artritis séptica aguda en cuanto al microorganismo y serogrupo causante así como a la localización de la infección. Es necesario aplicar técnicas moleculares sobre todo en pacientes que ya han recibido alguna dosis de antibiótico para poder establecer el diagnóstico etiológico.

## 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. Ricci S, Montemaggi A, Nieddu F, Serranti D, Indolfi G, Moriondo M et al. Is primary meningococcal arthritis in children more frequent than we expect? Two pediatric case reports revealed by molecular tests. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1):703. doi: 10.1186/s12879-018-3602-y
2. Occhi Gómez B, Ramírez Feito C, García-Germán Vázquez D, García Vega M, García Viejo MA. Primary meningococcal septic arthritis. Case report and literature review of an unusual manifestation of meningococcal disease. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2019; 77(2):140-5
3. Shaad B. Arthritis disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis*. 1980; 2(6):880-8. doi: 10.1093/clinids/2.6.880
4. Nihonyanagi S, Sunakawa K, Cui L, Masaki T, Wada T, Hoshiyama T, et al. A very rare case of primary meningococcal arthritis in an adult male. *Clin Case Rep*. 2015; 3(2):76-80. doi: 10.1002/ccr3.151
5. Tejero García R, Muñoz Molinero J, Lacasa Díaz MJ, Gordillo Urbano R, Franco Álvarez de Luna F, Rodríguez López F. Artritis séptica por *Neisseria meningitidis*. *An Med Interna*. 2004; 21(10):517-8. doi: 10.4321/s0212-71992004001000015
6. Enfermedad meningocócica. Vigilancia de la temporada 2017-2018. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro nacional de Epidemiología. ISCIII.
7. Fidler AR, de Hartog B, Faber T. Child with serogroup W135 primary meningococcal septic arthritis. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(10):e229510. doi: 10.1136/bcr-2019-229510
8. Moll-Manzura C, Faúndeza F, Araos-Baeriswyl E, Monsalve X. Artritis séptica de rodilla por *Neisseria meningitidis* serogrupo W-135: primer caso reportado en un adulto. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(5):225-6. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.025
9. Stephens DS, Greenwood B and Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007; 369(9580):2196-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61016-2

Josep Mensa<sup>1</sup>  
José Barberán<sup>2</sup>  
Ricard Ferrer<sup>3</sup>  
Marcio Borges<sup>4</sup>  
Pedro Rascado<sup>5</sup>  
Emilio Maseda<sup>6</sup>  
Antonio Oliver<sup>7</sup>  
Francesc Marco<sup>8</sup>  
Ramón Adalia<sup>9</sup>  
Gerardo Aguilar<sup>10</sup>  
Ángel Estella<sup>11</sup>  
Rafael León López<sup>12</sup>  
Manuel S. Robles Marcos<sup>13</sup>  
Fco. J. González de Molina<sup>14</sup>  
Ricardo Serrano García<sup>15</sup>  
Miguel Salavert<sup>16</sup>  
Javier Fernández Gómez<sup>17</sup>  
Yuliya Poliakova<sup>18</sup>  
Juan Pasquau<sup>19</sup>  
José Ramón Azanza<sup>20</sup>  
Germán Bou Arévalo<sup>21</sup>  
Pedro Llinares Mondéjar<sup>22</sup>  
Pablo Cardinal-Fernández<sup>23</sup>  
Alex Soriano<sup>1</sup>

## Recommendations for antibiotic selection for severe nosocomial infections

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic. Barcelona. Spain

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Spain

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d' Hebron Barcelona. Spain

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Spain

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Intensiva Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela. Spain

<sup>6</sup>Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain

<sup>7</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (idISBa). Palma de Mallorca. Spain

<sup>8</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clinic. Barcelona. Spain

<sup>9</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital del Mar. Barcelona. Spain

<sup>10</sup>Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Spain

<sup>11</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Universitario. Jerez. Spain

<sup>12</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Spain

<sup>13</sup>Servicio Medicina Intensiva Hospital Universitario Badajoz. Badajoz. Spain

<sup>14</sup>Departamento de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona. Spain

<sup>15</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Hellín. Albacete Spain

<sup>16</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia. Spain

<sup>17</sup>UCI hepática. Servicio de Hepatología. IMDIM. Hospital Clinic. EF-Clif. Spain

<sup>18</sup>SYNLAB. Diagnósticos Globales S.A.U. Spain

<sup>19</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada, Spain

<sup>20</sup>Servicio de Farmacología. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

<sup>21</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain

<sup>22</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain

<sup>23</sup>Hospital Universitario HM Torrelodones. Madrid. Spain

### Article history

Received: 8 September 2021; Accepted: 11 September 2021; Published: 25 October 2021

### ABSTRACT

Severe infection and its evolution to sepsis are becoming more prevalent every day and are among the leading causes of critical illness and mortality. Proper management is crucial to improve prognosis. This document addresses three essential points that have a significant impact on this objective: a) early recognition of patients with sepsis criteria, b) identification of those patients who suffer from an infection and have a high risk of progressing to sepsis, and c) adequate selection and optimization of the initial antimicrobial treatment.

**Keyword:** sepsis; septic shock; severe infection; selection and optimization of antimicrobial treatment; ceftazidime-avibactam; ceftolozane-tazobactam; meropenem

### Recomendaciones para la selección del tratamiento antibiótico en las infecciones nosocomiales graves

### RESUMEN

La infección grave y su evolución a sepsis son cada vez más frecuentes y se encuentran entre las principales causas de enfermedad crítica y mortalidad. El manejo adecuado es crucial para mejorar el pronóstico. Este documento desarrolla tres puntos esenciales que tienen un impacto significativo en este objetivo: a) el reconocimiento temprano de los pacientes que cumplen los criterios de sepsis, b) la identificación de aquellos pacientes que sufren una infección y tienen un alto riesgo de progresar a sepsis, y c) realizar una correcta elección y optimización del tratamiento antimicrobiano inicial.

**Palabras clave:** Sepsis, shock séptico, infección grave, selección y optimización del tratamiento antimicrobiano, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, meropenem.

Correspondence:

José Barberán

Servicio de Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario HM Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Spain

E-mail: jbarberan@ceu.es



## INTRODUCTION

Infection meeting criteria for sepsis is one of the leading causes of critical illness and mortality worldwide [1, 2]. Improving the prognosis of sepsis requires: a) early recognition of patients with sepsis criteria, b) identifying those patients who suffer from an infection and have a high risk of progressing to sepsis, and c) adequate selection and optimization of the initial treatment. These three points are addressed in this document.

## IDENTIFICATION OF THE PATIENT WITH SEPSIS OR AT HIGH RISK OF EVOLVING INTO A SITUATION OF SEPSIS

In the third international consensus of sepsis [3], the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine agreed to define sepsis as "a life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated host response to infection;" defining organ dysfunction as an acute increase in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score of two or more points as a consequence of the infection. This abrupt change implies an organ or system failure (central nervous system, respiratory system, cardiac system, hepatic system, renal system, or coagulation system) or a minor failure in two of these organs or systems. In order to facilitate early identification of patients with sepsis outside the ICU, a reduced SOFA score (quick SOFA or qSOFA) was proposed [4] based on three criteria: altered mental status, systolic blood pressure  $\leq 100$  mm Hg, and respiratory rate  $\geq 22$  breaths/minute. Infected patients with at least 2 out these 3 criteria are included in sepsis category, but it should be confirmed with a complete SOFA score as soon as possible. Other early warning scoring systems to identify patients at

risk of poor outcomes, such as the National Early Warning Score (NEWS) and the Modified Early Warning Score (MEWS), may be equal to or more sensitive than the qSOFA in predicting the need for transfer to the ICU because they consider all the parameters of the qSOFA score as well as additional parameters that help in the evaluation of patient's status.

Septic shock is defined as the subset of patients with sepsis in which the underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are significant enough to substantially increase the mortality. Septic shock is defined by the presence of sepsis criteria with (a) hypotension that requires the administration of vasopressors to maintain a mean arterial pressure of 65 mm Hg and (b) a serum lactate  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL), both despite adequate fluid replacement [3].

In the course of an infection, the progression into sepsis significantly reduce the probability of spontaneous reversion and without treatment, the patient inexorably will develop multi-organ failure and septic shock. From this point, the probability of success, even with appropriate treatment, rapidly decreases until a "no-return" point where the collapse of different organs aggravates other organs' failure being even the best treatment futile (Figure 1).

The closer the patient is to the point of no-return, the more urgent the initiation of adequate treatment is and the shorter the margin of error is for the choice of antibiotic. Even with treatment, mortality estimates for patients with two qSOFA criteria are 15-20% [5] and those for sepsis / septic shock in some series range between 27% and 40% [6-10]. In addition, even starting treatment within the window of potential benefit, in terms of mortality reduction, the injury inflicted to some organs could be only partially reversible.

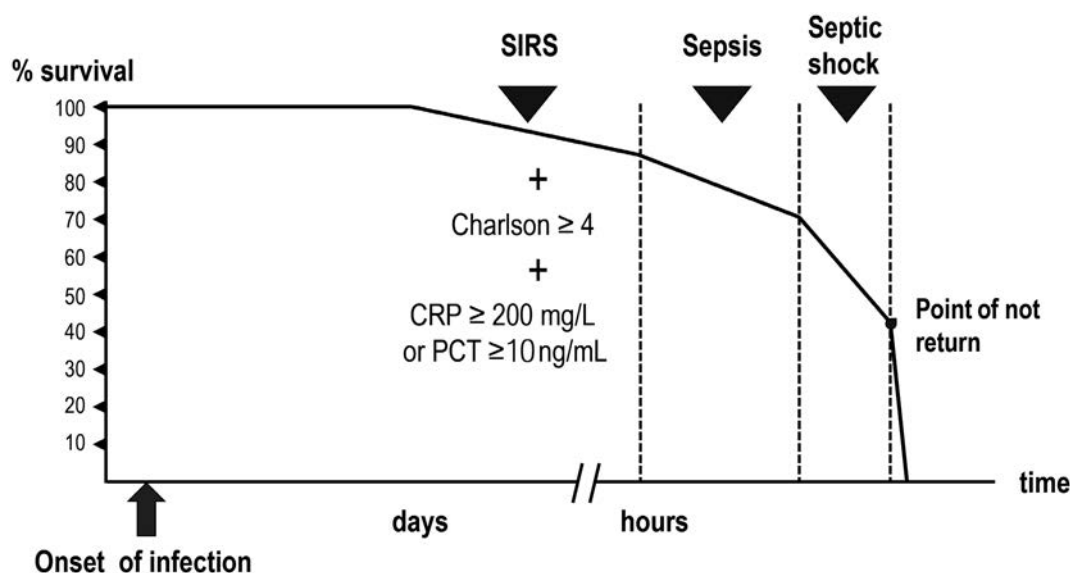


Figure 1 | Potentially serious infection, sepsis, and septic shock. Probability of survival.

Clinical experience confirms the existence of a direct relationship between a delay in the initiation of appropriate antibiotic treatment (according to the antibiogram) and mortality [11–20] or the risk of suffering acute lung [21] or kidney [22] damage. The relationship between treatment delay and mortality is particularly significant in infections due to Gram-negative organisms [23].

The organic dysfunction that defines sepsis starts hours before it can be recognized by clinical and/or laboratory tests. How fast a patient progress to organ failure mainly depends on his/her functional reserve. In patients older than 65 years with one or more co-morbidities (Charlson index  $\geq 4$ ) or some degree of immunosuppression, even starting from an apparent stability, the infection can progress in few hours. In most cases, it is impossible to predict how quickly the infection will evolve, the degree of reversibility of the organic damage, or the proximity to the no-return point.

In the first consensus of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [24], systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was defined by the presence of at least two of the following criteria: (a) fever  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  or hypothermia  $< 35^{\circ}\text{C}$ , (b) tachycardia  $> 90$  beats/minute, (c) respiratory rate  $> 20$  breaths/minute or  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg, and (d) leukocyte count  $> 12,000$  cells/mL or  $< 4,000$  cells/mL or more than 10% of immature forms. SIRS reflects the host's response to infection, appropriate or not, and by itself is not necessarily a step before sepsis. However, patients who meet the criteria for SIRS in the course of infection without appropriate treatment have a significantly higher probability of presenting an unfavorable evolution. Indeed, a study [5] evaluating the mortality in ICU patients with a suspected infection and 2 or 3 SIRS criteria was 15 and 20%, respectively. It was similar to that found in patients with 2 qSOFA criteria (20%). The SIRS criteria are less specific but more sensitive than the qSOFA criteria for predicting the risk of unfavorable evolution of an infection and death due to sepsis [25–27]. From a clinical point of view, when a wrong diagnosis has severe consequences for the patient's outcome and there is no or few space for correction, it is preferable to prioritize sensitivity over specificity.

Different studies have shown that in patients with bacteremia who meet the SIRS criteria, an appropriate initial empirical antibiotic treatment compared to an inappropriate one significantly reduces mortality, both in patients with and without sepsis criteria [28–35]. In a systematic review of 114 studies published from 2007 to 2019 in which the impact of appropriate vs. inappropriate initial antibiotic treatment was analyzed in patients with severe bacterial infections, significant differences were observed in favor of the former in terms of the reduction in mortality, length of hospital stay, and cost of treatment as well as the increased likelihood of clinical cure [23, 36].

Biological markers of infection include total neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT). CRP slightly increases within the first 24h from infection onset and may remain low in patients with advanced liver failure (Child-Pugh C) and in those receiving

corticosteroids in pharmacological doses or treated with monoclonal antibodies directed against IL-6 or its receptor. However, a high or very high value ( $\geq 200$  mg/L) is indicative of the importance of the inflammatory response and the severity of the infection. Elevated CRP has been associated with mortality in adults with bacteremia [37, 38] or with severe sepsis or septic shock [39] and in patients with community-acquired pneumonia [40, 41]. Other studies have observed a positive correlation between the initial CRP value and the pneumonia severity index [42], mortality at 30 days [43, 44], and the need for Intensive Care Unit admission [42, 43]. PCT is detectable 3–4 hours after the infection onset and peaks between 6 and 12 hours later. PCT is processed to calcitonin in thyroid C cells and, to a lesser extent, in other neuroendocrine cells. In response to a bacterial infection, production is activated in all parenchymal tissues, mediated by IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$ . These tissues cannot cleave PCT to its mature form, calcitonin, leading to the accumulation of PCT. Interferon- $\gamma$ , secreted primarily in response to viral infections, attenuates PCT production and makes it helpful in differentiating between viral and bacterial infections. In advanced renal failure, baseline PCT values of 0.1–1.8 ng/mL [45] can be observed. A PCT concentration  $\geq 10$  ng/mL in the course of an infection is associated with a high probability that the patient suffers from sepsis or septic shock [45]. Elevated PCT values have also been associated with higher mortality in patients with pneumonia [40, 46–48], sepsis [49–53] or intra-abdominal infection [54].

In conclusion, in the course of an infection, there are at least three clinical situations in which there is no margin of error regarding the choice of the initial empirical treatment:

- The patient meets the criteria for sepsis (acute change in the SOFA score of 2 or more points from the baseline value).
- The patient who meets at least 2 SIRS criteria, has a Charlson index  $\geq 4$  and a CRP  $\geq 200$  mg/L or a PCT  $\geq 10$  ng/mL.
- A patient with an infection whose location carries a high and immediate risk of irreversible organ damage (e.g., endophthalmitis, bacterial meningitis). The treatment for these infections is not covered in this document.

The diagnostic tests that must be performed before or at the same time treatment is started are discussed below and, subsequently, the bases for choosing the initial broad-spectrum empirical treatment regimen and the essential adjustment or "de-escalation" in 24–48h are thoroughly reviewed in the last section of the present document.

## DIAGNOSTIC TESTS

The tests described below should be performed according to the most likely source of the infection.

Tests that provide information before the culture is available ( $\leq 24$  hours) include a Gram staining on any biological sample (sputum, wound exudate, cerebrospinal fluid), detection of urinary pneumococcal and *Legionella* antigens, and of *Clostridioides difficile* toxin in an unformed stool sample.

Multiline molecular methods (multiplex panels), especially those used in respiratory samples (FilmArray pneumonia plus), are particularly useful for the etiological diagnosis of nosocomial pneumonia, but they are not usually available 24 hours a day in all microbiology laboratories. On the other hand, although the turnaround time is approximately one hour, in daily practice, the result is rarely available before 2 h from sample obtention, and in the patient with septic shock the result should not be awaited before administering the first dose of antibiotic.

Among the culture-based tests, the practice of two consecutive blood cultures in aerobic and anaerobic flasks obtained by venopuncture should be considered first. Blood samples must be obtained before administering the antibiotic [55] as long as the extraction does not delay the start of treatment. Blood cultures should be performed disregarding the presence of fever. If the patient has one or more vascular catheters, it is necessary to obtain blood cultures from venopuncture and from each lumen of the catheters in place for more than 48h or always in case of signs of phlebitis. It is essential to extract the same volume for each blood culture flask and to clearly identify the origin of the sample to interpret the differences in the time to positivity that could help to determine if the catheter is the most likely source of the infection. Situations that justify immediate removal of the catheter and culture of the tip, in the absence of local inflammatory signs, include (a) the absence of an apparent source of infection if the catheter has been in place for  $\geq$  three days, (b) the appearance of fever after manipulation of the catheter, (c) the existence of a prosthetic valve or a recently placed arterial graft, and (d) the existence of septic shock with no apparent cause. Isolation in more than one blood culture bottle of coagulase-negative *Staphylococcus*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus* spp., *Micrococcus*, *Mycobacteria* (not *M. tuberculosis*), *Candida*, *Rhodotorula*, or *Malassezia* spp. suggests a catheter-related infection. The infused fluid or administered blood products should be cultured only if there is a clinical suspicion.

According to clinical findings is mandatory to culture urine, respiratory secretions, wound exudates, ascites, pleural effusion, or cerebrospinal fluid. The presence of a small amount of pleural fluid is not uncommon in patients admitted to the ICU due to hypoalbuminemia, congestive heart failure, or abdominal surgery. It is not necessary to obtain samples of this liquid.

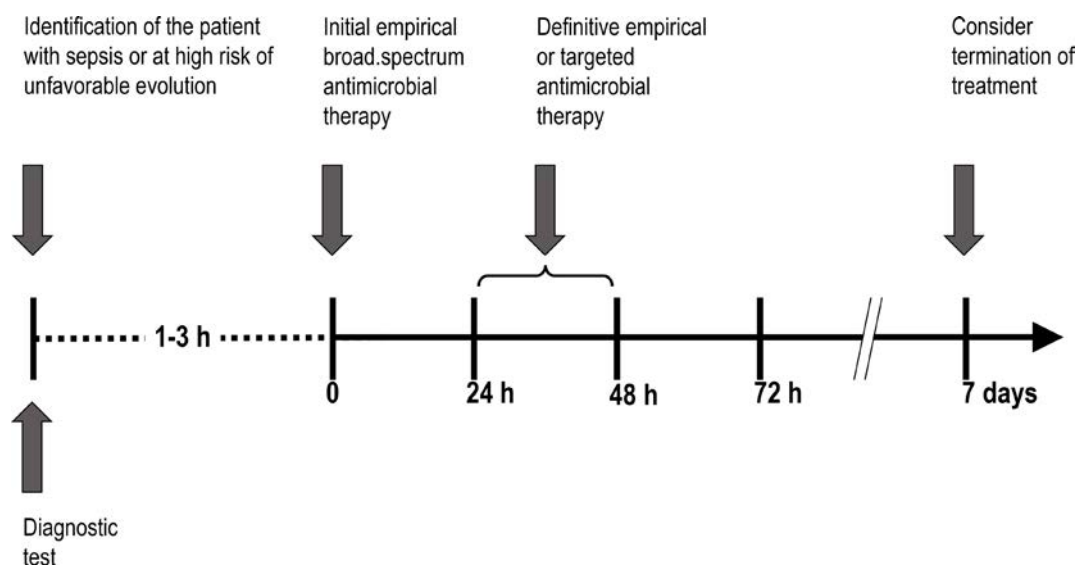
Most infections, particularly those acquired in the hospital, are endogenous and originate in the mucosal microbiota. Culture of nasopharyngeal and rectal swabs, and tracheal secretions (in intubated patients) identifies the predominant aerobic bacterial colonizing the surface of different mucosa and if they have determinants of resistance. In many ICUs, surveillance cultures have been established upon admission and once or several times a week, with the aim of early detection and isolation of patients carrying resistant bacteria to minimize horizontal transmission. Additionally, the knowledge of colonizing microbiota and its susceptibility pattern plays a vital role in the selection of initial empirical antibiotic treatment and, in the subsequent adjustment or de-escalation in cases where the causative microorganism of the infection has not been identified.

In a recently published meta-analysis [56], the clinical utility of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia (including community and nosocomially cases) was evaluated. The sensitivity and specificity were 70.9% and 90.3%, respectively, and assuming a prevalence of MRSA pneumonia of 10%, the positive predictive value of nasal swabs was 44.8%, and the negative predictive value 96.5%. Based on these data, a staphylococcal infection is highly unlikely to be caused by a methicillin-resistant strain if the methicillin-resistant strain is not isolated in the nasal swab. In such a situation, a specific antibiotic treatment against MRSA could be discontinued. In contrast, the isolation of MRSA from nasal swabs does not necessarily mean that it is the cause of the infection. However, until more data are available, it is advisable to start or maintain active antibiotic treatment.

Pharyngeal and rectal swabs are processed on chromogenic media to identify extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, or other nonfermenting Gram-negative rods. A semi-quantitative estimate of the density of microorganisms in the sample can be made by successively seeding the sample in four quadrants of a plate with MacConkey's medium. The growth in the first quadrant of the plate corresponds to a density of microorganisms in the sample  $\geq 10^3$  CFU/mL; if the growth also extends to the second quadrant, the number of microorganisms is  $\geq 10^5$  CFU/mL;  $\geq 10^7$  CFU/mL if the growth covers the third quadrant; and  $\geq 10^9$  CFU/mL if the growth covers the whole plate [57].

Endogenous infection is due to the translocation of the predominant aerobic microorganisms in the intestinal microbiota [58] or invasion of the lower respiratory tract from the oral microbiota [59]. The probability of translocation depends on the bacterial density on the mucosal surface and the area of the colonized surface. The presence of  $\geq 10^5$  CFU / mL of a Gram-negative bacilli (GNB) in the semi-quantitative culture of the rectal swab or the isolation of the same microorganism in  $\geq 2$  serial cultures reflects a bacterial overgrowth in the intestinal lumen. Isolation of the same bacteria in two different mucosa or locations (rectal, pharyngeal swab, tracheal secretion, urine culture) indicates that the colonized area is extensive. In neutropenic patients, it has been observed that  $\geq 30\%$  predominance of a certain GNB in the intestinal microbiota increases the risk of bacteremia caused by the same microorganism up to 5 times [60, 61]. Likewise, a relative abundance of *Stenotrophomonas* in the oral cavity of 36% (number of taxonomic units over the total) predicted infection by this microorganism with a sensitivity and specificity of around 95% [59].

Monitoring the presence and abundance of resistant Gram-negative microorganisms in mucosa allows, to a certain extent, the possible etiology of the infection and can improve the adequacy of empirical antimicrobial treatment [62]. In one study [63], colonization by GNB with resistance factors preceded bacteremia in 74.5% of cases. The relationship between intestinal colonization and the risk of bacteremia is particularly significant in the case of colonization by *Klebsiella pneumoniae* [64–66]. In ICU patients colonized by carbapenemase-producing



**Figure 2** Management of antibiotic treatment in patients with serious infection of nosocomial origin.

*K. pneumoniae*, oral administration of an aminoglycoside decreased the density of *K. pneumoniae* in the colonic microbiota and was associated with a significant reduction in the number of infections during admission, despite not achieving a complete decolonization [67]. This fact suggests that the reduction in colonization density is sufficient to minimize the risk of infection. Additionally, colonization in different sites by *Candida* spp. is strongly associated with the likelihood of invasive candidiasis among ICU patients with sepsis [68].

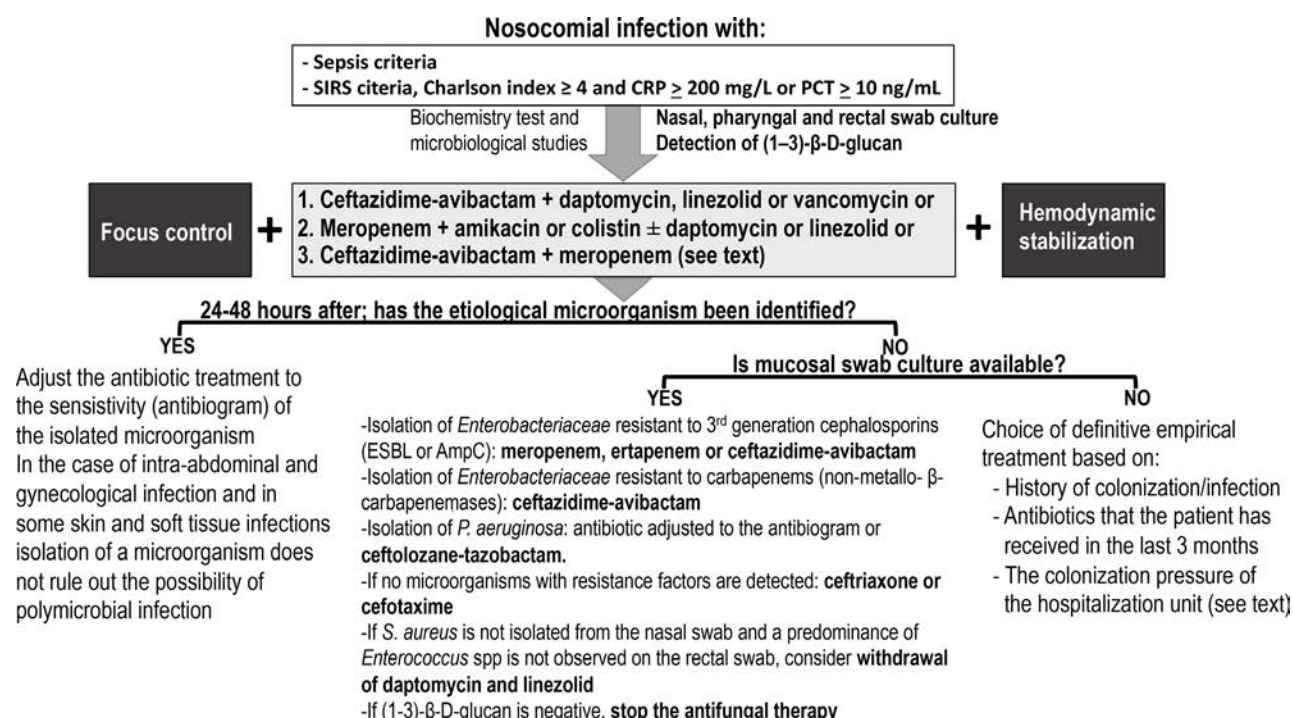
The composition of the intestinal microbiota can change within 72 hours after the arrival of a new microorganism or the start of antibiotic treatment. The practice of performing surveillance cultures once or twice a week does not rule out the possibility that a change in the microbiota composition has occurred in the days before the infection/sepsis episode. The authors of this document consider that it is convenient to perform a rectal swab and, whenever possible, to perform a semiquantitative culture of the sample. The result of this test, available in 24–36 hours, can be very useful when the causal microorganism is not identified, to decide what we designated as the definitive empirical antibiotic treatment (Figure 2). By performing cultures from mucosa at the moment of febrile episode onset can reduce the frequency of epidemiological surveillance cultures and, consequently, to reduce the microbiology laboratory's workload.

The determination of (1-3)- $\beta$ -D-glucan has a high negative predictive value for infection by *Candida* spp. and other yeasts (except *Cryptococcus* spp.). False positives can occur in the following situations: (a) exposure of serous membranes (pleura, peritoneum) to sponges or surgical gauze, (b) hemodialysis and continuous renal replacement techniques performed with cellulose membranes, (c) administration of

intravenous immunoglobulin, albumin, plasma, coagulation factors (blood products processed using filters containing cellulose), (d) total parenteral nutrition, (e) intestinal translocation of  $\beta$ -glucan in processes involving increased gut mucosa permeability, and (f) infections by *Nocardia* spp., *Rhizobium radiobacter*, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., and *S. pneumoniae* [69].

Regarding CRP or PCT determination, their values are not very representative of the severity of the infection in the first 12 h of evolution, particularly CRP. CRP begins to increase 6–8 hours after the onset of symptoms, its value doubles approximately every 8 hours, and the maximum concentration is reached at 36–48 hours. Corticosteroids administered at pharmacological doses, liver cirrhosis (Child B–C), and treatment with biologics that inhibit IL-6 activity can reduce the increase in CRP. Procalcitonin begins to increase from the first 3–4 hours after the onset of symptoms and reaches its maximum concentration between 6 and 24 hours. Unlike CRP, procalcitonin is not affected by corticosteroid treatment and is hardly increased in viral infections. Procalcitonin can be increased in candidemia, chronic renal failure and renal replacement techniques, lung cancer, and hematologic malignancies. The concentrations of CRP and PCT in blood correspond to the magnitude of the bacterial load in an infected patient and decrease with effective antimicrobial therapy. As already mentioned, CRP values  $> 200$  mg/L or PCT  $\geq 10$  ng/mL, in infected patient is associated with a significant increase in mortality. Likewise, changes in CRP and PCT, after 48 hours of treatment, are a good indicator of treatment response [70, 71]. In contrast, an increase in CRP or PCT levels indicates that the antibiotic or source control are inappropriate or insufficient. While a decreasing CRP and/or PCT indicate a favorable evolution of the disease.





**Figure 3** Antibiotic treatment guidelines for serious infection of nosocomial origin.

A ratio of  $\geq 10$  between the neutrophil count and the lymphocyte count has been related to the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia [72] and with the probability of having bacteremia [73].

Imaging that can be performed without delay to identify the source of the infection, such as chest X-ray and abdominal ultrasound or computed tomography, should be considered based on clinical suspicion.

## RECOMMENDATIONS FOR THE SELECTION OF ANTIBIOTIC TREATMENT

The following recommendations (Figure 3) apply to patients with suspected nosocomial infection who (a) meet the criteria for sepsis or septic shock or (b) meet two or more SIRS criteria, have a Charlson index  $\geq 4$  and a PCT  $> 10$  ng/mL or a CRP  $\geq 200$  mg / L. In these situations, not making the right treatment selection is associated with a significantly higher risk of death.

At the time of deciding the initial empirical treatment the patients's situation is as follows:

(1) The bacterial load in the infectious source is predictably high.

(2) The microorganism(s) causing the infection and its susceptibility pattern are unknown.

(3) We do not know the magnitude of the increase in the volume of distribution and the importance and direction of the variations in glomerular filtration rate.

(4) We do not know how close the patient is to irreversible organ damage. Functional reserve is predictably low and may worsen rapidly if appropriate treatment is not promptly received.

The higher the bacterial load in the infectious source, the greater the concentration of antibiotic needed to inhibit the growth of the microorganism, and the higher the probability of selecting resistant mutants. Whenever feasible, the bacterial load must be reduced as soon as possible by physical procedures, such as drainage, deobstruction, debridement, and/or removal of the infected foreign material and, if appropriate, correction of the anatomical defect that originated the infection. If the collection is well defined and accessible, it should be drained percutaneously to avoid as much as possible the increase in the inflammatory response produced by surgical aggression. Endoscopic drainage of the bile duct or percutaneous nephrostomy is preferable to surgery. In patients with sepsis or septic shock, a delay from the time of diagnosis to source control greater than 6 hours [74, 75], greater than 12 hours [76, 77] or any degree of delay [78, 79] is associated with a significant increase in mortality. In a study that included 3,663 patients with sepsis or septic shock, mortality was lower in septic patients who



underwent source control [80]. Infected pancreatic necrosis is an exception. In this case, if the patient remains stable, surgery can be delayed to allow adequate demarcation of the necrotic tissue [81].

The following refers to the initial antibiotic treatment regimen:

(1) It must be active against as close as possible to 100% of the potentially implicated microorganisms.

(2) Wherever feasible, it should contain a  $\beta$ -lactam antibiotic.

(3) It must be administered as soon as possible at optimal doses, infusion times, and intervals according to the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters of the antibiotics in patients with sepsis.

Several studies conducted in patients with sepsis or septic shock indicate that in 19% to 30% of cases, the initial empirical antibiotic treatment was not appropriate according to the *in vitro* susceptibility of the causative organism [11, 32, 82, 83]. Likewise, in a study carried out in patients with bacteremia, most of them without sepsis criteria, the percentage of inappropriate empirical treatment was 24.8% [31]. The error rate in the choice of initial antibiotic treatment was higher in infection by multiresistant microorganisms [32, 82]. As might be expected, treatment was most often appropriate when broad-spectrum antibiotic regimens or antibiotic combinations were used [32]. Inappropriate treatment was associated with a significant increase in mortality that was 3.8 [82] or 3.4 [11] times higher than that observed in patients receiving adequate antibiotic treatment. This difference was also observed in patients with bacteremia without sepsis [31, 32].

The study of colonized patients or with prior infection by resistant microorganisms and the comparison patients who are neither colonized nor infected has allowed the design of scales that stratify the individual risk of being infected or not by a multidrug-resistant microorganism. Predictive models of infection by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [66, 84], carbapenem-producing enterobacteria [85], and multi-drug resistant bacteria [86, 87] have been published. In general, the negative predictive value of these scales is high (> 90%), especially if resistant organisms are prevalent in the environment [88]. In contrast, the positive predictive value is low (18–38%) [66, 87, 88]. These scales are valid in the epidemiological setting in which they were established and for the group of patients studied, but they are not necessarily reproducible in different situations and, in any case, they do not ensure the necessary degree of certainty in the initial choice of antibiotic treatment for severe infections.

Among the currently available  $\beta$ -lactam antibiotics, in order from the highest to the lowest antibacterial spectrum and of the likelihood of achieving the optimal PK/PD target against Gram-negative bacilli, we can include: ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and meropenem. The ceftazidime-avibactam association is active against 99% of non-class B carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [95] and 94.2% of *P. aeruginosa* [96]. In the 1980s and 1990s, before

the emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs), ceftazidime was used as monotherapy in empirical treatment regimens for patients with febrile neutropenia [89]. In several prospective, and randomized studies, ceftazidime was compared with imipenem [90] or meropenem [91–94], and no significant differences were observed between the clinical efficacy of cephalosporin and carbapenems.

Ceftolozane-tazobactam is active against 85% of enterobacteria (non-carbapenemase-producing) and 94.6% of *P. aeruginosa*, and meropenem is active against 99% of enterobacteria (non-carbapenemase-producing) and 70.1% of *P. aeruginosa* [95, 96]. If meropenem is chosen, the association with amikacin or colistin should be considered since the percentage of meropenem-resistant *P. aeruginosa* is high, and it is not active against enterobacteria that produce carbapenemases. Ceftolozane-tazobactam should be reserved for the treatment of documented or highly likely *P. aeruginosa* infections.

Against Gram-positive microorganisms, daptomycin, linezolid, tedizolid or vancomycin can be used. The choice depends on the location of the infection, renal function, and the need to use simultaneously other nephrotoxic drugs. The regimens that currently offer the best antibacterial spectrum for initial empirical treatment are the following associations:

(a) ceftazidime-avibactam + daptomycin, linezolid, or vancomycin

(b) meropenem + amikacin or colistin  $\pm$  daptomycin or linezolid

(c) ceftazidime-avibactam + meropenem. This association can reduce the selection of resistance in KPC-producing *Klebsiella* spp. and it has some synergistic activity against *Klebsiella* spp. and *P. aeruginosa* [97, 98]. Therefore, this regimen deserves to be considered if activity against methicillin-resistant *S. aureus* is not considered necessary.

Ceftazidime-avibactam can be substituted for ceftolozane-tazobactam if the patient has a history of infection / bronchial colonization by *P. aeruginosa* or when in the hospitalization unit there is a high colonization pressure by multidrug-resistant *P. aeruginosa*. Similarly, treatment with ceftolozane-tazobactam should be considered when the presence of *P. aeruginosa* is confirmed in the culture of respiratory secretions or rectal swab.

Ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam lack activity against *Bacteroides* of the *fragilis* group. However, except in intra-abdominal infections, the participation of anaerobic microorganisms, in general, is not relevant and appropriate source control is sufficient. However, if needed, Gram-negative anaerobic microorganisms can be treated with the addition of metronidazole or, as a second-level alternative, daptomycin, linezolid, or vancomycin can be replaced by tigecycline, although its activity against *B. fragilis* is limited.

The choice between daptomycin and linezolid depends on the location of the infection. In case of pneumonia or infection of the central nervous system, linezolid is the first alternative. Vancomycin should be considered when daptomycin (pneumo-

nia) or linezolid cannot be used (due to intolerance or thrombocytopenia) and its possible to measure serum concentration to adjust the dose in agreement with recent guidelines [99].

In certain circumstances, an antifungal treatment against *Candida* spp. is deemed necessary. A candin (micafungin, anidulafungin, or caspofungin) or alternatively a triazole (posaconazole, isavuconazole, or voriconazole) can be used. The risk of infection by *Candida* spp. arises, particularly, in patients who have received antibiotic treatment for more than seven days in an ICU, in case of severe pancreatitis, recent upper abdominal surgery, existence of multifocal colonization by *Candida* spp., parenteral nutrition, or renal failure requiring renal replacement techniques. A score  $\geq 2.5$  in the "Candida score" [100] supports the initiation of empirical treatment against *Candida* spp.

The strategy based on the initial use of broad-spectrum antibiotic therapy carries the risk of treating patients who do not have a bacterial infection or the risk of using antibiotics with a broader spectrum than necessary. In a study conducted in two Dutch ICUs of 2,579 patients admitted with a presumed diagnosis of sepsis, the existence of infection was not confirmed in 13% of them [101]. The experience was similar in another study, in which 18% of the patients admitted to the emergency service with a diagnosis of sepsis finally received a noninfectious disease diagnostic [102]. To achieve the highest cure rate, the risk of overtreatment must be assumed. This risk is higher the earlier the treatment is initiated in the course of a potential infection. The challenge is to provide early and appropriate therapy while limiting the side effects of antibiotics in patients who do not need it.

The undesirable effects of antibiotics include the possible toxicity, the risk of selecting resistant mutants, and the impact on the intestinal microbiota reflected in the risk of colitis due to *Clostridioides difficile* and the overgrowth of *Enterococcus*, multi-drug resistant GNB and *Candida* spp. In short treatments, the toxicity of  $\beta$ -lactams is irrelevant except for possible neurotoxicity when high doses are used, especially in patients with renal failure [103]. The effects on the microbiota are mainly dependent on the time of exposure to the antibiotic. Although they can be observed even with the administration of a single dose, they begin to be significant after 72 hours of treatment [104–106]. Therefore, after the first 24–36 hours of treatment, it is necessary and unavoidable to rethink the indication of an initial broad-spectrum therapy. In a study carried out in patients with sepsis or septic shock admitted to an ICU, a significant reduction in mortality was observed in the group of patients in whom antibiotic treatment was de-escalated within the first five days of treatment [107]. If microbiological tests have identified the causative organism, antibiotic treatment should be adjusted to its susceptibility as soon as the antibiogram is available. However, it must be taken into account that, in specific locations (intra-abdominal or gynecological infection or in some skin and soft tissue infections), the isolation of a microorganism does not rule out the possibility of polymicrobial infection.

The risk of overtreatment arises, particularly, when the

microbiological tests are negative, a fact that in some series is observed in more than half of the patients with sepsis [102]. In this scenario, after source control and 24–36 hours of broad-spectrum empirical treatment, the predictable situation is as follows:

(1) The bacterial load will have decreased significantly.

(2) Second, although we still do not know the etiological agent, the list of potential microorganisms can be resonably reduced by evaluating the result of nasal, pharyngeal and / or rectal swab, tracheal aspirate and the determination of (1–3)- $\beta$ -D-glucan. The absence of MRSA, ESBL- or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, and resistant *P. aeruginosa*, as well as a low value of  $\beta$ -D-glucan, permits to narrow the antibiotic spectrum.

(3) Hemodynamic stability and organ function will have improved with normalization of blood pressure and a reduction in the requirement of other supporting measures. Under these conditions empirical treatment can be based on more objective parameters and even more important, the consequences of an error are less critical because the patient's situation offers a greater margin for correction.

The new empirical treatment, probably definitive, must be adapted to the susceptibility of the colonizing microbiota identified in the rectal, pharyngeal, or nasal swabs or the tracheal aspirate. If third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* is isolated (production of ESBLs or cephamycinases), treatment can be done with carbapenems or ceftazidime-avibactam. In the case of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (generally by the production of carbapenemases), treatment can be performed with ceftazidime-avibactam [108] or, in the case of metallo- $\beta$ -lactamases, with the association of ceftazidime-avibactam with aztreonam [109–111] or with cefiderocol (if available) or with colistin as last option. If *P. aeruginosa* is isolated, the treatment is selected according to its susceptibility pattern, giving preference to the most active  $\beta$ -lactam *in vitro* (lower MIC) and with the lower risk of selection for resistant mutants. If the MIC value is not available and the bacterial load is predictably high (respiratory foci), it is preferable to use ceftolozane-tazobactam administered in high doses in extended infusion. If neither *Enterobacteriaceae* with resistance mechanisms nor *P. aeruginosa* are found, we can switch to a third-generation cephalosporin (cefotaxime or ceftriaxone). In any case, both amikacin and colistin can be withdrawn. Treatment with daptomycin, linezolid, or vancomycin should be reconsidered if MRSA is not isolated from the nasal swab and the risk of *Enterococcus* spp. infection is low or non-existent (skin and soft tissue infection or respiratory foci). If (1–3)- $\beta$ -D-glucan is not elevated, the antifungal treatment should also be withdrawn.

Finally, if for any reason, cultures are not available, de-escalation and the choice of definitive empirical treatment should be based on: the past history of colonization/infection, the antibiotics that the patient has received in the past 3 months and colonization pressure from the hospitalization

unit. In a prospective study carried out in a medical intensive care unit, a colonization pressure of *P. aeruginosa* (number of colonized patients/number of patients in the unit) > 0.43 was an independent predictor of acquisition of this microorganism [112].

## DOSAGE, ADMINISTRATION GUIDELINES AND DURATION OF ANTIBIOTIC TREATMENT

Treatment should be started as soon as possible, and it is recommended to start within one hour in patients with septic shock [12] or even earlier (30 minutes) in patients with sepsis and neutropenia [113]. In all other situations, the start of treatment should not be delayed more than three hours after diagnosis.

The first  $\beta$ -lactam dose is 1-2 g iv administered as a bolus (5-10 minutes). The goal is to early reach a high serum concentration to (a) generate a high diffusion gradient into the tissues. In septic shock, the poor blood distribution into the microcirculation can decrease the antibiotic concentration at the infection site. (b) To neutralize the potential increase in the MIC produced by the inoculum effect, and (c) To exceed the concentration necessary to avoid the selection of resistant mutants. Additionally, the initial bolus compensates, at least partially, the increase in the volume of distribution (Vd) and/or in the renal clearance that is observed, in particular, in patients under 55 years of age who have hematological neoplasia or acute pancreatitis or have suffered extensive burns or multiple trauma. It is necessary to remark that the initial dose is independent of the renal function. After the bolus, the rest of the daily dose is administered in a continuous infusion. Another possibility is intermittent administration every 8 hours in a prolonged infusion of 3-4 hours. If this modality is chosen, it is preferable to administer at least 2 g per dose for the first 48 hours. The pharmacodynamic goal is to obtain a free plasma concentration of  $\beta$ -lactam that remains 4 to 8 times over the MIC during 100% of the dosing interval ( $fT \geq 4-8 \times \text{MIC} = 100\%$ ) for continuous infusion or a  $C_{\text{min}}/\text{MIC} \geq 4$  for intermittent infusion. These targets are associated with a lower risk for resistant mutants selection in cases with documented GNB infection [114].

If the use of a renal replacement technique is required (continuous venous-venous hemofiltration, hemodiafiltration, or hemodialysis), it is advisable not to reduce the standard dose of  $\beta$ -lactam, at least during the first 24 hours, particularly for the treatment of multi-drug resistant bacteria. With extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the Vd can be increased by the circuit sequestration and the hemodilution of the priming solutions. However, studies carried out to date do not show a significant variation in the Vd or in the renal clearance. Modern ECMO circuits have minimal adsorption and impact on the pharmacokinetics of most antibiotics; therefore, pharmacokinetic changes reflect more the Vd and the renal clearance variations typical from critically ill patients and cannot be attributed to ECMO therapy by itself [115].

Amikacin is administered as a single daily dose of 25 mg/kg of total body weight [116]. The risk of renal toxicity is probably negligible if treatment is reduced to a single day [117] and is low with regimens of  $\leq 3$  days [118], provided that other potentially nephrotoxic drugs are not used simultaneously such as vancomycin [119]. Serum concentration does not need to be determined if treatment is limited to less than three doses.

The duration of antibiotic treatment depends on (a) the possibility of carrying out adequate source control and (b) on two characteristics of the microorganism, how fast bacteria duplicates and the ability to generate quiescent forms or persistent bacteria, usually within biofilms. Microorganisms that grow in the cell cytoplasm usually have long duplication periods and, in general, require prolonged treatments. In contrast, microorganisms that grow in the interstitial space have short duplication periods of approximately 1 hour, and optimal exposure ( $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ ) to an active antibiotic can kill them at a similar rate to that observed *in vitro*. Most acute infections with sepsis are caused by planktonic extra-cellular microorganisms that rapidly duplicate in the interstitial space.

The duration of antibiotic treatment can be limited to a period of around seven days if the following conditions are met: (a) an appropriate source control has been carried out (including the elimination of any foreign material), (b) the patient is afebrile, hemodynamically stable and with improvement of the baseline symptoms, during the last 48-72 hours, and (c) the CRP is < 2.5 mg/L or has decreased > 50% with respect to the maximum value or the PCT is  $\leq 0.5$  ng/mL or has decreased  $\geq 80\%$  from the maximum value [120].

A meta-analysis of 5 studies that examined the duration of antibiotic treatment in patients with *Enterobacteriaceae* bacteremia did not find significant differences in the mortality of patients treated for more or less than ten days [121]. Several subsequent publications, also referring to hospitalized patients with *Enterobacteriaceae* bacteremia, confirmed that in patients who reach clinical stability before the seventh day, a 7-day course of antibiotics is not inferior to a 14-day course [122-125]. This recommendation does not apply to staphylococcal bacteremia or candidemia. These microorganisms are associated with a significant risk of metastasis and, even in case of uncomplicated infection, maintaining antibiotic treatment for two weeks after the first negative blood culture is mandatory.

Clinical cure is not necessarily accompanied by bacterial eradication. If the microorganism persists in the bronchial secretion, urine, or intestinal microbiota, it may cause a new infection. In patients with pneumonia, the persistence of MRSA in a nasal swab or a nonfermenting GNB in bronchial secretions is associated with a high risk of recurrence [126]. Extending the duration of treatment for ventilator-associated pneumonia can increase the eradication rate of non-fermenting GNB from bronchial secretions but it could increase the risk of selection of resistant microorganisms [127]. The potential solution lies in the addition of inhaled antibiotic treatment to reduce the density of bronchial colonization.

## CONFLICT OF INTERESTS

RSG, JM, and RA have received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer. JP has received honoraria for lectures from Pfizer, MSD, Shionogi and Menarini and for advisory boards Pfizer, Shionogi, and Menarini. MS has received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer, MSD, Gilead, Angelini and Janssen. AE has received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer, Gilead, MSD and Shionogi. JP has received honoraria for lectures from Pfizer, MSD, Angelini, Astellas, Advanz and Menarini. AS, has received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer, MSD, Angelini, Shionogi, Menarini and Gilead. Rest of authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:259–72.
2. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2:380–6.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775–87.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762–74.
5. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bello-mo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317:290–300.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
7. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Yu C-J, Ko W-J. Severe Sepsis and Septic Shock: Timing of Septic Shock Onset Matters. *Shock*. 2016;45:518–24.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
9. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.
10. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011;140:1223–31.
11. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2014;42:2342–9.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
13. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–48.
14. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749–55.
15. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376:2235–44.
16. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med*. 2017;45:623–9.
17. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:1602–12.
18. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, Hoff A, Steinbach M, Kumar V, et al. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46:500–5.
19. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019;155:938–46.
20. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020;24:29.
21. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2008;36:1518–22.
22. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35:871–81.
23. Zasowski EJ, Bassetti M, Blasi F, Goossens H, Rello J, Sotgiu G, et al. A Systematic Review of the Effect of Delayed Appropriate Antibiotic Treatment on the Outcomes of Patients With Severe Bacterial Infections. *Chest*. 2020;158:929–38.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Con-



- ference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
25. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153:646–55.
26. Liu Y-C, Luo Y-Y, Zhang X, Shou S-T, Gao Y-L, Lu B, et al. Quick Sequential Organ Failure Assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2019;14:603–15.
27. Luo J, Jiang W, Weng L, Peng J, Hu X, Wang C, et al. Usefulness of qSOFA and SIRS scores for detection of incipient sepsis in general ward patients: A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2019;51:13–8.
28. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:856–63.
29. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:436–41.
30. Bonine NG, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Impact of Delayed Appropriate Antibiotic Therapy on Patient Outcomes by Antibiotic Resistance Status From Serious Gram-negative Bacterial Infections. *Am J Med Sci*. 2019;357:103–10.
31. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García M V, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:472–8.
32. Kadri SS, Lai YL, Warner S, Strich JR, Babiker A, Ricotta EE, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:241–51.
33. Chen H-C, Lin W-L, Lin C-C, Hsieh W-H, Hsieh C-H, Wu M-H, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:947–53.
34. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4851–63.
35. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect*. 2017;74:131–41.
36. Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavošchi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106184.
37. Devran O, Karakurt Z, Adigüzel N, Güngör G, Moçin OY, Balci MK, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7:47.
38. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51:e106–9.
39. Robert Boter N, Mòdol Deltell JM, Casas Garcia I, Rocamora Blanch G, Lladós Beltran G, Carreres Molas A. Activation of a code sepsis in the emergency department is associated with a decrease in mortality. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:255–60.
40. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72:273–82.
41. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner Y. C-reactive protein (CRP): an important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:364–9.
42. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;15:1026–32.
43. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219–25.
44. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447–52.
45. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38:59–68.
46. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31:349–55.
47. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.e2.
48. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent J-L, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2011;15:R88.
49. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;35:805–11.
50. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0129450.
51. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7:458.
52. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et



- al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;45:781–9.
53. Sager R, Wirz Y, Amin D, Amin A, Hausfater P, Huber A, et al. Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1873–80.
  54. Suarez-de-la-Rica A, Maseda E, Anillo V, Tamayo E, Garcia-Bernedo CA, Ramasco F, et al. Biomarkers (Procalcitonin, C Reactive Protein, and Lactate) as Predictors of Mortality in Surgical Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16:346–51.
  55. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019;171:547–54.
  56. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook TT. The Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;67:1–7.
  57. van Saene HK, Damjanovic V, Murray AE, de la Cal MA. How to classify infections in intensive care units--the carrier state, a criterion whose time has come? *J Hosp Infect*. 1996;33:1–12.
  58. Ruppé E, Andremont A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front Microbiol*. 2013;4:129.
  59. Aitken SL, Sahasrabhojane P V, Kontoyiannis DP, Savidge TC, Arias CA, Ajami NJ, et al. Alterations of the Oral Microbiome and Cumulative Carbapenem Exposure Are Associated With Stenotrophomonas maltophilia Infection in Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Chemotherapy. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;72:1507–13.
  60. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55:905–14.
  61. Stoma I, Littmann ER, Peled JU, Giral S, van den Brink MRM, Pamer EG, et al. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020.
  62. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med*. 2008;34:2169–75.
  63. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:575–9.
  64. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60:1153–61.
  65. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnelli RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65:208–15.
  66. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20:1357–62.
  67. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, Gracia-Ahufinger I, Serrano J, Madrigal MD, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:3242–9.
  68. Alenazy H, Alghamdi A, Pinto R, Daneman N. Candida colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021;102:357–62.
  69. Finkelman MA. Specificity Influences in (1→3)- $\beta$ -D-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J fungi (Basel, Switzerland)*. 2020;7.
  70. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:69–80.
  71. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043–9.
  72. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7:e46561.
  73. Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9:e87315.
  74. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*. 2014;18:R87.
  75. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18:R42.
  76. Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:755–66.

77. Chao W-N, Tsai C-F, Chang H-R, Chan K-S, Su C-H, Lee Y-T, et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2013;206:32–9.
78. Wong C-H, Chang H-C, Pasupathy S, Khin L-W, Tan J-L, Low C-O. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1454–60.
79. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2013;100:1045–9.
80. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45:11–9.
81. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S49–62.
82. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18:596.
83. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146–55.
84. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3514–20.
85. Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. *Am J Infect Control*. 2016;44:134–7.
86. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:615.
87. Nseir S, Graillès G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I, Durocher A. Accuracy of American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;16:902–8.
88. Xie J, Ma X, Huang Y, Mo M, Guo F, Yang Y, et al. Value of American Thoracic Society guidelines in predicting infection or colonization with multidrug-resistant organisms in critically ill patients. *PLoS One*. 2014;9:e89687.
89. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1986;315:552–8.
90. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13:165–76.
91. Lindblad R, Rödger S, Adriansson M, Andreasson B, Bäckström B, Johansson P, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia--a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:237–43.
92. Malik I, Shaharyar. Comparison of meropenem with ceftazidime as monotherapy of cancer patients with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Pak Med Assoc*. 2002;52:15–8.
93. Ferdosian F, Ghiliyan R, Hashemi A, Akhondzadeh B, Gholampoor E. Comparing the efficacy of ceftazidime and meropenem in treatment of febrile neutropenia in pediatric patients with cancer. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;3:103–7.
94. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:841–53.
95. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017–2018). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96:114833.
96. Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1825–35.
97. Mikhail S, Singh NB, Kebraei R, Rice SA, Stamper KC, Castanheira M, et al. Evaluation of the Synergy of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Meropenem, Amikacin, Aztreonam, Colistin, or Fosfomycin against Well-Characterized Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63.
98. Nath S, Moussavi F, Abraham D, Landman D, Quale J. In vitro and in vivo activity of single and dual antimicrobial agents against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:431–6.
99. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Society, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Society. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2020;77:835–64.
100. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730–7.
101. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015;19:319.
102. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50:814–20.
103. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:497–506.

104. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1383–91.
105. Drusano GL, Louie A, MacGowan A, Hope W. Suppression of Emergence of Resistance in Pathogenic Bacteria: Keeping Our Powder Dry, Part 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:1183–93.
106. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis.* 2007;195:1818–27.
107. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:3665–74.
108. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeru. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020.
109. Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Sträter J, Schouls L, van Dijk K, et al. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2020;75:773–5.
110. Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D, Wenzler E. Searching for the Optimal Treatment for Metallo- and Serine- $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae: Aztreonam in Combination with Ceftazidime-avibactam or Meropenem-vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63.
111. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padullés A, Càmarà J, Lozano T, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:1104–6.
112. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit Care.* 2015;19:218.
113. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3799–803.
114. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:1407–43.
115. Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33:71–82.
116. Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14:R53.
117. Cobussen M, de Kort JML, Dennert RM, Lowe SH, Stassen PM. No increased risk of acute kidney injury after a single dose of gentamicin in patients with sepsis. *Infect Dis (London, England).* 2016;48:274–80.
118. Carlsen S, Boel J, Jarlöv JO, Gjørup I, Søborg C, Arpi M. The effect of short-course gentamicin therapy on kidney function in patients with bacteraemia—a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2018;37:2307–12.
119. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, Juffermans N, van der Poll T, Bonten MJM, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64:1731–6.
120. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–27.
121. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, Mylonakis E. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63.
122. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69:1091–8.
123. Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Aslanian P, Bagshaw SM, Carignan A, et al. 7 versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials.* 2018;19:111.
124. Hojat LS, Bessesen MT, Huang M, Reid M, Knepper BC, Miller MA, et al. Effectiveness of Shorter Versus Longer Durations of Therapy for Common Inpatient Infections Associated With Bacteremia: A Multicenter, Propensity-Weighted Cohort Study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71:3071–8.
125. von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323:2160–9.
126. Albin OR, Henig O, Patel TS, Valley TS, Pogue JM, Petty LA, et al. Clinical Implications of Microbiologic Treatment Failure in the Setting of Clinical Cure of Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71:3033–41.
127. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290:2588–98.