



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 1988-9518

Volumen 37

Número 2

Abril 2024

Páginas: 121-202



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 2024
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
VicPG

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)
V. Asensi (Oviedo)
E. Bouza (Madrid)
R. Cantón (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. González del Castillo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
E. Maseda (Madrid)

J. Mensa (Barcelona)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. Salavert (Valencia)
A. Soriano (Barcelona)
A. Torres (Barcelona)
C. Fariñas (Santander)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
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)

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)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Linares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
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. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avil (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 37
Número 2
Abril 2024

Revisión	Importancia de los Centros Nacionales de Gripe en la vigilancia de virus aviáres de alta patogenicidad. El momento para One-Health es ahora	121
	Iván Sanz-Muñoz, José M Eiros, Marta Hernández	
	Seguridad de las fluoroquinolonas	127
	José Barberán, Alicia De La Cuerda, María Isabel Tejeda González, Ana López Aparicio, Carlos Monfort Vinuesa, Alejandro Ramos Sánchez, Lourdes Cristina Barberán	
	Virus respiratorio sincitial: un nuevo tiempo	134
	Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Teresa Hernández-Sampelayo, Javier Gómez-Pavón, Juan González Del Castillo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Rosa Rodríguez Fernandez, Marta Kestler, Emilio Bouza	
Originales	Comparación de la calidad de vida en personas que viven con infección por VIH en seguimiento mediante atención farmacéutica según metodología capacidadmotivación-oportunidad vs. seguimiento convencional. Proyecto MAS-VIH	149
	José Manuel Martínez Sesmero, Luis Margusino Framiñan, Mercedes Gimeno Gracia, Vera Áreas Del Águila, Herminia Navarro Aznares, María José Huertas Fernández, Emilio Molina Cuadrado, Pilar Díaz Ruiz, María Teresa Martín Conde, Elena Alonso Grandes, Alicia Lázaro López, Ramón Morillo Verdugo	
	Eficacia de delafloxacino solo y en combinación con cefotaxima frente a aislados invasivos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> no sensible a cefotaxima	158
	Esther Ríos, Marta Pérez, Juan Carlos Sanz, Alberto Delgado-Iribarren, Iciar Rodríguez-Avial	
	Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los servicios de urgencias españoles: Estudio PROA-URG	163
	Jesús Ruiz Ramos, Ana Suárez-Lledó Grande, María Rosario Santolaya Perrín, Carmen Caba-Illero Requejo, Mariam Hijazi Vega, Laia López Vinardell, Ángeles García Martín, Ylenia Campos Baeta, Ana Josefa Marcos González, Montserrat Alonso Díez, Silvia Conde Giner, Saúl Herrera Carranza, Ana Such Díaz, Margarita Prats Riera, Lara Menendez Liendo, Cristina Toro Blanch, Ana Revuelta Amallo, Cristina Calzón Blanco En Representación Del Grupo Proa-Urgencias	
Originales breves	Prevalencia y factores de riesgo de infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en niños	170
	Paula Marín Oliván, Susana Ferrando Monleón, José Rafael Bretón-Martínez, Andrés Piolatti Luna, Idoia Hernández Monleón, Cristina Fuertes Latasa, David Navarro Ortega, Javier Colomina Rodríguez	
	¿Está en sus ojos? Correlación entre microorganismos aislados de aspirados bronquiales e hisopos conjuntivales en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	176
	Jorge Ligeró-López, Luis Escosa-García, Cristina Schüffelmann-Gutiérrez, María Laplaza-González, María Inmaculada Quiles-Melero, Francisco Moreno-Ramos, Fernando Baquero-Artigao, Juana Cacho-Calvo, Emilio Cendejas-Bueno	

Sumario

Volumen 37
Número 2
Abril 2024

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director	Nocardiosis diseminada	180
	Laura Rita Iotti, Mónica De Frutos, Belén Lorenzo-Vidal, José M. Eiros	
	Monitorización farmacocinética de isavuconazol en un paciente con soporte de oxigenación por membrana extracorpórea	183
	Elena Herranz-Bayo, Rafael Huarte-Lacunza, Pilar Sánchez-Chueca, Irene Aguiló-Lafarga, Andrea Pinilla-Rello, Eva Sampedro-Calavia	
	La prueba β-Carba[®] puede determinar de forma rápida las carbapenemasas en la rutina del laboratorio de Microbiología	186
	José María Serrano-Romero, Ana Román-De-La-Torre, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	Penetración en líquido cefalorraquídeo y uso de ceftarolina en ventriculitis asociada a drenaje ventricular externo	189
	Isabel Ramos, Adela Benítez-Cano, Sonia Luque, Luisa Sorlí, Ramon Adalia	
	Un patógeno inesperado en el líquido amniótico de una paciente diagnosticada de corioamnionitis	191
	Eduardo Rubio-Mora, Juana Cacho-Calvo, Inmaculada Quiles Melero	
	Absceso en psoas secundario a infección de endoprótesis aortica abdominal por <i>Listeria monocytogenes</i>	193
	Belén González Fernández, Sonsoles Garcinuño Pérez, Laura Sánchez-De Prada, Ignacio Eiros-Bachiller, José Antonio Brizuela Sanz, José M. Eiros	
	Paciente con alergia a medicamentos antituberculosos de primera línea	196
	Xabier Larrea Urtaran, Anna Dordà Benito, Laura Gratacós Santanach, Elisabet Nogué Pujadas, Raquel Aguilar Salmeron, Xavier Salgado Serrano	
	Echinococosis lumbosacra secundaria a otras presuntas localizaciones primarias	199
	Domingo Fernández Vecilla, Mary Paz Roche Matheus, María Carmen Nieto Toboso, Roberto Mongil Escudero, Víctor Miguel Martínez, Itxaso Lombide Aguirre, Josu Mirena Baraia-Etxaburu Artetxe, Fernando Díez Renovales, Jaume Rosselló Soria, José Luis Díaz De Tuesta Del Arco	

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 37
Number 2
April 2024

Review	Importance of National Influenza Centers in the surveillance of highly pathogenic avian viruses. The time for One-Health is now Iván Sanz-Muñoz, José M Eiros, Marta Hernández	121
	Safety of fluoroquinolones José Barberán, Alicia de la Cuerda, María Isabel Tejeda González, Ana López Aparicio, Carlos Monfort Vinuesa, Alejandro Ramos Sánchez, Lourdes Cristina Barberán	127
	Respiratory syncytial virus: A new era Julián Ruiz-Galiana, Rafael Cantón, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Teresa Hernández-Sampelayo, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Fernando Rodríguez-Artalejo, Rosa Rodríguez Fernandez, Marta Kestler, Emilio Bouza	134
Originals	Comparison of quality of life in patients living with HIV infection through pharmaceutical care according to CMO methodology vs. conventional follow-up. MAS-VIH project José Manuel Martínez Sesmero, Luis Margusino Framiñan, Mercedes Gimeno Gracia, Vera Áreas del Águila, Herminia Navarro Aznares, María José Huertas Fernández, Emilio Molina Cuadrado, Pilar Díaz Ruiz, María Teresa Martín Conde, Elena Alonso Grandes, Alicia Lázaro López, Ramón Morillo Verdugo	149
	Efficacy of delafloxacin alone and in combination with cefotaxime against cefotaxime non-susceptible invasive isolates of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Esther Ríos, Marta Pérez, Juan Carlos Sanz, Alberto Delgado-Iribarren, Iciar Rodríguez-Avial	158
	Antibiotic stewardship programs in the Spanish emergency services: PROA-URG Study Jesús Ruiz Ramos, Ana Suárez-Lledó Grande, María Rosario Santolaya Perrín, Carmen Caba-Illero Requejo, Mariam Hijazi Vega, Laia López Vinardell, Ángeles García Martín, Ylenia Campos Baeta, Ana Josefa Marcos González, Montserrat Alonso Díez, Silvia Conde Giner, Saúl Herrera Carranza, Ana Such Díaz, Margarita Prats Riera, Lara Menendez Liendo, Cristina Toro Blanch, Ana Revuelta Amallo, Cristina Calzón Blanco en representación del grupo PROA-Urgencias	163
Brief Report	Prevalence and risk factors for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection in children Paula Marín Oliván, Susana Ferrando Monleón, José Rafael Bretón-Martínez, Andrés Piolatti Luna, Idoia Hernández Monleón, Cristina Fuertes Latasa, David Navarro Ortega, Javier Colomina Rodríguez	170
	Is it in their eyes? Correlation between microorganisms isolated from bronchial aspirates and conjunctival swabs in a Pediatric Intensive Care Unit Jorge Ligeró-López, Luis Escosa-García, Cristina Schüffelmann-Gutiérrez, María Laplaza-González, María Inmaculada Quiles-Melero, Francisco Moreno-Ramos, Fernando Baquero-Artigao, Juana Cacho-Calvo, Emilio Cendejas-Bueno	176



Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 37
Number 2
April 2024

Letters to the editor

- | | |
|--|------------|
| Disseminated nocardiosis | 180 |
| Laura Rita Iotti, Mónica de Frutos, Belén Lorenzo-Vidal, José M. Eiros | |
| Pharmacokinetic monitoring of isavuconazole in a patient with extracorporeal membrane oxygenation support | 183 |
| Elena Herranz-Bayo, Rafael Huarte-Lacunza, Pilar Sánchez-Chueca, Irene Aguiló-Lafarga, Andrea Pinilla-Rello, Eva Sampedro-Calavia | |
| The β Carba[®] test can quickly determine the carbapenemases in the microbiology laboratory | 186 |
| José María Serrano-Romero, Ana Román-de-la-Torre, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández | |
| Penetration in cerebrospinal fluid and use of ceftaroline in ventriculitis associated with external ventricular drainage | 189 |
| Isabel Ramos, Adela Benítez-Cano, Sonia Luque, Luisa Sorlí, Ramon Adalia | |
| An unexpected pathogen in the amniotic fluid of a patient with chorioamnionitis | 191 |
| Eduardo Rubio-Mora, Juana Cacho-Calvo, Inmaculada Quiles Melero | |
| Abscess in the psoas secondary to infection of the abdominal aortic stent by <i>Listeria monocytogenes</i> | 193 |
| Belén González Fernández, Sonsoles Garcinuño Pérez, Laura Sánchez-de Prada, Ignacio Eiros-Bachiller, José Antonio Brizuela Sanz, José M. Eiros | |
| Patient with allergy to first-line antituberculosis drugs | 196 |
| Xabier Larrea Urtaran, Anna Dordà Benito, Laura Gratacós Santanach, Elisabet Nogué Pujadas, Raquel Aguilar Salmeron, Xavier Salgado Serrano | |
| Secondary lumbosacral echinococcosis as presumptive sequelae of other primary locations | 199 |
| Domingo Fernández Vecilla, Mary Paz Roche Matheus, María Carmen Nieto Toboso, Roberto Mongil Escudero, Víctor Miguel Martínez, Itxaso Lombide Aguirre, Josu Mirena Baraia-Etxaburu Artetxe, Fernando Díez Renovales, Jaume Rosselló Soria, José Luis Díaz de Tuesta del Arco | |
-

Iván Sanz-Muñoz^{1,2,3} 
José M Eiros^{1,4,5,6} 
Marta Hernández^{1,4} 

Importancia de los Centros Nacionales de Gripe en la vigilancia de virus aviáres de alta patogenicidad. El momento para *One-Health* es ahora

¹Centro Nacional de Gripe, Valladolid, España

²Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León, ICSCYL, Soria, España

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, España

⁴Área de Microbiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

⁶Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Article history

Received: 17 November 2023; Revision Requested: 10 December 2023; Revision Received: 11 December 2023;
Accepted: 19 December 2023; Published: 11 January 2024

RESUMEN

Desde el año 1996 el subtipo de gripe aviar de alta patogenicidad A(H5N1) ha estado casi de forma ininterrumpida causando brotes en aves salvajes y domésticas, además de casos en seres humanos con una mortalidad cercana al 50%. Sin embargo, los años de mayor circulación han sido precisamente los años posteriores a la pandemia de COVID-19, en los que se han registrado diversos casos en humanos en lugares donde nunca antes habían aparecido, además de múltiples casos en mamíferos salvajes, domésticos y peri domésticos, que entrañan cierta preocupación por el riesgo que puede suponer para el salto del virus al ser humano través de cadenas de transmisión de mayor o menor extensión. El brote actual de A(H5N1) nos muestra que el concepto *One-Health* debe estar más vivo que nunca para aunar esfuerzos entre profesionales de diferentes sectores de la sanidad humana, animal y medio ambiental para evitar o minimizar estos riesgos, de tal forma que los laboratorios de referencia como los Centros Nacionales de Gripe dispongan de los medios humanos y materiales para ofrecer información rápida y relevante en el menor tiempo posible antes emergencias de este tipo. Las herramientas de diagnóstico y seguimiento que se deben utilizar en estos casos deben estar disponibles para cualquier eventualidad, y llegar más allá de los datos básicos debe ser una premisa indispensable para poder hacer un seguimiento pormenorizado que sirva para acotar brotes, limitar la difusión de la enfermedad, y ayudar al diseño de futuras vacunas pandémicas frente a virus aviáres.

Palabras clave: Gripe aviar; pandemia; barrera de especie; brotes; vigilancia;

Importance of National Influenza Centers in the surveillance of highly pathogenic avian viruses. The time for *One-Health* is now

ABSTRACT

Since 1996, the highly pathogenic avian influenza subtype A(H5N1) has been causing almost uninterrupted outbreaks in wild and domestic birds, as well as cases in humans with a mortality rate close to 50%. However, the years of greatest circulation have been precisely the years following the COVID-19 pandemic, in which several cases have been recorded in humans in places where they had never appeared before, in addition to multiple cases in wild, domestic and peri-domestic mammals, which raise some concern about the risk that the virus may jump to humans through chains of transmission of greater or lesser extent. The current outbreak of A(H5N1) shows us that the *One-Health* concept should be more alive than ever to join efforts between professionals from different sectors of human, animal and environmental health to avoid or minimize these risks, so that reference laboratories such as the National Influenza Centers have the human and material resources to provide rapid and relevant information in the shortest possible time before emergencies of this type. The diagnostic and monitoring tools to be used in these cases must be available for any eventuality, and going beyond the basic data must be an indispensable premise to be able to carry out a detailed monitoring that serves to limit outbreaks, limit the spread of the disease, and help in the design of future pandemic vaccines against avian viruses.

Key words: Avian influenza; pandemic; species barrier; outbreak; surveillance;

Correspondencia:
Dr. Iván Sanz-Muñoz
National Influenza Centre, Valladolid, Spain
Calle Rondilla de Santa Teresa s/n, Edificio Rondilla, Hospital Clínico Universitario de
Valladolid, Valladolid, Spain
E-mail: isanzm@saludcastillayleon.es

La pandemia de COVID-19 nos ha enseñado que la vigilancia virológica y epidemiológica es esencial para limitar las consecuencias de la aparición de nuevos microorganismos que supongan una amenaza para la especie humana. Sin una densa red de laboratorios de referencia hubiera sido imposible detectar tan rápidamente los primeros casos de COVID-19 que surgieron en el mercado de Huanan en la ciudad China de Wuhan [1], ni realizar la secuenciación del SARS-CoV-2 en un tiempo récord, lo que permitió diseñar las primeras vacunas de ARNm y comenzar a administrarlas en el plazo de menos de un año [2].

Sin embargo, en esta ecuación falta un elemento clave y que en el último año ha ganado fuerza. Es el concepto de “Una sola salud” o “One Health” [3], que aúna los esfuerzos tanto de la sanidad humana, como animal y medioambiental, bajo un mismo paraguas que integra distintos profesionales, como médicos, biólogos y veterinarios, entre otros. Gracias a este tipo de colaboraciones multidisciplinares, tanto el SARS-CoV-2 como otros virus con potencial pandémico están siendo vigilados desde su origen, y el conocimiento de la relación del ser humano con la naturaleza permite descubrir los pormenores del salto de barrera de especie y darnos pistas sobre como paliarlo.

En el año 2023, la amenaza ya no fue tanto la COVID-19, que siguió suponiendo un desafío de Salud Pública, pero afortunadamente ya no de tanta índole gracias a las vacunas, la mejora del tratamiento de los enfermos y la reducción en la virulencia del virus [4]; sino que el problema se trasladó a un viejo sospechoso, el virus gripal del subtipo A(H5N1) de origen aviar cuya amenaza comenzó en el año 1996 y que entre este año y el 2023 ha causado casos tanto en aves salvajes como

domésticas, diferentes especies de mamíferos y en torno a 850 casos en humanos con una mortalidad cercana al 50% (Tabla 1) [5–7]. Dicha primera cepa fue denominada como A/goose/Guangdong/1/1996 y fue una de muchas que se detectaron tanto en animales como en seres humanos hasta el año 2023. De hecho, el primer caso de gripe aviar en humanos fue detectado en Hong Kong en el año 1997 tras un brote de aves de corral. El número de brotes de gripe aviar en animales desde el año 2005 no ha hecho más que incrementarse, siendo los años 2020, 2021 y 2022 los peores que se han registrado hasta la fecha (Figura 1).

El subtipo A(H5N1) no ha dejado de amenazar a nuestra especie desde entonces, pero los años 2021 a 2023 fueron especialmente relevantes dado que el virus saltó a zonas del mundo en las que nunca se habían detectado casos, como por ejemplo la región sudamericana [8,9]. De hecho, han aparecido múltiples casos tanto en mamíferos domésticos como peri domésticos y salvajes, como los observados en focas comunes en Estados Unidos de América, visones americanos en granjas peleteras en Galicia [10], granjas peleteras de zorros en Finlandia [11], gatos domésticos en Polonia [12], o la elevadísima mortandad de leones marinos en Chile y Perú [13,14]. En algunos de estos casos en mamíferos se detectaron algunas mutaciones de adaptación a estos animales como la D701N y la E627K en la proteína PB2 [15,16], que permite una mejor replicación del virus a la temperatura fisiológica de los mamíferos. Durante este brote, se han documentado un total de 6 casos en seres humanos hasta diciembre de 2022 causados por el subclado 2.3.4.4b del subtipo A(H5N1) en Reino Unido, Estados Unidos de América, España y China, y posteriormente en el año 2023

Tabla 1

Número de casos y muertes detectadas en humanos del subtipo de gripe aviar (H5N1) en el mundo desde 2003 hasta noviembre de 2022. Modificado de [5].

País	2003-2009		2010-2014		2015-2019		2020		2021		2022		Total	
	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes
Azerbaiyán	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladés	1	0	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	8	1
Camboya	9	7	47	30	0	0	0	0	0	0	0	0	56	37
Canadá	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
China	38	25	9	5	6	1	0	0	0	0	1	1	54	32
Yibuti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egipto	90	27	120	50	149	43	0	0	0	0	0	0	359	120
India	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Indonesia	162	134	35	31	3	3	0	0	0	0	0	0	200	168
Irak	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Laos	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	2
Mianmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nepal	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistán	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
España	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
Tailandia	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turquía	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Reino Unido	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Estados Unidos de América	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Vietnam	112	57	15	7	0	0	0	0	0	0	0	0	127	64
Total	468	282	233	125	160	48	1	0	2	1	4	1	868	457

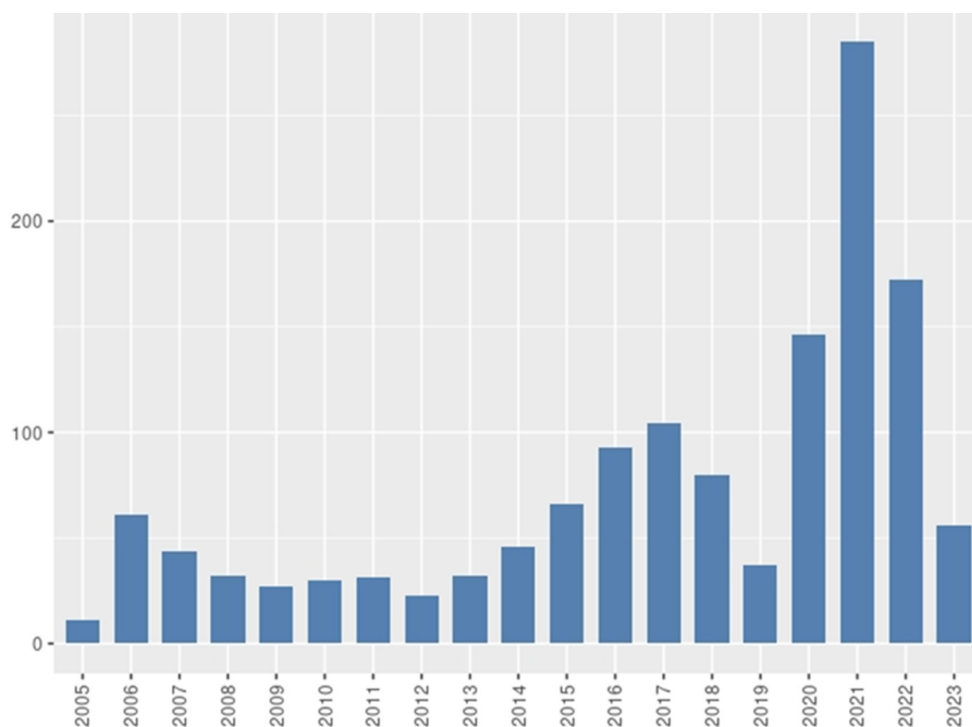


Figura 1 Número de brotes de gripe aviar en animales desde el año 2005. Modificado de [26].

un total de 6 casos humanos en Camboya, China, Ecuador y Vietnam, dos de ellos con desenlace fatal.

Desde el año 2021 se han observado cepas del subtipo A(H5N1) altamente patogénicas (HPAI, *High Pathogenic Avian Influenza*) que han evolucionado por su reorganización genética con otras cepas de baja patogenicidad (LPAI, *Low Pathogenic Avian Influenza*) procedentes de aves silvestres y de corral africanas y europeas [17]. Entre 2020 y 2022, Europa, América y África se han convertido en el epicentro de la gripe aviar, y las aves salvajes han tenido un papel fundamental en la expansión de este subtipo. Un estudio publicado durante 2023 [9] revela importantes alteraciones en la ecología y evolución de los virus H5 HPAI, incluido un cambio en su distribución mundial, que se ha extendido más allá de Asia. Por tanto, urge desarrollar medidas de control sistemático de las aves domésticas y salvajes para limitar la propagación viral y controlar la prevalencia de la gripe aviar HPAI en las poblaciones mundiales de aves, así como seguir investigando la evolución viral para mitigar y reaccionar ante nuevas cepas que se podrían convertir potencialmente en una próxima pandemia.

Pero toda esta vigilancia debe ir de alguna forma coordinada. De lo contrario, no sería suficiente para evitar la propagación de virus aviáres HPAI a la población humana. Y de ahí precisamente viene la necesidad de integrar de manera rotunda y sin dilación el concepto *One-Health* en la vigilancia y prevención de enfermedades zoonóticas con riesgo de trans-

misión a nuestra especie. Sobre todo, si se utilizan herramientas y sistemas ya existentes que pueden mejorarse para que funcionen de forma óptima hacia este fin, sin dejar de lado el objetivo que tenían previamente designado [18]. Hablamos de la red mundial de vigilancia de la gripe de la Organización Mundial de la Salud (*Global Influenza Surveillance and Response System*, GISRS) que, a través de sus más de 150 Centros Nacionales de gripe (CNGs) y sus 6 Centros Colaboradores (WHO CCs), vigilan anualmente las infecciones gripales humanas durante las epidemias estacionales [19–21]. Este sistema, que es uno de los más antiguos del mundo, está muy centrado en la vigilancia virológica y epidemiológica de la gripe humana con un objetivo claro, adaptar las vacunas antigripales de cada temporada [22], además de aportar datos de carga de enfermedad y de características virológicas de los virus gripales circulantes. Sin embargo, dentro de esta red existen un total de 13 laboratorios nacionales referencia para H5 que vigilan activamente este tipo de infecciones [23].

En el caso de España existen actualmente tres CNGs (Valladolid, Madrid y Barcelona) que trabajan coordinadamente junto con el Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas para vigilar la gripe humana. Algunos de estos CNGs, como el de Valladolid, está llevando a cabo sinergias con la rama veterinaria para ampliar la vigilancia a nivel zoonótico y disponer de herramientas que mitiguen la interfaz entre el ser humano y los animales y el medio ambiente. Durante los brotes de los años 2021–2023, el CNG de Valladolid, por ejemplo,

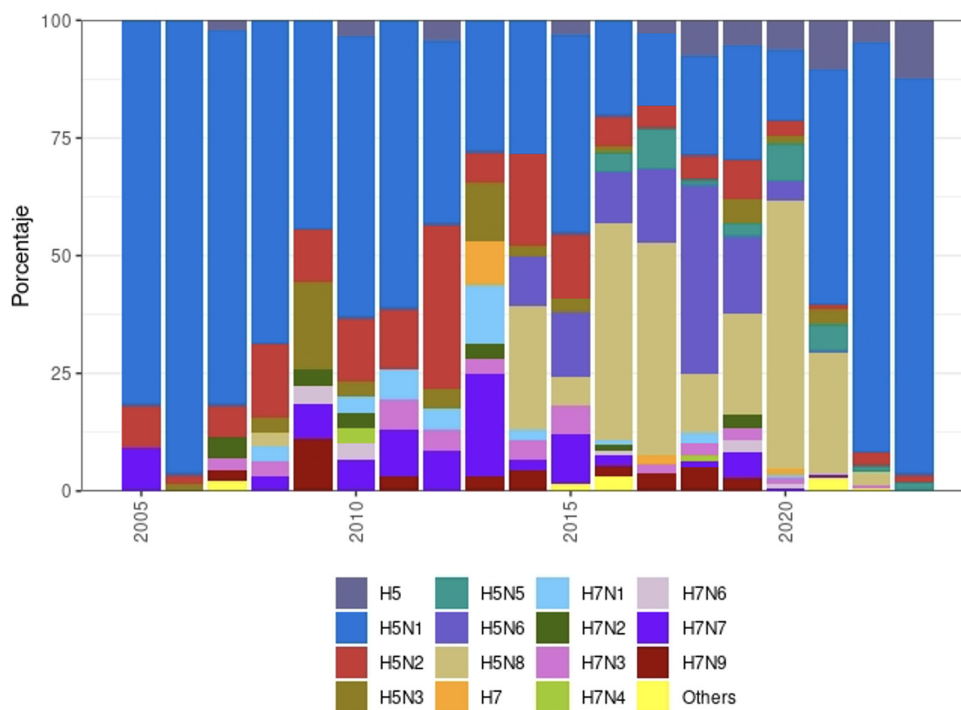


Figura 2 | Porcentaje de genotipos de gripe aviar identificados a nivel mundial desde el año 2005. Modificado de [26].

realizó análisis molecular específico frente al subtipo A(H5N1) en los trabajadores y veterinarios en contacto con los casos de dos brotes de H5 HPAI en una granja de ocas de la localidad vallisoletana de La Cisterniga en diciembre de 2022 [24] y en una granja de pavos de la localidad segoviana de Fuenterebollo [25]. En ambos casos se utilizaron reactivos específicos frente a A(H5N1) y controles positivos suministrado por el CDC, no detectándose el virus en ninguna de las muestras. Ninguna de las personas analizadas mostró ningún tipo de síntoma, y los resultados además fueron confirmados como negativos por el Instituto de Salud Carlos III, lo que demuestra la robustez de la metodología y la operatividad de este tipo de centros en el caso de que sucedan brotes en seres humanos.

Sin embargo, esto es solo un ejemplo de lo que los CNGs y otros laboratorios de referencia deben hacer para mitigar los brotes de gripe aviar HPAI que puedan suceder. El análisis de laboratorio es solo una parte, aunque indispensable, de este análisis. El muestreo de aves muertas realizado por los veterinarios es esencial para detectar rápidamente los brotes, tanto en aves salvajes como estabuladas, y debe ir rápidamente coordinado con el muestreo de las personas implicadas y relacionadas con estos brotes. A través de esta visión *One-Health* de estas situaciones puede obtenerse un resultado muy rápido, de tal forma que permita tomar decisiones de Salud Pública relevantes para evitar una posible propagación a partir de un caso índice.

El siguiente paso una vez mitigado este estadio inicial es,

sin duda, proseguir con la obtención de información sobre la muestra. Para ello, es necesario disponer de herramientas de última generación como la secuenciación masiva o NGS, que permita genotipar el virus y analizar su procedencia y la posible aparición de mutaciones de relevancia que alteren sus características virológicas. Precisamente, este tipo de herramientas han permitido describir con concreción las variantes víricas de A(H5N1) HPAI presentes durante los últimos años hasta la actualidad (y de otros subtipos de gripe aviar, como H7), y son muy útiles para seleccionar aquellas cepas más representativas para incluirlas en las vacunas pandémicas que se pongan a punto en los siguientes años (Figura 2).

Desde principios del año 2023, el Centro Nacional de la Gripe de Valladolid ha incluido la secuenciación NGS de virus gripales para ampliar la cantidad y la calidad de la información y el nivel de detalle de las muestras procesadas con respecto a otros métodos que se utilizaban con anterioridad, como el método Sanger. De esta forma, se completan a nivel metodológico los sistemas de vigilancia tanto de virus de gripe humana como aviáres, de tal forma que se disponga de forma autónoma de la mayor cantidad posible de información para que esta pueda ser útil en tiempo y forma a las necesidades de manejo de un brote humano de estas características.

En definitiva, la visión *One-Health* de los laboratorios de referencia debe ir ligada a diversos grupos de profesionales que trabajen en diferentes ámbitos, de tal forma que complementen su conocimiento y experiencia para evitar la propaga-

ción de virus de alta patogenicidad como el subtipo A(H5N1). La preparación de los laboratorios de referencia es esencial para llevar a cabo esta vigilancia, pero no es menos importante que las piezas del resto de componentes estén bien engrasadas para que la cadena de información, muestras y procedimientos funcione de forma correcta una vez exista una alerta sanitaria de este tipo.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*. 2022;377(6609):951-9. doi: 10.1126/science.abp87.
2. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020;181(4):914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.
3. Ohia CMD, Uwalaka EC. COVID 19: A call to One Health Action. *Ann Ib Postgrad Med*. 2021;19(Suppl 1):S31-7.
4. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
5. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2022. 11 November 2022 [accessed 16th November 2023]. Available at: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who-2003-2022-11-nov-2022](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who-2003-2022-11-nov-2022)
6. OMS. Avian Influenza Weekly Update Number 919. 2023 [accessed 8th November 2023]. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231027.pdf?sfvrsn=22ea0816_35#:~:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25\)%%20\(Source\).](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231027.pdf?sfvrsn=22ea0816_35#:~:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25)%%20(Source).)
7. CDC. Emergence and Evolution of H5N1 Bird Flu. 2023 [accessed 20th September 2023]. Available at: [https://www.cdc.gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html#:~:text=In%201996%2C%20highly%20pathogenic%20avian,6%20deaths\)%20in%20Hong%20Kong.](https://www.cdc.gov/flu/avianflu/communication-resources/bird-flu-origin-infographic.html#:~:text=In%201996%2C%20highly%20pathogenic%20avian,6%20deaths)%20in%20Hong%20Kong.)
8. FAO. Global Avian Influenza Viruses with Zoonotic Potential situation update. 2023 [accessed 16th November 2023]. Available at: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/en>
9. Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei X, Wong SS, Zanin M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *bioRxiv*; 2022 [accessed 20th September 2023]. p. 2022.12.18.520670. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.12.18.520670v1>
10. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Eurosurveillance*. 2023;28(3):2300001. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001.
11. Lindh E, Lounela H, Ikonen N, Kantala T, Savolainen-Kopra C, Kauppinen A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection on multiple fur farms in the South and Central Ostrobothnia regions of Finland, July 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(31):2300400. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2300400.
12. Rabalski L, Milewska A, Pohlmann A, Gackowska K, Lepionka T, Szczepaniak K, et al. Emergence and potential transmission route of avian influenza A (H5N1) virus in domestic cats in Poland, June 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(31):2300390. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2300390.
13. Gamarra-Toledo V, Plaza PI, Gutiérrez R, Inga-Díaz G, Saravia-Guevara P, Pereyra-Meza O, et al. Mass Mortality of Sea Lions Caused by Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(12). doi: 10.3201/eid2912.230192.
14. Leguia M, García-Glaessner A, Muñoz-Saavedra B, Juárez D, Barrera P, Calvo-Mac C, et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in marine mammals and seabirds in Peru. *Nat Commun*. 2023;14(1):5489. doi: 10.1038/s41467-023-41182-0
15. Pardo-Roa C, Nelson MI, Ariyama N, Aguayo C, Almonacid LI, Muñoz G, et al. Cross-species transmission and PB2 mammalian adaptations of highly pathogenic avian influenza A/H5N1 viruses in Chile. *bioRxiv*; 2023 [citado 22 de agosto de 2023]. p. 2023.06.30.547205. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.06.30.547205v1>
16. GOV.UK. Confirmed findings of influenza of avian origin in non-avian wildlife [Internet]. 2023 [accessed 14th November 2023]. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/bird-flu-avian-influenza-findings-in-non-avian-wildlife/confirmed-findings-of-influenza-of-avian-origin-in-non-avian-wildlife>
17. ECDC. Avian influenza overview June – September 2022 [accessed 16th November 2023]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/avian-influenza-overview-September-2022.pdf>
18. Sanz-Muñoz I, Ortiz-de-Lejarazu-Leonardo R, Eiros-Bouza JM. Global influenza surveillance in times of COVID-19: Robbing Peter to pay Paul?. *Rev Clin Esp*. 2021;221(6):372-4. doi: 10.1016/j.rceng.2020.12.003
19. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):551-7. doi: 10.1111/irv.12565.
20. OMS. Operational guidance for sharing seasonal influenza viruses with WHO Collaborating Centres (CCs) under the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) 2017 [accessed 13th

November 2023]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259400>

21. WHO. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). 2022 [accessed 7th November 2023]. Available at: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
22. WHO. TOR for NICs. 2017 [accessed 21th November 2023]. Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/national_influenza_centres/terms_of_reference_for_national_influenza_centres.pdf
23. WHO. WHO H5 Reference Laboratories and the Terms of Reference (TOR). 2023 [accessed 14th November 2023]. Available at: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system/h5-reference-laboratories>
24. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Se detecta un foco de influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) H5N1 en una granja de ocas en Valladolid. 2022 [accessed 16th November 2023]. Available at: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/iaapvalladolid20122022_tcm30-639969.pdf
25. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Actualización situación de influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) H5N1 en España. 2022 [accessed 16th November 2023]. Available at: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/iaapactualizacionfocoshuelvaysevilla14_02_2022_tcm30-585927.pdf
26. WAHIS. Animal diseases events. 2023 [accessed 17th November 2023]. Disponible en: <https://wahis.woah.org/#/event-management>

José Barberán 
Alicia de la Cuerda
María Isabel Tejeda González
Ana López Aparicio
Carlos Monfort Vinuesa 
Alejandro Ramos Sánchez
Lourdes Cristina Barberán

Safety of fluoroquinolones

Hospital Universitario HM Montepíncipe, Facultad HM Hospitales de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain

Article history

Received: 30 November 2023; Accepted: 19 December 2023; Published: 22 December 2023

ABSTRACT

Fluoroquinolones (FQs) are one of the most commonly prescribed classes of antibiotics. Although they were initially well tolerated in randomized clinical trials, subsequent epidemiological studies have reported an increased risk of threatening, severe, long-lasting, disabling and irreversible adverse effects (AEs), related to neurotoxicity and collagen degradation, such as tendonitis, Achilles tendon rupture, aortic aneurysm, and retinal detachment. This article reviews the main potentially threatening AEs, the alarms issued by regulatory agencies and therapeutic alternatives.

Keywords: Fluoroquinolones, adverse effects, neuropathy, tendon rupture, aortic aneurism, dysglycemia

Seguridad de las fluoroquinolonas

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son una de las clases de antibióticos más prescritas. Aunque inicialmente fueron bien toleradas en ensayos clínicos aleatorizados, estudios epidemiológicos posteriores han informado de un mayor riesgo de efectos adversos efectos adversos amenazantes, graves, duraderos, incapacitantes e irreversibles, relacionados con la neurotoxicidad y la degradación del colágeno, como tendinitis, rotura del tendón de Aquiles, aneurisma aórtico y desprendimiento de retina. Este artículo repasa los principales efectos adversos potencialmente amenazadores, las alarmas emitidas por las agencias reguladoras y las alternativas terapéuticas.

Palabras clave: Fluoroquinolonas, efectos adversos, neuropatía, rotura de tendón, aneurisma de aorta, disglucemia

INTRODUCTION

Quinolones are a synthetic class of antibiotics. The first quinolone (nalidixic acid) was discovered by George Leshner in the early 1960s as a secondary product in the synthesis of chloroquine. Afterwards, new compounds with at least one fluorine atom in their chemical structure, fluoroquinolones (FQs), were synthesized. Since their introduction in the 1990s, they have become one of the most prescribed antibiotics because of their exceptional pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profile, broad-spectrum antibacterial action, and satisfactory tolerance [1]. In the last decade, two new systemic FQs, ciprofloxacin and levofloxacin, have been approved by the FDA or EMA, that present a broad antibacterial spectrum, including anaerobic bacteria, and activity in acidic pH environments. However, the emergence of resistance, particularly in Gram-negative bacteria, and the association with severe adverse effects (AEs) have conditioned their current clinical use [2]. The aim of this article is to review the main AEs induced by FQs, the alarms issued by the main regulatory agencies and the therapeutic alternatives.

In the historical development process of FQs, many promising compounds, such as sparfloxacin, temafloxacin, grepafloxacin, gemifloxacin, trovafloxacin, and clinafloxacin, were withdrawn from the market because of serious AEs [3]. In randomized controlled trials (RCTs), considered the gold standard in clinical research, the currently approved FQs (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin) had been shown to be fairly well tolerated with mild to moderate and reversible AEs. However, some of them had not been detected due to their low frequency. Most of these RCTs have reported AEs of FQs on the hepatic system, central nervous system, gastrointestinal tract, skin, and musculoskeletal system. Observational studies in comparison with RCTs explore rare events among a larger number of patients in the real-life setting with longer follow-up time. In addition, large databases provide an important platform for the undertaking of observational studies to

Correspondence:

José Barberán

Hospital Universitario HM Montepíncipe, Facultad HM Hospitales de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain

E-mail: jose.barberan@ucjc.edu

generate safety of drugs, including incidence and prevalence of rare (between $\geq 1/10\,000$ and $< 1/1000$) to very rare ($< 1/10\,000$) events [4]. Several systematic reviews and meta-analyses of observational studies and case-control studies addressing the emerging safety concerns associated with FQs have been recently published, especially in the last years [5,6]. On the other hand, several regulatory agencies, such as US Food and Drug Administration (FDA), European Medicine Agency (EMA), Canada Health and the Therapeutic Goods Administration in Australia, have reported unusual and serious AEs that can also help to measure the real incidence of these events [7].

FQs are associated with a higher risk of central nervous system and gastrointestinal-related AEs compared to other types of antimicrobials [5]. AEs by FQs can occur within 48 hours from administration, but can also cause delayed damage after several months from drug discontinuation. AEs are mainly located in: gastrointestinal tract (nausea, vomiting, abdominal discomfort and pain, anorexia, and in some cases, diarrhea), muscles (neuromuscular blocking activity), tendons (tendonitis, tendon rupture, particularly to the Achilles tendon), joints (arthralgia), nervous system (headache, dizziness, confusion, seizures, depression, and insomnia), and cardiovascular system (QTc prolongation and arrhythmias). Other less frequent adverse effects include: phototoxicity, dysglycemia, hepatotoxicity, acute renal failure, allergic reactions, genotoxicity, hematological and immunological side-effects, aortic aneurysm (AA) and aortic dissection (AD), retinal detachment, and CYP 450 inhibition [8].

FQs kill bacteria by interfering with DNA synthesis and inhibiting their replication pathway. They exert their action through the inhibition of the bacterial topoisomerase II type enzymes, DNA gyrase and DNA topoisomerase IV. Although there is similarity in the sequence of human topoisomerase type II, FQs have been shown not to affect the action of human enzymes. This fact can be explained because the A and B subunits of human enzymes fused together during evolution and nowadays they function as homodimers. Despite this strong affinity of FQs for prokaryotic topoisomerases compared to eukaryotic topoisomerases, they are not free of clinically relevant adverse effects [8]. Some of the fluoroquinolone AEs are related to structure abnormalities, based on constituents found at specific sites on the quinolone nucleus, but here are other AEs mechanisms [2]. FQs have an excellent penetration into almost all tissues and intercellular compartments. The volumes of distribution in some molecules are so high that exceed the volume of total body water, indicating its accumulation in some tissues. Moreover, in certain sites they exceed serum concentrations. This pharmacokinetic profile is the main responsible for these drugs success against infections [9].

POTENTIALLY LIFE-THREATENING AND DISABLING ADVERSE EFFECTS

Tendinopathy and tendon rupture. Tendinopathy is one of the first reported AEs related to the use of FQs, mainly ciprofloxacin. They have been associated with an increased risk of

tendonitis and rupture particularly of the Achilles tendon (90% of all cases). Treatment time and cumulative dose of FQs, concomitant use of corticosteroids and other drugs, older age and comorbidity, seem to be additional risk factors for tendinopathy [10–14]. The time of symptoms onset is variable, with a median latency period of between 6–14 days. However, other reports have indicated tendinopathy symptoms and Achilles tendon rupture occurring weeks to months after cessation of treatment. These clinical findings suggest a certain incapability to return to normal tendon homeostasis and a prolonged period of elevated risk of FQ-associated tendinopathy after discontinuation of FQ therapy. FQ-associated tendinopathy is associated with collagen disruption and degeneration, and a proteoglycan synthesis reduction, partially attributable to downregulation of matrix metalloproteinase (MMP)-degrading enzymes [13,15].

Central and peripheral neuropathy. FQs are associated with a higher risk of central and peripheral nervous-related AEs compared to other types of antimicrobials [4,16,17]. In addition, third-generation FQs (levofloxacin and moxifloxacin) have been associated with an increased likelihood of neurological and psychiatric AEs compared to second-generation FQs (ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin) [18]. The frequency of peripheral neuropathy is poorly quantified and may occur after the first FQs doses have been administered and may be permanent [2]. FQs AEs related to central nervous system (CNS) are the second most frequent after gastrointestinal-related AEs. They are estimated to occur in 1–4.4% patients and range from mild (confusion, irritability, and insomnia) to severe (encephalopathy, seizures, suicidal depression, catatonia, psychosis, and mania) [19,20]. FQs have been associated with neurotoxicity through the inhibition of GABA (gamma-aminobutyric acid) and NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors. In addition, FQs derivatives with unsubstituted heterocycles in position C7 seem more associated with CNS side-effects [2,20]. The similar chemical structures of certain substituents at position 7 (piperazine in ciprofloxacin and norfloxacin) of the quinolone nucleus and the chemical structure of GABA allows these FQs to compete and displace GABA from its receptor sites, possibly leading to overstimulation. However, substituted compounds containing 7-pyrrolidinyl (levofloxacin) are associated with reduced seizure-causing potential [21]. The FQs may also induce exacerbations of myasthenia gravis due to structural characteristics similar to quinolone derivatives that block neurotransmission [22].

Cardiovascular system. There is a significant association between the use of FQs and an increased risk of arrhythmia and cardiovascular mortality, that is higher with moxifloxacin than levofloxacin and ciprofloxacin. Women are more affected than men [6,23–26]. In some patients with coronary artery disease and electrolyte disturbances, QT prolongation may be followed by sudden onset of torsade de pointes and death. QT prolongation is mainly based on the increased repolarization duration through the blockade of the cardiac K⁺ channel [23].

In recent years, several observational and case-control studies, systematic reviews and meta-analysis have suggested

a positive association between the use of FQs and an increased risk of aortic aneurysm (AA) and aortic dissection (AD) [27-42]. FQs intake within 60 days was associated with the highest risk of AA/AD [27-30,32,35]. However, recent results show that FQs were associated with increased 90-day incidence, and in addition there is a consistent association across adults aged 35 years or older [42]. Furthermore, compared with intravenous administration of FQs, oral FQs were more likely to be implicated in the increased risk of AA/AD [43,44]. The exact mechanism of FQ-induced AA/AD remains unknown. But, the ultrastructural similarity of tendon and aortic wall, together with FQ-induced MMP overactivity, may well explain the emerging association between these antibiotics and AA/AD [29,45-48].

Retinal Detachment. Many large cohort studies have showed conflicting results concerning the association between retinal detachment and FQs use. Further studies with additional information disclose the necessity of complementary studies to clarify these data [49,50].

The mechanism by which FQs therapy could be associated with certainty of retinal detachment is not yet fully elucidated. However, FQs may interfere with the synthesis of the different types of collagen that attach the retina to the choroid, just as it does in AA. In addition, CF may also alter the collagen that forms part of the retina [51,52].

Dysglycemia/hypoglycemia and hyperglycemia. Observational studies have reported that FQs users (diabetics and non-diabetics) are at an increased risk of serious dysglycemia compared with other antibiotic users and appears to be more common with moxifloxacin and levofloxacin [53-56].

The mechanisms by which FQs cause dysglycemia are unknown. It is thought to be due to sulfonylurea-like effects on the ATP-sensitive potassium channels of pancreatic islet cells that allow the entry of calcium and the release of insulin. FQs can also inhibit the activity of P450 isoenzymes, which are responsible for several anti-diabetic drugs metabolism [55,57].

Hepatotoxicity. In the past, some FQs were withdrawn as a result of serious side-effects, including hepatotoxicity (e.g., trovafloxacin). However, the usual FQs are rarely associated with severe liver damage concerning increased transaminase levels. Ciprofloxacin is the most hepatotoxic FQ [58-61]. Liver damage includes hepatocellular necroses, cholestasis, and immune allergic reactions and appears to start from the first week to four weeks of treatment [59,62].

***Clostridioides difficile* Infection.** *C. difficile* infection is currently one of the most frequent reported AEs with FQs, although they were initially associated with a low risk compared with other antibiotics. Additionally, several reports have established a link between the administration of common FQs and the *C. difficile* infection. FQs, as broad-spectrum antibiotics, may cause alterations in the colon flora [63,64]. Ciprofloxacin and moxifloxacin are actively eliminated via the biliary route and reach high concentrations in the faeces, and therefore, theoretically have the greatest impact on the gut microbiota,

particularly moxifloxacin due to its activity against anaerobes [65].

AEs of delafloxacin. Delafloxacin has a proven safety profile. Clinical studies have only reported gastrointestinal, skin and subcutaneous AEs, sporadic cases of peripheral neuropathy and *C. difficile* infection, but not the occurrence of severe aortic aneurysms, aortic dissection, treatment-related tendinitis, tendon rupture, or myopathy, retinal detachment, neuropsychiatric toxicity and others [2]. But we have to wait for further clinical experience to confirm these data.

MANAGEMENT AND SAFETY WARNINGS CONCERNING EMERGING LIFE-THREATENING AND DISABLING ADVERSE EFFECTS

Based on the serious AEs reported in several studies, numerous cautions regarding the use of FQs have been issued. In addition, the FDA received 210,705 adverse event reports for marketed FQs between November 1, 1997 and July 28, 2015. The most commonly reported toxicities were neurologic (30% and 26%), tendon damage (8% and 6%), and psychiatric (10% and 2%). A new toxicity, FQ-associated disability (FQAD), was first described in detail at FDA Advisory Committee meetings in April 2013 and November 2015 [65,66]. Since 2008 and 2018, several warnings on the use of FQs have been issued by the FDA and EMA, respectively. Currently, FDA and EMA have restricted the use of FQs in treating mild and uncomplicated infections, non-bacterial infections, preventing traveler's diarrhea, and recurring lower UTI, unless other recommended antibacterial agents cannot be used. Additionally, the FDA and EMA recommend that FQs should not be used as first-line therapies in treating acute sinusitis, bacterial infections among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or UTIs, as the risks outweigh the benefits [7,67-69]. Instead, FQs should be used to treat infections when other antibiotics are ineffective [70]. FQs should also be contraindicated in patients who have already experienced substantial AEs from a previous regimen of FQs, and should be used with extreme caution in elderly patients. Moreover, the combination of FQs and corticosteroids increases the risk of tendon rupture and should be avoided [69]. But these FQs regulatory measures seem to have had only a modest impact on FQs prescribing, especially in Spain. Just a few months ago, the EMA published a study based on data on electronic prescribing of oral FQs in different European countries. Compared to the rest of the countries, Spain has the highest oral FQs consumption, particularly in the age group over 75 years old and the one with the highest risk of suffering adverse effects. It is also noteworthy that 94% of levofloxacin prescriptions are for respiratory infections and 99% of these prescriptions are off label according to the AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) [71,72]. In mild and moderate respiratory infections, the use of oral FQs is restricted to isolated cases, when other antibiotics recommended by clinical guidelines, such as amoxicillin, amoxicillin-clavulanate and cefditoren, cannot be used [72,73].

Cefditoren, in particular, has an intrinsic activity superior to FQs against the most frequent causative pathogens of respiratory infections with a narrower spectrum exerting less collateral damage on the microbiota [74].

Management of the AEs associated with FQs' administration depend on the type and severity of the AEs. The measures include discontinuation of the therapy and avoiding FQs therapy in patients with risk of severe, long-lasting, disabling and potentially irreversible adverse reactions. We must apply the well-known *primun non nocere* [2,75].

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

JB have received honoraria for lectures and advisory boards for Pfizer, Wyeth, Merck, Angelini, Menarini, Meiji Pharma Spain, Shionogi and Gilead. Rest of authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Ball, P. Quinolone Generations: Natural History or Natural Selection? *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46, 17–24. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jac.a020889>
- Rusu A, Munteanu AC, Arbanas EM, Uivaros V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile?. *Pharmaceutics* 2023; 15, 804. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030804>
- Outterson K, Powers JH, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Kesselheim AS. Approval and Withdrawal of New Antibiotics and Other Anti-infectives in the U.S., 1980–2009. *J Law Med Ethics* 2013; 41:688–696. <https://doi.org/10.1111/jlme.12079>
- Chan EW, Liu KQL, Chui CSL, Sing CW, Wong LYL, Wong ICK. Adverse drug reactions – examples of detection of rare events using databases. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(4):855–61. <https://doi.org/10.1111/bcp.12474>
- Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of Fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inter J Antimicrob Agents* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014>
- Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529–38. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>
- Gatti M, Bianchin M, Raschi E, De Ponti F. Assessing the association between fluoroquinolones and emerging adverse drug reactions raised by regulatory agencies: An umbrella review. *Eur J Intern Med* 2020 May;75:60–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.009>
- Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone Antibiotics. *Med Chem Commun* 2019; 10, 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Viaggi B, Cangialosi A, Langer M, Olivieri C, Gori A, Corona A et al. Tissue Penetration of Antimicrobials in Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review—Part II. *Antibiotics* 2022; 11, 1193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091193>
- Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(10):1431–43. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02713-1>
- Persson R, Susan Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85:949–959. <https://doi.org/10.1111/bcp.13879>
- Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 2019; 39:205–213. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0729-y>
- Shu Y, Zhang Q, He X, Liu Y, Wu P, Chen L. Fluoroquinolone associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol* 2022; 13:990241. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.990241>
- Chang C-K, Chien W-C, Hsu W-F, Chiao H-Y, Chung C-H, Tzeng Y-S, Huang S-W, Ou K-L, Wang C-C, Chen S-J and Wang D-S. Positive Association Between Fluoroquinolone Exposure and Tendon Disorders: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:814333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.814333>
- James S Daffy J, Cook J, Samiric T. Short-Term Exposure to Ciprofloxacin Reduces Proteoglycan Loss in Tendon Explants. *Genes* 2022; 13, 2210. <https://doi.org/10.3390/genes13122210>
- Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827–833. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0887
- Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology.* 2014;83(14):1261–1263. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000846>
- Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berriño L, Capuano A. Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:428. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00428>
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of Psychiatric and Neurological Adverse Reactions. *Drug Saf.* 2011; 34, 465–488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>
- Wierzbinski P, Hubska J, Henzler M, Kucharski B, Bies R, Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones. *Pharmaceutics* 2023; 16, 1105. <https://doi.org/10.3390/ph16081105>

21. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2:S144-57. [https://doi: 10.1086/428055](https://doi.org/10.1086/428055).
22. Sieb JP, Milone M, Engel AG. Effects of the Quinoline Derivatives Quinine, Quinidine, and Chloroquine on Neuromuscular Transmission. *Brain Res.* 1996; 712, 179-189. [https://doi: 10.1016/0006-8993\(95\)01349-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01349-0).
23. Granowitz, E.V.; Brown, R.B. Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Crit. Care Clin.* 2008, 24, 421-442. [https://doi: 10.1016/j.ccc.2007.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011).
24. Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Interval in Healthy Adults after Single Doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 73, 292-303. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00009-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00009-2)
25. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Analysis after Standard Treatment Courses. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2006, 11, 52-56. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x>
26. Täubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST et al. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J. Clin. Pharmacol.* 2020, 60, 400-408. <https://doi.org/10.1002/jcph.1534>
27. Lee CC, Lee MG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC et al. Risk of Aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Int Med* 2015;175(11):1839-1847. [https://doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5389](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5389)
28. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360. [https://doi: 10.1136/bmj.k678](https://doi.org/10.1136/bmj.k678)
29. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. [https://DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010077](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010077)
30. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1369-1378. [https://doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067).
31. Howard DPJ, Banerjee A, Fairchild JF, et al. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population. *BJS* 2015;102:907-915. [https://doi: 10.1002/bjs.9838](https://doi.org/10.1002/bjs.9838). Epub 2015 May 7.
32. Yu X, Jiang D-S, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, Cao S, Wei X. Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019; 42:1025-1033. [https://doi: 10.1007/s40264-019-00828-z](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00828-z)
33. Son N, Choi E, Chung SY, Han SY, Kim B. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22:44. [https://DOI: 10.1186/s12872-022-02488-x](https://doi.org/10.1186/s12872-022-02488-x)
34. Chen C, Patterson B, Simpson R, Li Y, Chen Z, Lv Q et al. Do fluoroquinolones increase aortic aneurysm or dissection incidence and mortality? A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 9:949538. [https://doi: 10.3389/fcvm.2022.949538](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949538)
35. Rawla P, Helou MLE, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019; 17:3-10. [https://DOI:10.2174/1871525717666190402121958](https://doi.org/10.2174/1871525717666190402121958)
36. Singh S, Nautiyal A. Aortic dissection and aortic aneurysms associated with fluoroquinolones: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2017;130(12):1449-57. [https://doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.029](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.029).
37. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;1(274):299-302. [https://doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.067](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.067).
38. Vouga Ribeiro N, Gouveia Melo R, Guerra NC, Nobre J, Fernandes RM, Pedro LM, Costa J, Pinto FJ, Caldeira D. Fluoroquinolones are associated with increased risk of aortic aneurysm or dissection: systematic review and meta-analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Winter; 33(4):907-918. [https://doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.011](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.11.011).
39. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;201(1):1-8. [https://doi: 10.1186/s12872-020-01354-y](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y).
40. Wee I, Chin B, Syn N, et al. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 May 26;11(1):11073. [https://doi: 10.1038/s41598-021-90692-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90692-8).
41. Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Association between the Risk of Aortic Aneurysm/Aortic Dissection and the Use of Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* 2021, 10, 697. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060697>.
42. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264-272. [https://doi:10.1001/jamasurg.2020.6165](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165)
43. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, Grigoryan L, LeMaire SA. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712-18. [https://doi: 10.1128/AAC.01712-18](https://doi.org/10.1128/AAC.01712-18)
44. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13331. [https://doi: 10.1111/ijcp.13331](https://doi.org/10.1111/ijcp.13331)
45. Hadi T, Boytard L, Silvestro M, Alebrahim D, Jacob S, Feinstein J et al. Macrophage derived netrin-1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by activating MMP3 in vascular smooth muscle cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):5022. [https://doi: 10.1038/s41467-018-07495-1](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07495-1).
46. Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *AORTA* 2019; 7:35-41. doi:10.1055/s-0039-1693468.
47. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;

- 157:109–19. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.079.
48. Yu X, Jiang D-S, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, Cao S, Wei X. Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019; 42:1025–1033. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00828-z>
49. Baek YH, Park SJ, Jeong S, Oh IS, Jeong HE, Park KH et al. Signal Detection Between Fluoroquinolone Use and the Risk of Rhegmatogenous Retinal Detachment: Sequence Symmetry Analysis Using Nationwide South Korean Healthcare Database Between 2004 and 2015. *Clin. Drug Investig.* 2018, 38, 1179–1188. doi: 10.1007/s40261-018-0708-3.
50. Taher MK, Crispo JAG, Fortin Y, Moog R, McNair D, Bjerre LM et al. Systemic Quinolones and Risk of Retinal Detachment III: A Nested Case-Control Study Using a US Electronic Health Records Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78:1019–1028. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03260-4>
51. Ponsioen TL, van Luyn MJA, van derWorp RJ, van Meurs JC, Hooymans JMM, Los LI. Collagen Distribution in the Human Vitreoretinal Interface. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008, 49, 4089–4095. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1456>
52. Reviglio VE, Hakim MA, Song JK, O'Brien TP. Effect of Topical Fluoroquinolones on the Expression of Matrix Metalloproteinases in the Cornea. *BMC Ophthalmol.* 2003, 3, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-3-10>.
53. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis* 2009;49:402–8. <https://doi.org/10.1086/600294>.
54. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2013; 57:971–80. <https://doi.org/10.1093/cid/cit439>
55. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 185:109225. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109225>.
56. Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, Ming LC, Hussain Z. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag* 2021;17:1083–1090. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S284171>.
57. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia Associated with Quinolones. *Prim. Care Diabetes* 2015, 9, 168–171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2014.10.006>
58. Giustarini G, Huppelschoten S, Barra M, Oppelt A, Wagenaar L, Weaver RJ et al. The Hepatotoxic Fluoroquinolone Trovafloxacin Disturbs TNF- and LPS-Induced P65 Nuclear Translocation in Vivo and in Vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020, 391, 114915. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114915>.
59. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalaanchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE et al. Clinical and Histopathologic Features of Fluoroquinolone-Induced Liver Injury. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 9, 517–523.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.019>.
60. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, Laplante KL. Risk of Hepatotoxicity Associated with Fluoroquinolones: A National Case-Control Safety Study. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014, 71, 37–43. <https://doi.org/10.2146/ajhp130165>
61. Taher MK, Alami A, Gravel CA, Tsui D, Bjerre LM, Momoli F et al. Systemic Quinolones and Risk of Acute Liver Failure I: Analysis of Data from the US FDA Adverse Event Reporting System. *JGH Open* 2021, 5, 778–784. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12585>.
62. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of Antibacterials: Pathomechanisms and Clinical Data. *Infection* 2010, 38, 3–11. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9179-z>.
63. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A., Rochon PA, Juurlink DN. Are Broad-Spectrum Fluoroquinolones More Likely To Cause Clostridium Difficile-Associated Disease? *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 3216–3219. <https://doi.org/10.1128/AAC.00592-06>
64. Weiss, K. Clostridium Difficile and Fluoroquinolones: Is There a Link? *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009, 33, S29–S32. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70013-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70013-5).
65. De Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future Microbiology* 2015; 10 (7):1241–1255. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.40>.
66. Kaur K, Fayad R, Saxena A, Frizzell N, Chanda A, Das S et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol.* 2016 Feb;14(2):54–65. <https://doi.org/10.12788/jcso.0167>.
67. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-associated neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency Expert Opin Drug Saf. 2019 Nov;18(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>.
68. Office of the Commissioner FDA Updates Warnings for Fluoroquinolone Antibiotics. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics> (accessed on 19 December 2023).
69. EMA. Quinolone- and Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> (accessed on 19 December 2023).
70. EMA. Meeting Highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 1–4 October 2018. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-1-4-october-2018> (accessed on 19 December 2023).

71. Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use - post-referral prescribing trends EMA/430636/2019 Final Study Report V3.0
72. Data sheet (accessed on 19 December 2023) https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69455/FT_69455.pdf.
73. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 2020;56(S1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.01.014>
74. Menéndez R, Cantón C, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. Rev Esp Quimioter 2019;32: 497–515.
75. Barberán J, Barberán LC, de la Cuerda A. Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID 19. Rev Esp Quimioter 2021;34(4): 289–297. <https://doi.org/10.37201/req/087.2021>

Julián Ruiz-Galiana¹ 
Rafael Cantón² 
Pilar De Lucas Ramos³ 
Alejandra García-Botella⁴ 
Alberto García-Lledó⁵ 
Teresa Hernández-Sampelayo⁶ 
Javier Gómez-Pavón⁷ 
Juan González del Castillo⁸ 
Mari Cruz Martín-Delgado⁹ 
Francisco Javier Martín Sánchez¹⁰
Manuel Martínez-Sellés¹¹ 
José María Molero García¹² 
Santiago Moreno Guillén¹³
Fernando Rodríguez-Artalejo¹⁴ 
Rosa Rodríguez Fernandez¹⁵ 
Marta Kestler¹⁶ 
Emilio Bouza¹⁷ 

Respiratory syncytial virus: A new era

¹Internal Medicine Service. Ruber International Hospital. Madrid.

²Microbiology Service. Ramón y Cajal Hospital and Ramón y Cajal Institute for Health Research (IRYCIS). Spanish Network for Research in Infectious Pathology (REIPI). Madrid.

³Emeritus. Pneumology Service. Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. Madrid

⁴General Surgery Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.

⁵Cardiology Service. Prince of Asturias Hospital. University of Alcalá. Madrid.

⁶Pediatrics and ACES Service. Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. Madrid.

⁷Geriatrics Service. Central Hospital of the Red-Cross. Alfonso X el Sabio University. Madrid

⁸Emergency Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.

⁹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Doce de Octubre. Universidad Complutense. Madrid

¹⁰Emergency Service. San Carlos University Clinical Hospital. Complutense University. Madrid.

¹¹Cardiology Service. Gregorio Marañón General University Hospital, European University. Madrid

¹²Family Medicine. Infectious diseases. Madrid.

¹³Infectious Diseases Service. Ramón y Cajal Hospital. University of Alcalá de Henares. Madrid.

¹⁴Department of Public Health. Autonomous University. Madrid

¹⁵Department of Pediatrics, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

¹⁶Service of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Infectious Diseases. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Respiratory Diseases Cyber. Madrid.

¹⁷Clinical Emeritus, Community of Madrid. Clinical Microbiology and Infectious Diseases Service of the Gregorio Marañón General University Hospital, Complutense University. CIBERES. Cyber of Respiratory Diseases. Madrid.

Article history

Received: 27 December 2023; Accepted: 4 January 2024; Published: 11 January 2024

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is a major public health problem that has undergone significant changes in recent years. First of all, it has become easier to diagnose with highly reliable and rapidly available confirmatory tests. This has led to a better understanding of its epidemiology and RSV has gone from being a disease of the pediatric age group, severe only in infants and immunosuppressed children, to being a common disease in people of all ages, particularly important in patients of advanced age or with immunosuppressive diseases. Recent therapeutic and prophylactic advances, both with long-lasting monoclonal antibodies and vaccines, are another reason for satisfaction. For these reasons, the COVID and Emerging Pathogens Committee of the Illustrious Official College of Physicians of Madrid (ICOMEM) has considered it pertinent to review this subject in the light of new knowledge and new resources for dealing with this infection. We have formulated a series of questions that we believe will be of interest not only to members of the College but also to any non-expert in this subject, with a particular focus on the situation of RSV infection in Spain.

Keywords: RSV, Respiratory Syncytial Virus, Respiratory Infection, Virus, Pneumonia, Vaccines, Monoclonal Antibodies, Ribavirin, Nirsevimab

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).

Virus respiratorio sincitial: un nuevo tiempo

RESUMEN

El Virus Respiratorio Sincitial (VRS), es un problema de salud pública de primera magnitud que en años recientes ha experimentado cambios muy importantes. En primer lugar, se ha producido una mayor facilidad diagnóstica con pruebas confirmatorias altamente fiables y rápidamente disponibles. Esto ha permitido conocer mejor su epidemiología y VRS ha pasado de ser una enfermedad de la edad pediátrica, grave sólo en lactantes y niños inmunodeprimidos, a ser una enfermedad común en personas de toda edad, particularmente importante en pacientes de edades avanzadas o con enfermedades que inmunodeprimen. Los avances terapéuticos y profilácticos, recientes, tanto con anticuerpos monoclonales de larga duración como con vacunas, constituyen otro motivo de satisfacción. Por estos motivos, el Comité de COVID y de patógenos emergentes del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM) ha considerado pertinente revisar este tema, a la luz de los nuevos conocimientos y de los nuevos recursos para afrontar esta infección. Hemos formulado una serie de preguntas que creemos de interés no sólo para los colegiados si no para cualquier persona no experta en este tema, con una vista particular en la situación de la infección por VRS en España.

Palabras clave: VRS, Virus Respiratorio Sincitial, Infección Respiratoria, Virus, Neumonía, Vacunas, Anticuerpos monoclonales, Ribavirina, Nirsevimab

INTRODUCTION

Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection has entered a new era, mainly due to new diagnostic tests, highly reliable and easy to perform. The disease has abandoned the paradigm of being a potentially serious disease only in children under 2 years of age and in immunocompromised patients, to become a disease of any age, potentially more serious in elderly patients, immunocompromised patients and transplanted patients. It is a disease that competes as a cause of hospitalization and death with influenza itself and is a well-recognized cause of admission to Intensive Care Units.

RSV disease can not only be diagnosed but can also be treated specifically in severe patients and, above all, can and should be prevented both with vaccines and with long half-life monoclonal antibodies.

All these changes require a new awareness on the part of physicians and health care professionals in general, as well as a decisive attitudes on the part of the health care authorities, involving significant financial resources.

In view of the above, the COVID and Emerging Pathogens Committee of the Illustrious College of Physicians of Madrid (ICOMEM) has decided to address the issue, asking some questions both to the Committee members and also to experts on the subject from outside the Committee. We offer below the result of these deliberations with a particular focus on the situation in Spain and the position of the Health Authorities.

WHAT ARE THE CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS? WHAT IS THE SIGNIFICANCE OF ITS DIFFERENT LINEAGES AND ANTIGENIC VARIANTS?

Respiratory syncytial virus (RSV) belongs to the genus Orthopneumovirus of the family Pneumoviridae [1]. It owes its name to its ability to produce syncytia from adjacent cells in the host following infection with the virus. It is an RNA virus with a linear single-stranded genome surrounded by a helical nucleocapsid and this in turn by a lipoprotein envelope giving it a spherical or filamentous appearance. Its genome is relatively simple with 10 genes encoding 11 proteins including non-structural (NS1 and NS2) and structural proteins. Prominent among the latter are the membrane glycoproteins G and F which mediate, respectively, adhesion and fusion to the host respiratory tract epithelial cell surface. Glycoprotein F is also involved in the formation of the characteristic syncytia. Structural proteins are also the matrix protein (M), involved in virus assembly, two nucleocapsid proteins (N and P) and M2-1 and M2-2 proteins, responsible for transcriptional activity and regulation. RSV also presents an RNA-dependent RNA polymerase (L) that regulates transcription and replication of the virus in the cytoplasm of the host cell once penetration has occurred.

The non-structural proteins NS1 and NS2 are the first to be transcribed during infection, interfering with the interferon (TNF) response and other elements of the immune system.

They determine immunosuppression and are partly responsible for possible bacterial infections secondary to RSV infection [2]. Both proteins are quite conserved in their amino acid sequence with variations not exceeding 4% and are responsible for host specificity of infection. Glycoprotein G, whose sequence is less conserved, is not [3].

Although there are different genotypes of RSV, from an antigenic point of view, only one type has been described, divided into two subgroups, A and B, which predominate indistinctly during epidemics, with A being the majority in recent years [4]. Although the results are not sufficiently conclusive, subgroup A is associated with more severe disease. However, they are of interest in the knowledge of their epidemiology and possible diagnostic strategies. The advent of whole genome sequencing and sequence alignment has made it possible to discriminate between different genotypes of RSV, with at least 37 genotypes of type B and 13 genotypes of type A [5].

WHAT ARE THE MAIN MECHANISMS OF PATHOGENICITY AND IMMUNITY OF RSV?

After entering the organism through the nasopharyngeal and conjunctival mucosa, the virus descends to the tracheo-bronchial mucosa and bronchioles and finally by extension to the alveolar epithelium. In the bronchial mucosa it has a tropism for the apical cell lines and greater respect for the basal layer and the virions are detected in this location. In the bronchioles is where it induces greater damage, generating a necrotizing bronchiolitis that occludes the bronchiolar lumen with the detritus of necrotized epithelial cells, lymphocytes, and interstitial space compromise. There is alveolar necrosis. Multinucleated epithelial cells with intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies (giant cells or syncytia), as seen in other paramyxovirus infections, are frequently seen.

Necrosis of the larger caliber bronchi is not as radical as that produced by influenza virus, but the involvement of the small airway is the determinant of severity and ventilatory failure. In the bronchial mucosa, RSV has a tropism for apical cells and usually preserves the basal layer. Ulceration may occur and epithelial hyperplasia is seen.

The lung becomes firm and heavy and hyperexpanded or atelectasis areas may be seen [6,7]. This anatomic response correlates radiologically with the finding of multifocal pulmonary infiltrates; multiple interstitial opacities and peribronchial thickening. Although infrequent, RSV can be isolated from other affected organs such as the brain, heart and liver [8].

Bacterial superinfection adds inflammatory components and variations in morphologic and radiologic expression.

RSV conditions a first natural immune response and a specific one generating blocking antibodies against the pre-F (fusion) protein that although they do not prevent reinfections, sometimes even in the same seasonal outbreak, they attenuate them [9].

It appears that the formation of these antibodies is lackluster and the need for repeated infections to achieve pro-

tective levels is postulated [10,11]. Other non-protective antibodies are produced that could serve as a misguided decoy in defense [12].

The protective character of blocking Ac. is demonstrated by the lower severity of primoinfection in the first months of life in those infants with higher antibody levels in cord blood of maternal origin [13,14] although very preterm infants do not achieve protection as maternal antibodies only reach levels in the third trimester [15]. Also protective is a high level of blocking antibodies after primary and subsequent reinfections in both children and adults [16] and finally the increased protection demonstrated by recent monoclonal antibodies in use and assay for prophylaxis, which recognize antigens expressed in the pre-fusion conformation of the F-protein, as well as those induced by already approved vaccines [17-22].

The role of cellular immunity seems transcendent for viral clearance and its effector arm is the IFN- γ -producing CD4+ and CD8+ differentiated T cells that also modulate the inflammatory response and tissue damage [23].

Their role is intuited by the severity of infection in patients with this type of immunosuppression, both genetically acquired [24] and that induced by various disorders. In HIV-infected patients, RSV replication is prolonged for up to months [25], as occurs in the experimental mouse model lacking CD4+ and CD8+ cells [26]. RSV conditions functional alterations of the immune response; it can desensitize macrophages for Toll receptor ligands [21], facilitating for months other infections; it can also hyper-express, in infected epithelial cells, inhibitory molecules such as PD-L1, which decrease T-cell activation [27]. RSV can also alter T-cell differentiation and shift the balance from beneficial Th1 cell stimulation to a proliferative Th2 cell response that enhances the severity of the inflammatory process. It is a finding that was used to try to justify the symptom potentiation seen in previously uninfected children vaccinated with an inactivated virus in the 1960s [25]. The interaction with dendritic cells and their modulatory role in the immune response is another line of study in RSV [28,29]. There are more and more references to genetic polymorphisms of the interaction receptors between the virus and the stimulation target cells and of the proinflammatory molecules involved in and conditioning the response [30].

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE EPIDEMIOLOGY OF RSV INFECTION?

RSV leads to seasonal infections that traditionally occur 2 to 8 weeks before the peak of the influenza epidemic. Although during the first year of the COVID-19 pandemic there were virtually no cases of RSV infection, and subsequently there was an atypical peak during the summer of 2021, in the last two seasons (2021-2022 and 2022-2023) seasonal peaks have again occurred during the fall.

Globally, RSV is the leading cause of lower respiratory tract infections in children under one year of age, especially bronchiolitis and pneumonia, and one of the most important

in adults over 65 years of age and in people with at-risk conditions. It is also the second leading cause of death worldwide in children under one year of age [31].

In Spain, epidemiological information on RSV comes mainly from the sentinel surveillance system for acute respiratory diseases (SiVIRA), which records especially cases of COVID-9, influenza and RSV. Cases recorded in primary care report the extent of infection, while cases admitted to hospitals and the percentage of them requiring ICU care report their severity. Since there is considerable variability in RSV infection rates between epidemic seasons, the figures presented below should be considered rough estimates, as in the current 2023-2024 season they may change.

According to the latest annual SiVIRA report [32] available at the time of writing, which corresponds to the 2021-2022 season, cumulative RSV infection rates in primary care in children under 5 years of age (approx. 12/1,000 persons) were more than 10 times higher than in adults aged 65 years and older (1/1,000 persons). In total, RSV infections produced approximately one million primary care consultations, of which almost 25% were in children under 5 years of age and almost 10% in those over 65 years of age (thus generating a higher frequency in the latter than the corresponding rate of infection).

Regarding RSV infections in hospitals, weekly RSV hospitalization rates have shown peaks of up to 10 cases/ 100,000 people in recent seasons. Weekly peaks and cumulative hospitalization rates tend to be highest in children under 5 years of age followed by persons 80 years and older. Overall, there were 23,000 hospitalizations for RSV in the 2021-2022 season. Eight to 15% of those hospitalized are admitted to the ICU. Information on case fatality corresponds mainly to older adults, and in those aged 80 and over, case fatality among those hospitalized is 5 to 10% [32].

All of the above indicates that RSV infection is very frequent and translates into a high health care burden in Spain.

Lastly, according to the latest weekly surveillance report on acute respiratory infections (ARI) [33], corresponding to week 46/2023 (November 13-19, 2023), only 1.7% of the 4,207 ARI samples analyzed in primary care since the start of the 2023-2024 season have been positive for RSV; however, in children under one year of age, positivity has been 5% and the percentage of positivity is gradually increasing since the start of the season. As for hospitals, 1,234 samples have been tested for RSV since the beginning of the season, and of these 67 (5.4%) have been positive.

WHAT ARE THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS OF RSV INFECTION IN CHILDREN?

RSV infection is very common in pediatrics. Almost all children become infected in the first 24 months of life and can also be reinfected [34,35].

The clinical manifestations, complications, sequelae and prognosis of RSV infection depend on the age of the

child at the time of first infection (newborns, infants, children) and whether or not they have associated underlying diseases that conditions greater severity (prematurity, congenital heart disease, pulmonary malformations, hypotonic syndromes, etc). RSV in infancy has three typical forms of presentation: common cold, acute bronchiolitis and apnea pauses [35,36].

In healthy children, after the first 8-12 months of life, acute RSV infection is usually mild, like a common cold affecting the upper respiratory tract (rhinorrhea, cough and fever) and is cured in a few days with symptomatic treatment.

In young children (under 12 months) and infants, the typical presentation is bronchiolitis. The initial RSV infection progresses, affecting the lower respiratory tract and in 2-3 days 25-30% of children develop acute bronchiolitis. The initial picture of rhinitis and cough evolves to continuous cough, progressive increase of respiratory work, intense decay and refusal of food. Clinical signs (tachypnea, tugging, nasal flaring, disseminated wheezing, thoracic hyperinflation, generalized hypoventilation, hypoxemia and cyanosis) and radiological signs (air trapping, areas of consolidation or major complications such as pneumonia and atelectasis) characteristic of severe bronchopulmonary involvement stand out in the examination. The evolution of acute bronchiolitis is unpredictable when the disease begins: most children with acute RSV bronchiolitis, previously healthy and without pulmonary complications, improve in 3-4 days without requiring hospitalization; of those hospitalized, many improve with symptomatic treatment, oxygen therapy, and can be discharged in 2-3 days. On the other hand, 1-3% of the youngest infants (under 6 months, especially under 2 months) and children with underlying conditions usually develop pulmonary complications. They require longer hospitalization, often admission to the pediatric or neonatal ICU for respiratory support and treatment of the respiratory complications they develop (pneumonia, pneumothorax, atelectasis [37]).

In premature infants and infants less than one month old, acute infection may present with minimal respiratory involvement, which makes identification and diagnosis difficult. Neurological involvement predominates, with phases of intense irritability, decay, refusal of food and episodes of apnea and cyanosis, which can be repeated and lethal [37]. Neurologic recovery without sequelae will depend on early diagnosis and specialized medical care.

The highest rates of hospitalization for RSV occur in children 1-2 months of age, although the course of acute RSV infection can be unpredictable, so prevention is important.

Immaturity of the functional component of the respiratory tree and immune system is evident in RSV mortality figures that decline from the first year of life to four years [38]. Immunodeficiencies and comorbidity are very determinant in the severity of infection [35,39,40], although from the clinician's point of view in a large percentage of children the risk factor that has conditioned severe or fatal disease is not evident.

IS CHILDHOOD INFECTION A PREDISPOSING CAUSE OF CHRONIC RESPIRATORY DISEASE IN ADULTS?

In recent years the concept of "exposome" has emerged, understood as the factors that, accompanying the genome from the prenatal period, contribute to the development of chronic lung diseases. RSV, due to its high incidence and functional repercussions in the first months of life, has been related to an increased risk of asthma in children and young people, and with the same conditioning factors, in addition to its infection in adults, to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [41].

The relationship between RSV disease in childhood and asthma is relatively well documented up to adolescence and early adulthood. Some authors report up to a two- to twelve-fold higher incidence of asthma in children who have suffered RSV infection in their first months of life [42]. A meta-analysis published in 2014, including 74 studies shows that RSV infection in the first months of life is associated with impaired lung function, recurrent wheezing and asthma into adolescence with greater uncertainty as to what may occur in adulthood [43,44].

The mechanisms by which RSV infection may potentiate the immediate hypersensitivity response characteristic of asthma are multifactorial. First, epithelial damage would increase [45] the absorption of airborne allergens favoring subsequent sensitization. Secondly, the production of specific IgE against RSV may condition an increase in the release of inflammatory mediators by eosinophils and plasma cells in response to subsequent stimuli. In addition, the persistence of inflammatory cells generating cytokines, leukotrienes and intercellular adhesion molecules may induce a persistent inflammatory response characteristic of asthma: a chronic variable inflammatory disease. Finally, presentation of RSV antigens to T lymphocyte subpopulations may elicit a Th2 response in those predisposed subjects [45]. The most recent meta-analysis published in *Lancet* in 2020, does not confirm an increase in wheezing and asthma episodes during adolescence in those subjects who presented RSV bronchiolitis in the first months of life, and does report a protective effect against this complication in those who underwent immunoprophylaxis [46]. In summary, although there are more studies that support a possible relationship between RSV bronchiolitis in infancy and the subsequent development of asthma, we cannot currently speak of evidence and further research will be necessary.

In relation to COPD, the finding of persistent virus in subjects with COPD without a history of infection and in a clinically stable situation, higher than that found in the general population, has led to a growing interest in the possible relationship between RSV infection in childhood and the development of COPD in adults. There is no doubt that patients with COPD have a higher incidence of infection with higher morbidity and mortality than the population without COPD and with other similar risk factors [47,48]. In these subjects, persistence of RSV is associated with increased inflammato-

ry activity in the small airways with increased IL6, IL 8 and metalloprotease activity which is associated with a greater deterioration of lung function, with a loss of FEV1 around 100 cc/year, much higher than the physiological 30 cc/year [49]. On the other hand, the participation of viral infections and specifically RSV in the first months of life in the origin of COPD has been recognized since the end of the 20th century [50] and has gained momentum over the last few decades, to the extent that very recently a group of experts has proposed a change in the nomenclature and definition of COPD as an inflammatory process of the airway related not only to exposure to tobacco smoke, but also to host factors such as reduced lung development. This structural alteration secondary to bronchiolitis is currently considered the mechanism by which RSV infection in the first months will influence the development of COPD, enhancing the exposure risk factors [51]. Epidemiological studies have been published showing the relationship between childhood infection and COPD or at least altered respiratory function and premature death from chronic respiratory disease, probably the two most important studies have been published this year. The BAMES study, conducted in a population-based cohort of more than 4,000 children born in Sweden, showed very reduced lung function at 26 years of age in those children diagnosed with RSV infection in the first months of life. The study was replicated with the same findings in a second cohort, PIAMA [52]. A second study conducted in Great Britain also with a population-based cohort of 5,362 children recruited at birth in 1946 and from which 3,589 who had reached 26 years of age and had all data available were included for analysis. In this group it was found that the 913 with a history of confirmed lower respiratory tract infection in the first years of age the risk of death from early respiratory disease up to 73 years of age was significantly higher than in those who had not suffered infections [53]. A study has now been initiated from Utrecht, the CLARITY study [54], focused on analyzing the link between RSV and chronic respiratory tract disease to find out why children who had RSV in early childhood would have a higher risk of developing asthma and COPD in the future.

WHAT IS THE IMPORTANCE AND CHARACTERISTICS OF RSV INFECTION IN ADULTS?

Only in the 1980's did the medical community begin to pay attention to the relevance of RSV in the nursing home population [55,56]; since then, interest has also arisen in its prevalence in the community and its risk of complications [57].

Lately, more attention has been paid to RSV in older adults (>65years), highlighting how the impact of this disease is similar to non-pandemic influenza, both in the community and in institutions for the elderly [58], especially the risk is high in patients with congestive heart failure (CHF) and COPD [57]. It has been estimated that RSV infection in the elderly accounts for 10,000 to 14,000 deaths annually in the USA alone [59].

Spanish data [60], have found that a high proportion of

non-immunocompromised adult patients, presenting with flu-like symptoms, were RSV positive (8% vs 9% for influenza) with a high rate of elderly patients (>65 years) involved and with significantly higher mortality than influenza A patients (14.7% vs 6.1%).

A 2017 American review [61] supports these data, stating that RSV could be implicated in 12% of acute respiratory illnesses in older adults requiring medical care, with an admission of 3-6 days and a mortality of 6-8%.

In conclusion, only in recent years, with the advancement of molecular diagnostic systems, has a real picture of the epidemiological situation of RSV in older adults begun to emerge, whereas in the past many cases were considered as influenza, based on clinical suspicion. Currently, RSV morbidity and mortality in older adults in many cases exceeds that of non-pandemic influenza.

Recognition of RSV in the older population as a potential agent of severe disease will likely lead to more diagnostic testing, which will reflect positively on the pursuit of targeted therapy, improved antibiotic stewardship (antibiotic discontinuation when necessary) and appropriate isolation measures in nursing home [62] or hospital settings.

In the young and healthy adult in general RSV disease behaves like a coryza and becomes more transcendent again with immunosenescence that together with cardiopulmonary comorbidity and of course other immunodeficiencies [16,57], brings mortality in elderly admitted for RSV back to percentages of up to 8% [63].

WHAT CHARACTERIZES RSV INFECTION IN THE IMMUNOCOMPROMISED?

RSV is a common infection in transplant patients, with an incidence of 12% in hematopoietic cell transplantation and 16% in adult lung transplantation. Compared to immunocompetent patients, both solid organ and bone marrow transplant patients with RSV infection have a higher morbidity and mortality compared to the general population. In bone marrow transplant patients the mortality of RSV pneumonia can reach 100%, especially when treatment is delayed and in lung transplants, although mortality is lower (10-20%), it can lead to graft dysfunction or bronchiolitis obliterans [64]. The FLUVAC trial showed an increased risk of RSV infection in patients with cancer or immunosuppressive treatment [65].

Signs and symptoms may be different in immunosuppressed patients such as absence of fever or by increased progression to lower respiratory tract infections in patients with hematopoietic cell transplantation, lung transplantation or lymphopenia [66,67].

Since management options for RSV infection are limited, or lack strong clinical evidence, the main measure is its prevention by strict adherence to infection control measures to avoid nosocomial outbreaks, frequent in immunocompromised patients.

WHAT IS THE RISK OF COINFECTIONS IN RSV-INFECTED PATIENTS AND WHICH ARE THE MAIN ONES?

Viral respiratory infections can favor bacterial superinfection due to the damage they cause on respiratory epithelial cells and the increased susceptibility of the host, due to an abnormal innate and adaptive response that increases the expression of cellular molecules that act as bacterial receptors [68]. RSV is no exception and polymicrobial infections are common, especially when pneumonia develops. Therefore, when faced with a poor evolution of the patient with RSV infection, the possibility of bacterial superinfection should be kept in mind in order to initiate specific antibiotic treatment.

In general, the rate of coinfection in hospitalized patients can reach 68% [69]. The most frequently associated pathogens are *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* [70]. These are associated with increased severity of illness by causing increased risk of pneumonia, increased oxygen requirements, longer lasting mechanical ventilation and increased mortality [71].

In recent years, the use of molecular amplification techniques has made it possible to verify the non-negligible percentage of mixed infections between virus [72]. Harada *et al.* [73] reported that 18% of RSV infections are mixed, while a Spanish study raised them to 40% [72]. The viruses most frequently involved in the literature are rhinoviruses (40%), adenoviruses (20%) and influenza A and B viruses (15%). In general, these viral coinfections do not result in increased severity of the respiratory process. However, some study shows increased severity, need for ICU and mortality in coinfection with influenza viruses [74,75]. On the other hand, viral coinfections with metapneumoviruses showed in a meta-analysis an increased risk of ICU admission and mean length of stay, but no increased need for oxygen, mechanical ventilation or death [76]. Regarding SARS-CoV-2 viral coinfection, especially in children, data from studies differ greatly, giving RSV coinfection rates of between 2%-20% [77,78]. In general, studies show that there is no worse prognosis in these cases of coinfection, although some report a longer hospital stay [79].

WHAT LABORATORY METHODS CAN CONFIRM THE PRESENCE OF RSV?

Laboratory diagnosis of RSV, like that of other respiratory viruses, has changed drastically in recent years. Cell line culture has been abandoned, being maintained only in some reference laboratories or for research purposes. The use of fluorescence microscopy techniques, previously used to confirm the presence of RSV in cell cultures or for direct detection in respiratory samples, is not frequent either. The detection of antibodies has also lost interest. The present routine diagnosis of RSV is based on the application of molecular techniques or on the use of immunochromatography based on the detection of conserved RSV antigens, essentially membrane glycopro-

teins. The latter have the advantage of being simple to perform and rapid to obtain results (15-20 minutes), but have the limitation of low sensitivity [80].

Currently we have automated molecular techniques or in point-of-care format with a single target or with several targets that also detect other respiratory viruses [81]. Prior to the pandemic it was common to detect in epidemic season of acute respiratory infection simultaneous detection of RSV and influenza [82]. Currently, SARS-CoV-2 has been added, with the study of the three viruses being performed, even if there is suspicion of only one of them based on clinical and epidemiological criteria. The so-called syndromic panels based on molecular techniques and oriented to respiratory infection also often include RSV.

As with SARS-CoV-2 and influenza, the best specimen for RSV detection is nasopharyngeal, although lower respiratory tract specimens can also be used in hospitalized patients, including tracheal aspirates and bronchoalveolar lavage samples [80].

Whole genome sequencing with next-generation platforms are also applied in reference laboratories to gain insight into the dispersion of different RSV genotypes. Phylogeny studies are usually based on the analysis of the gene corresponding to glycoprotein G [83]. From an epidemiological point of view, some authors advocate the use of Sanger sequencing of G-glycoprotein G genes, or SH and M2 proteins.

WHAT IS THE ANTIVIRAL TREATMENT FOR RSV?

The self-limiting nature of RSV infection in previously healthy children makes supportive measures the mainstay of disease management. There is no unanimity regarding the benefits of using specific antiviral drugs. The aim of this treatment would be to alleviate symptoms, decrease the duration and severity of the disease, as well as decrease the risk of transmission [84].

Ribavirin is the most researched and widely used drug for the treatment of RSV infection. It is a broad-spectrum guanosine analogue that inhibits DNA and RNA virus replication. It is marketed in aerosol, oral and intravenous formulations. Clinical trials in children without other health problems have not shown clear benefits. A Cochrane review of placebo-controlled clinical trials of ribavirin concluded that there were no statistically significant differences in mortality, severity of illness, improvement in oxygenation or duration of hospitalization with the use of the drug [85]. These results together with the potential side effects (bronchospasms, shortness of breath, rash, headache, vomiting) and inconvenience in administering the aerosol formulation, with the risk of inhalation of the drug by patients and healthcare personnel [86], have led to ribavirin not currently being recommended in previously healthy children acquiring RSV infection.

However, clinical trials with ribavirin in selected populations of children have shown potential benefit. In children undergoing bone marrow transplantation with RSV infection, a randomized trial comparing aerosolized ribavirin (2 g, three

times daily, for 10 days) along with supportive therapy versus supportive therapy alone [87] was conducted. The study showed that ribavirin treatment was associated with a reduction in viral load and in the development of pneumonia.

In patients undergoing lung transplantation, the effect of oral ribavirin has been tested [88], following a loading dose with intravenous ribavirin (52 patients) or an equivalent oral dose (2 patients). Of these, 21 children received oral ribavirin for a median of 11 days. The authors concluded that oral ribavirin was a good alternative to intravenous ribavirin in the treatment of RSV infection after lung transplantation. Similar conclusions were obtained in a meta-analysis and systematic review in patients with hematologic diseases, showing a decrease in mortality [89]. Based on these data, the use of ribavirin should be considered in severely immunosuppressed children with RSV infection. All studies show that early administration improves outcomes.

In addition to ribavirin, other options have been tested as specific treatment for RSV infection, including palivizumab [90], motavizumab [91] and RSV-specific immunoglobulin [92]. In no case have any of these drugs been shown to have benefit.

Clinical trials are currently underway with other antivirals, replication inhibitors or virus fusion inhibitors, such as RV521 and AK0529 (ziresovir), among others. Only ALN-RSV01 and presatovir have completed their study in transplanted populations without favorable results. The guidelines for the management of patients with hematopoietic and solid organ transplants do not establish specific recommendations in these populations.

WHAT IS THE ROLE OF LONG HALF-LIFE MONOCLONAL ANTIBODIES? NIRSEVIMAB

In recent years, new prevention strategies against RSV have been developed. In the case of infants, due to the limitations of active immunization (vaccines), new passive immunization alternatives have been developed to prevent RSV infection: Long half-life monoclonal antibodies and maternal vaccination.

Monoclonal antibodies. In the 1990s, the first monoclonal antibody against RSV, palivizumab, was developed and demonstrated that high titers of monoclonal antibodies reduced the severity of RSV infection. This monoclonal antibody was successfully administered for decades, but only to high-risk groups for this infection (premature infants, infants with congenital heart disease and infants with bronchopulmonary dysplasia). Its selective administration to certain groups, intramuscularly in five consecutive doses during the months of the epidemic, and its high cost, have limited its availability for administration to all infants [93,94].

We now have a new generation of monoclonal antibodies with a prolonged half-life due to the introduction of a YTE mutation in the FC region of the antibody. Their potency

is higher than palivizumab because they are directed against epitopes located in the pre-fusion region of the RSV surface F protein [93].

Nirsevimab is an extended half-life monoclonal antibody directed against the Ø site on the pre-fusion form of the F-protein that has been shown to be safe and effective in the prevention of RSV infection in infants. This prolonged half-life provides adequate serum concentrations for at least 150 days, allowing a single dose of this antibody to be able to protect throughout the RSV season [93].

This monoclonal antibody would be indicated in all infants less than 6 months of age, all infants born during the RSV season, and all at-risk children in the first 24 months of life. Efficacy and safety results of nirsevimab demonstrate in the Melody study, conducted in late preterm (>35 weeks gestational age) and term infants, that a single dose of nirsevimab is associated with a 76.4% reduction in RSV lower respiratory tract infection requiring medical attention and a 76.8% reduction in RSV hospitalizations during the 150-day follow-up period [18,19]. Subsequently, a real-life study (Harmonie study) enrolling over 8,000 infants both term and preterm infants older than 29 weeks gestational age has been conducted comparing a no intervention group with a group receiving a dose of nirsevimab and demonstrating an 83.2% decrease in RSV hospitalizations and a 75.7% decrease in very severe forms of infection [95]. Regarding the safety profile of this antibody, few side effects have been documented and generally local at the injection site. Nirsevimab is currently authorized by the EMA and its administration has been initiated in Spain since the end of September 2023.

Clesrovimab is another monoclonal antibody with a prolonged half-life, targeting the IV site present in both configurational forms of RSV F protein, this antibody is currently in phase III research with very preliminary efficacy results but similar to nirsevimab [93].

Maternal vaccination. Maternal vaccination to protect newborns and infants against infectious diseases from birth is a safe and well-established strategy, especially in cases of whooping cough, influenza and COVID-19. Recently, the European Medicines Agency (EMA) has licensed the bivalent pre-fusion A and B vaccine in pregnant women to prevent RSV infection in newborns and up to 6 months of age, although it is not yet available this season [96,97]. This vaccine has shown good immunogenicity results and good transplacental passage of antibodies. Recently, the results of the Matisse study conducted in pregnant women between 18 and 49 years of age, who received RSV vaccine or placebo in the second or third trimester of gestation, have been published, showing a reduction of 81.8% of severe RSV infections in infants during the first 90 days of life, and 69.4% during the 6 months of follow-up, as well as a reduction of hospital admissions due to RSV of 67.7% in infants in the first three months of life and 56.8% at 6 months after birth. The safety profile of this vaccine is good with few side effects and no increase in prematurity according to results published so far [22,96-98].

WHAT IS THE OUTLOOK FOR AN RSV VACCINE FOR CHILDREN?

Efforts to develop a vaccine or immunoprophylaxis against RSV remain very active [98]. As mentioned above, Nirsevimab (Beyfortus® AstraZeneca/Sanofi) and Abrysvo® (bivalent PreF-VRS, Pfizer), are the first immunizing agents available to prevent pediatric RSV infection; although it should be noted that Abrysvo® is indicated for passive immunization of infants by maternal administration, at women who are 32-36 weeks pregnant during RSV season [99].

We will now focus on the different types of vaccines in development against RSV, including: mRNA-based vaccines, subunit and particulate vaccines, live attenuated or chimeric vaccines, and recombinant vector-based vaccines.

During the period of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, mRNA vaccines were manufactured and licensed for commercial use within a short period of time, which was a source of adverse event (AE) information through large-scale pharmacovigilance; moreover, high levels of immunity induction can be achieved without invading the recipient genome, providing a good safety profile [100].

Subunit vaccines are manufactured with the addition of adjuvants to enhance antigen presentation to host cells and enhance host responses. This category is not preferred for RSV vaccine development in the pediatric population due to the potential for development of severe respiratory disease (RDE). Several subunit vaccine candidates are based on the F protein [101].

Live attenuated vaccines represent an appropriate candidate for the pediatric population not exposed to RSV because the association with the development of GERD is weak, and they provide a painless method of vaccination, due to administration.

Chimeric vaccines include attenuated viruses of a related pathogen modified to express specific genes of the virus of interest. Two chimeric vaccines under development for RSV are the rBCG-N-hRSV and SeV/RSV [98] vaccines. Subunit vaccines consist of purified fragments of the desired pathogen, which can be peptides, proteins or polysaccharides, lacking the entire pathogen genome, resulting in a non-virulent vaccine with a higher level of vaccine safety, but have been ruled out for development in the pediatric population [102].

In recombinant vector-based vaccines, their production mechanism consists of modifying viruses by adding the desired genetic information to them. As a result, the gene is expressed and the protein is produced using the virus as a transport system [103]; unfortunately, in March 2023, Jansen announced the suspension of his phase III clinical trial (EVERGREEN). There are currently two clinical trials in pediatric population (NCT03303625 and NCT03606512) Phase I/II with Ad26.RSV.preF, a vaccine using replication-defective Adenovirus26 as a vector, modified to express the RSV F protein of RSV-A2 strain.

In conclusion, we do not yet have a specific vaccine for commercial use in the pediatric population.

WHAT IS THE STATUS OF RSV VACCINES IN ADULTS?

The population aged 60 years or older, adults with chronic heart or lung disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, immunocompromised, frail persons, or those residing in nursing homes are at increased risk of hospitalization and severe RSV disease [104-106].

There are currently four phase 3 studies of vaccines against RSV in the adult population, all of which are based on the F protein in its prefusion (preF) conformation. The evidence of efficacy of these vaccines comes from randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials in immunocompetent patients aged ≥60 years. So far three of them have already published results:

1. RSVPreF3 OA vaccine (Arexvy®) is a combination of an RSVPreF3 antigen (120 µg) of RSV F protein and an AS01E adjuvant system. The Arexvy® vaccine significantly reduced by 82.6 % (96.95% CI: 57.9- 94.1%) the risk of developing RSV-associated lower respiratory tract disease (LRTD) diagnosed by PCR and by 94.1 % (95 % CI: 62.4 to 99.9) against severe RSV-associated LRTD over one season (median follow-up 6.7 months) [107]. Vaccine efficacy was similar against RSV subtypes A and B and was consistently high among participants aged 70-79 years (93.8%), pre-frail persons (92.9%), and those with co-existing conditions (94.6%) [107]. This study will remain active for 2 seasons to test the effect of revaccination.

2. RSVpreF vaccine (Abrysvo®) is an adjuvant-free bivalent vaccine with 60 µg of RSV A strain and 60 µg of RSV B strain. Efficacy in preventing RSV-confirmed LRTD with at least two symptoms was 66.7% and 85.7% in LRTD with at least three signs or symptoms, over one season (mean duration of surveillance was 7 months) [108]. The study was not powered to estimate efficacy against severe forms of infection.

3. The mRNA-1345 vaccine is based on mRNA encoding a stabilized pre-F. In January 2023 the manufacturing company reported the results of the pivotal trial (NCT05127434). The vaccine achieved efficacy against the risk of developing RSV-associated LRT defined by two or more symptoms of 83.7% and 82.4% when defined by three or more symptoms [109]. The trial is ongoing and additional efficacy analyses are planned as the caseload increases, including for severe RSV.

In all studies the profile of a reactogenicity and safety profile were acceptable, with no apparent severe safety issues [108,109].

In May 2023 the FDA approved the first vaccines for the prevention of RSV-associated lower respiratory tract disease in adults ≥60 years (RSVPreF3 and RSVpreF) [110]. Subsequently, the CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) issued a report in favor of recommending vaccination for adults ≥60 years, through shared clinical decision making [110].

The European Medicines Agency (EMA) authorized EU-wide marketing for prescription use of RSVPreF3 vaccine on June 6, 2023 [111] and on August 23, 2023 RSVpreF vaccine [112].

On April 26, 2023 the EMA recommended marketing authorization for Arexvy vaccine for the prevention of RSV infections in persons ≥ 60 years [111].

Despite the positive clinical results of RSV vaccines for older adults, the cost-effectiveness of implementing an RSV vaccination program in this population group has not yet been examined. In a study designed to evaluate the potential cost-effectiveness of a single dose of two RSV 8 vaccines (RSVPreF3 and RSVpreF) in adults ≥ 60 years in Hong Kong over a 2-year period, this strategy appears to increase quality-adjusted life-years (QALYs) by reducing RSV-associated events [112]. In an economic analysis of the potential cost-effectiveness of RSV vaccines in adults, conducted by the Institute for Healthcare Policy and Innovation (IHPI) at the University of Michigan and presented to the CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), estimated that if 20% of US adults ≥ 65 years were vaccinated with one of the 2 FDA-licensed vaccines (RSVPreF3 and RSVpreF), more than 220,000 outpatient visits, 26,000 emergency department visits, 22,000 hospitalizations, and 1,100 RSV-related deaths over a 1-year span and would mean spending between \$100,000 and \$150,000 per QALY [113]. However, although this study suggests that vaccines could potentially be cost-effective, this cost-effectiveness depends on a variety of factors such as vaccine price, RSV attack rate, and vaccine efficacy and duration. At this time, we do not have an analysis of the health and economic impact of these vaccines in the Spanish population.

WHAT ARE THE PLANS OF THE SPANISH HEALTH ADMINISTRATION TO COMBAT RSV IN CHILDREN AND ADULTS? WHAT IS THE SITUATION IN THE DIFFERENT AUTONOMOUS COMMUNITIES?

As of November 2013, the Spanish health administration does not have a defined strategy to combat RSV for the entire population, and RSV is not included in the list of preventable infectious diseases [114]. The latest update on RSV on the Carlos III Institute of Health website is July 2022 [115], in a link that lacks content related to this virus, although it provides access to the reports of the surveillance system for influenza and other respiratory viruses for the 2020-21 season.

In July 2023, the Vaccination Program and Registry Committee issued a report on recommendations for the use of nirsevimab against respiratory syncytial virus for the 2023-2024 season [116]. This document indicates a passive immunization plan limited to the 2023-24 campaign, in which, in order of priority, immunization is recommended for the following population groups:

Infant population at high risk of severe RSV disease:

(a) preterm infants with a gestational age <35 weeks (administration of a single dose before 12 months of age.

(b) patients with cyanosing or non-cyanosing congenital heart disease with significant hemodynamic involvement

(c) patients with bronchopulmonary dysplasia

(d) patients with other underlying pathologies that pose a high risk for severe RSV bronchiolitis.

In patients with risk conditions b, c and d, nirsevimab will be administered prior to each RSV season before reaching 24 months of age at the time of immunization.

Children younger than 6 months of age at the start of or during the RSV season, born on or after April 1, 2023, through March 31, 2024. Those born during the season will be prioritized for immunization and those born previously will be immunized as soon as possible (October).

The document indicates that efforts should be made to immunize the majority of the target population in October, at the beginning of the RSV season. Those born during the season (October - March) should receive nirsevimab very early, preferably within 48 hours of birth, due to the increased severity of RSV disease in the first days of life.

The document indicates the desire to be able to establish other prevention strategies shortly, citing in particular vaccines for pregnant women.

This recommendation has been transcribed in the different autonomous communities, with minor variations in the calendars.

WHAT DO WE KNOW ABOUT THE CONSUMPTION OF RESOURCES MOTIVATED BY RSV OUTSIDE AND INSIDE SPAIN?

Globally, based on modeling by the RESCEU project (Respiratory Syncytial virus Consortium in Europe) [34], it was estimated that in 2019, there were 33.0 million RSV-associated acute lower respiratory infection episodes, 3.6 million RSV-associated acute lower respiratory infection hospital admissions, 26,300 RSV-associated acute lower respiratory infection in-hospital deaths, and 101,400 RSV-attributable overall deaths in children aged 0-60 months.

Within this population, both hospitalizations and deaths were more frequent in children under 6 months of age. In this regard, the elderly are the other age group associated with a higher risk of severe RSV disease (immunosenescence, comorbidities, institutionalization). Thus, each year RSV causes more than 5.2 million cases, 470,000 hospitalizations and 33,000 deaths in those over 65 years of age in industrialized countries worldwide [117,118].

The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [119] estimates that in children under 5 years of age, RSV results in 2.1 million outpatient (non-hospital) visits, 58,000-80,000 hospitalizations, and 100-300 deaths, with a direct healthcare cost of all RSV-related cases estimated at \$652 million per year and an associated hospitalization cost per child of \$4,584. In elderly people living in the community, RSV infection affects 2-10%, rising to 5-10% of those living in resi-

dences, with some 60,000–160,000 hospitalizations and 6,000–10,000 deaths, figures already higher than in children.

In Spain, the data show the significant burden of care and the cost of RSV infection in both primary care and hospitals [33,116,120]:

- The highest number of hospitalizations due to RSV was observed in children under 1 year of age followed by the 80 and over age group, with 38% (12,422 hospitalizations) and 23% (7,618 hospitalizations) with respect to total hospitalizations in both age groups, respectively. This resulted in an estimated average annual cost of 87.1 million euros.
- On average, children under 1 year of age requiring a health visit had an average of 9.4 visits to primary care, 1.4 to specialty care, 2.4 to the emergency department and one hospitalization. Each specific case of RSV would thus have a direct health care cost of 3,362 euros in the first year of life (72.9% for hospitalizations) and 3,252 euros in the second year (72.1%) [120].
- Although the hospital burden is responsible for the greatest economic expenditure, the specific care burden of primary care is responsible for causing its "collapse" in seasonal periods. As previously stated [33] RSV produced in the 2022–23 season approximately one million primary care consultations, of which almost 25% were in children under 5 years of age and almost 10% in those over 65 years of age (higher than the corresponding figure for the influenza virus). In costs [121] among children born prematurely, this translates into an average calculated expenditure of 525 € per PC visit, 300 € per visit to the Emergency Department and 102 € per visit to a specialist. Among children with risk factors, the calculated costs were 430 € per PC visit, 409 € per visit to the emergency department and 108 € per visit to the specialist.

In summary, according to the parameters established by the WHO in terms of frequency, rate of spread, ICU patients, case fatality, burden of disease and cost, RSV infection should be considered a priority public health problem based on current resource consumption data [121–123] in two extreme populations of life, children under 5 years of age, especially those under 1 year of age, and adults over 65 years of age, especially those over 80 years of age.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3–38. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1
2. Thornhill EM, Verhoeven D. Respiratory Syncytial Virus's Non-structural Proteins: Masters of Interference. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:225. doi: 10.3389/fcimb.2020.00225
3. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2022;116(7):398–409. doi: 10.1080/20477724.2022.2038053
4. Yu JM, Fu YH, Peng XL, Zheng YP, He JS. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep*. 2021;11(1):12941. doi: 10.1038/s41598-021-92435-1
5. Ramaekers K, Rector A, Cuypers L, Lemey P, Keyaerts E, Van Ranst M. Towards a unified classification for human respiratory syncytial virus genotypes. *Virus Evol*. 2020;6(2):veaa052. doi: 10.1093/ve/veaa052
6. Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol*. 1990;10(4):491–502. doi: 10.3109/15513819009067138
7. Zaki SR, CD P. *Viral Diseases in Pulmonary Pathology*. Churchill Livingstone; 2008.
8. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe RSV bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368(9540):988. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69409-9
9. Johnson KM, Bloom HH, Mufson MA, Chanock RM. Natural reinfection of adults by respiratory syncytial virus. Possible relation to mild upper respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:68–72. doi: 10.1056/nejm196207122670204
10. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1(3):210–4. doi: 10.1053/prv.2000.0050
11. Dakhama A, Vitalis TZ, Hegele RG. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV-specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. *Eur Respir J*. 1997;10(1):20–6. doi: 10.1183/09031936.97.10010020
12. Bukreyev A, Yang L, Fricke J, Cheng L, Ward JM, Murphy BR, et al. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J Virol*. 2008;82(24):12191–204. doi: 10.1128/jvi.01604-08
13. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98(5):708–15. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80829-3
14. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 2009;154(2):296–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.053
15. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1256–67. doi: 10.1056/NEJMra1509044





16. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis*. 2004;189(2):233-8. doi: 10.1086/380907
17. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556
18. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
19. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4. doi: 10.1056/NEJMoa2214773
20. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-9. doi: 10.1016/s2352-4642(22)00321-2.
21. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, Snelgrove R, Low L, Bebiën M, et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. *J Exp Med*. 2008;205(2):323-9. doi: 10.1084/jem.20070891
22. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64. doi: 10.1056/NEJMoa2216480
23. González PA, Bueno SM, Carreño LJ, Riedel CA, Kalergis AM. Respiratory syncytial virus infection and immunity. *Rev Med Virol*. 2012;22(4):230-44. doi: 10.1002/rmv.1704
24. Milner ME, de la Monte SM, Hutchins GM. Fatal respiratory syncytial virus infection in severe combined immunodeficiency syndrome. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1111-4. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140130049028
25. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-34. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955
26. Graham BS, Bunton LA, Wright PF, Karzon DT. Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory syncytial virus in mice. *J Clin Invest*. 1991;88(3):1026-33. doi: 10.1172/jci115362
27. Telcian AG, Laza-Stanca V, Edwards MR, Harker JA, Wang H, Bartlett NW, et al. RSV-induced bronchial epithelial cell PD-L1 expression inhibits CD8+ T cell nonspecific antiviral activity. *J Infect Dis*. 2011;203(1):85-94. doi: 10.1093/infdis/jiq020
28. Le Nouën C, Munir S, Losq S, Winter CC, McCarty T, Stephany DA, et al. Infection and maturation of monocyte-derived human dendritic cells by human respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and human parainfluenza virus type 3. *Virology*. 2009;385(1):169-82. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.043
29. González PA, Prado CE, Leiva ED, Carreño LJ, Bueno SM, Riedel CA, et al. Respiratory syncytial virus impairs T cell activation by preventing synapse assembly with dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):14999-5004. doi: 10.1073/pnas.0802555105
30. López EL, Ferolla FM, Toledano A, Yfran EW, Giordano AC, Carrizo B, et al. Genetic Susceptibility to Life-threatening Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):1057-61. doi: 10.1097/inf.0000000000002827
31. Ministerio de Sanidad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincital para la temporada 2023-2024. Julio de 2023. Available at: file:///C:/Users/FR5013999/Downloads/Nirsevimabpdf. 2023.
32. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informe anual SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID19 y VRS. Temporada 2021-22. Noviembre 2022. Available at: <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/Informe-vigilancia-conjunta-gripe-COVID-VRS-temporada-21-22.aspx>
33. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informe semanal de Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG): Gripe, COVID-19 y VRS. 23 de noviembre de 2023. Available at: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2023-24/Informe%20semanal_SiVIRA_462023.pdf
34. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
35. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):341-53. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00414-3.
36. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):759. doi: 10.1186/s12879-022-07745-0
37. Kimberlin DW, Barnett ED M, Lynfield R, Sawyer MH, American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Edition) By Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics; 2021.
38. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30938-8
39. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Faouroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among

- Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther.* 2017;6(3):383-411. doi: 10.1007/s40121-017-0160-3
40. Weinberg GA. Respiratory syncytial virus mortality among young children. *Lancet Glob Health.* 2017;5(10):e951-e2. doi: 10.1016/s2214-109x(17)30348-0
 41. Carraro S, Scheltema N, Bont L, Baraldi E. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1682-96. doi: 10.1183/09031936.00084114
 42. Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol.* 2020;37(S 02):S26-s30. doi: 10.1055/s-0040-1714345
 43. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017;6(2):173-97. doi: 10.1007/s40121-017-0151-4
 44. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-52. doi: 10.1136/thx.2009.121582
 45. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF, Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med.* 2000;21(2):289-300. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70267-7
 46. Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, Fell DB, Savitz DA, Feikin DR, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):795-806. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30109-0
 47. Ramaswamy M, Groskreutz DJ, Look DC. Recognizing the importance of respiratory syncytial virus in chronic obstructive pulmonary disease. *Copd.* 2009;6(1):64-75. doi: 10.1080/15412550902724024
 48. Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Fornes AU, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in adults with comorbidities in two European countries: a modelling study. *J Infect Dis.* 2023. doi: 10.1093/infdis/jiad510
 49. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):871-6. doi: 10.1164/rccm.200509-1489OC
 50. Hogg JC. Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 2):S26-8. doi: 10.1164/ajrccm.160.5.8
 51. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1317-25. doi: 10.1164/rccm.202204-0671PP
 52. Wang G, Hallberg J, Faner R, Koefoed HJ, Kebede Merid S, Klevebro S, et al. Plasticity of Individual Lung Function States from Childhood to Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(4):406-15. doi: 10.1164/rccm.202203-0444OC
 53. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet.* 2023;401(10383):1183-93. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00131-9
 54. Europa Press. VRS y la enfermedad crónica del tracto respiratorio, ¿qué relación tienen? 2023. Available at: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-vrs-enfermedad-cronica-tracto-respiratorio-relacion-tienen-20230904182712.html>
 55. Hart RJ. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in an old people's home. *J Infect.* 1984;8(3):259-61. doi: 10.1016/s0163-4453(84)94075-1
 56. Sorvillo FJ, Huie SF, Strassburg MA, Butsumyo A, Shandera WX, Fannin SL. An outbreak of respiratory syncytial virus pneumonia in a nursing home for the elderly. *J Infect.* 1984;9(3):252-6. doi: 10.1016/s0163-4453(84)90530-9
 57. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59. doi: 10.1056/NEJMoa043951
 58. Haber N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Med Mal Infect.* 2018;48(6):377-82. doi: 10.1016/j.medmal.2018.01.008
 59. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama.* 2003;289(2):179-86. doi: 10.1001/jama.289.2.179
 60. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, Adrados D, Bouza E. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect.* 2018;100(4):463-8. doi: 10.1016/j.jhin.2018.03.034
 61. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(2):e13100. doi: 10.1111/irv.13100
 62. Bouza E, Asensio A, García Navarro JA, González P, Costa Benito MA, Aguilar J, et al. Recommendations for the prevention of healthcare-associated infections in nursing homes. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36(6):552-61. doi: 10.37201/req/078.2023
 63. Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182321. doi: 10.1371/journal.pone.0182321.
 64. Ison MG. Respiratory viral infections in the immunocompromised. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;28(3):205-10. doi: 10.1097/mcp.0000000000000858
 65. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(4):253-9. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.014
 66. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Bmj.* 2019;366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021
 67. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in

- transplant recipients: more than just a cold. *Clinical syndromes and infection prevention principles*. *Int J Infect Dis*. 2017;62:86-93. doi: 10.1016/j.ijid.2017.07.011
68. Plana Fernández M, Bringué Espuny X, Ortiz Morell M, Ortega Rodríguez J, García Martí J, Solé Mir E. [Co-infection by respiratory syncytial virus and invasive meningococcal disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(1):60-1. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.04.003
 69. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):385-90. doi: 10.1097/mcc.0000000000000435
 70. Pacheco GA, Gálvez NMS, Soto JA, Andrade CA, Kalergis AM. Bacterial and Viral Coinfections with the Human Respiratory Syncytial Virus. *Microorganisms*. 2021;9(6). doi: 10.3390/microorganisms9061293 PMC8231868
 71. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e11. doi: 10.1016/s2666-5247(20)30009-4
 72. Reina J, Ferrés F, Rubio R, Rojo-Molinero E. [Analysis of coinfections detected among respiratory syncytial virus subtypes and other respiratory viruses]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(5):e255-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.07.019
 73. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):441-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c
 74. Goka E, Vally P, Mutton K, Klapper P. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1079-87. doi: 10.1111/irv.12020
 75. Zhang Y, Zhao J, Zou X, Fan Y, Xiong Z, Li B, et al. Severity of influenza virus and respiratory syncytial virus coinfections in hospitalized adult patients. *J Clin Virol*. 2020;133:104685. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104685
 76. Li Y, Pillai P, Miyake F, Nair H. The role of viral co-infections in the severity of acute respiratory infections among children infected with respiratory syncytial virus (RSV): A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2020;10(1):010426. doi: 10.7189/jogh.10.010426.
 77. Zhang DD, Acree ME, Ridgway JP, Shah N, Hazra A, Ravichandran U, et al. Characterizing coinfection in children with COVID-19: A dual center retrospective analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(9):1160-2. doi: 10.1017/ice.2020.1221
 78. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2020;146(1). doi: 10.1542/peds.2020-0961
 79. Alvares PA. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(4):e164-e6. doi: 10.1097/inf.00000000000003057
 80. Hodinka RL. Respiratory RNA Viruses. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016
 81. Hogan AC, C. C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(7):617-29. 10.1080/14737159.2018.1487293
 82. Gonzalez MD, McElvania E. New Developments in Rapid Diagnostic Testing for Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):19-34. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.006
 83. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221128091. doi: 10.1177/20499361221128091 PMC9549189
 84. Gatt D, Martin I, AlFouzan R, Moraes TJ. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens*. 2023;12(2). doi: 10.3390/pathogens12020154
 85. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd000181. doi: 10.1002/14651858.CD000181.pub3
 86. Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric Antiviral Stewardship: Defining the Potential Role of Ribavirin in Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Illness. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(5):372-8. doi: 10.5863/1551-6776-23.5.372
 87. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):245-9. doi: 10.1086/509930
 88. Burrows FS, Carlos LM, Benzimra M, Marriott DJ, Havryk AP, Plit ML, et al. Oral ribavirin for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation: Efficacy and cost-efficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(7):958-62. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.009
 89. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):4037-51. doi: 10.1007/s12325-022-02256-5
 90. Alansari K, Toaimah FH, Almatar DH, El Tatawy LA, Davidson BL, Qusad MIM. Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2019;143(3). doi: 10.1542/peds.2018-2308
 91. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KM, et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):703-9. doi: 10.1097/inf.0000000000000240
 92. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, van Driel ML, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):Cd009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub2 PMC6708604.
 93. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5s):S35-s9. doi: 10.1097/inf.00000000000003121
 94. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization

- from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
95. Drysdale SM. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3B trial. Poster presentation # 1178 at ESPID Lisbon 2023 2023.
 96. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):426-39. doi: 10.1056/NEJMoa1908380
 97. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1615-26. doi: 10.1056/NEJMoa2106062
 98. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardaji A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/s1473-3099(22)00291-2
 99. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*. 2023;12(10). doi: 10.3390/pathogens12101259
 100. Qiu X, Xu S, Lu Y, Luo Z, Yan Y, Wang C, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV). *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;68:37-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2022.10.001
 101. Biagi C, Dondi A, Scarpini S, Rocca A, Vandini S, Poletti G, et al. Current State and Challenges in Developing Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4). doi: 10.3390/vaccines8040672
 102. Young A, Isaacs A, Scott CAP, Modhiran N, McMillan CLD, Cheung STM, et al. A platform technology for generating subunit vaccines against diverse viral pathogens. *Front Immunol*. 2022;13:963023. doi: 10.3389/fimmu.2022.963023
 103. Souza AP, Haut L, Reyes-Sandoval A, Pinto AR. Recombinant viruses as vaccines against viral diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(4):509-22. doi: 10.1590/s0100-879x2005000400004
 104. Zheng Z, Warren JL, Shapiro ED, Pitzer VE, Weinberger DM. Estimated incidence of respiratory hospitalizations attributable to RSV infections across age and socioeconomic groups. *Pneumonia (Nathan)*. 2022;14(1):6. doi: 10.1186/s41479-022-00098-x.
 105. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, Fleischhackl R, Yuce H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv Ther*. 2020;37(3):1203-17. doi: 10.1007/s12325-020-01230-3
 106. Childs A, Zullo AR, Joyce NR, McConeghy KW, van Aalst R, Moyo P, et al. The burden of respiratory infections among older adults in long-term care: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):210. doi: 10.1186/s12877-019-1236-6
 107. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604
 108. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77. doi: 10.1056/NEJMoa2213836
 109. Moderna. Moderna Announces mRNA-1345, an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine, Has Met Primary Efficacy Endpoints in Phase 3 Trial in Older Adults [Página Web]. Moderna, Inc; 2023. [Accessed 15 nov 2023]. Available at: <https://www.accesswire.com/735567/Moderna-Announces-mRNA-1345-an-Investigational-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Has-Met-Primary-Efficacy-Endpoints-in-Phase-3-Trial-in-Older-Adults>.
 110. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4
 111. Medscape. FDA Approves First RSV Vaccine for Older Adults. 2023. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/991527?gad_source=5&gclid=EALaQobChMIquTyrJeNgwMVn-7ZoCR2KVgOkEAAAYASAAEgKqb_D_BwE&form=fpf.
 112. Wang Y, Fekadu G, You JHS. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Older Adults in Hong Kong. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(10). doi: 10.3390/vaccines11101605
 113. Hutton DW. Economic Analysis of RSV Vaccination in Older Adults [Internet]. IHPI, University of Michigan; 2023. [Accessed 15 nov 2023] Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/04-RSV-Adults-Hutton-508.pdf>
 114. España. MdSRd. Vacunas y programa de vacunación (para profesionales). Consultado el 12/11/23b
 115. Ministerio de Ciencia lyU. Virus respiratorio sincitial. [Accessed 23 nov 2023] Available at: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VirusSincitial.aspx>
 116. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. [Accessed 12 nov 2023] Available at: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/como-Trabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
 117. Zar HJ, Bush A. Early childhood lower respiratory tract infection: a key determinant of premature adult respiratory mortality. *Lancet*. 2023;401(10383):1135-7. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00341-0
 118. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031
 119. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory illness. 2023. [Accessed 21 nov 2023] Available at: <https://www.cdc.gov/>.
 120. Martínón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic hospital burden of acute respiratory infection (BARI) due to respiratory syncytial virus in Spanish children, 2015-2018. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):385. doi: 10.1186/s12879-023-08358-x

121. Garcés Sánchez M, Martínón Torres F, Platero L, Drago G, López Belmonte JL, J. DeD. Carga clínica y económica del virus respiratorio sincitial en el entorno ambulatorio. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2022;(31):e83-e4.
122. Anónimo. Expertos reclaman el abordaje del virus respiratorio sincitial como un problema de salud pública. 2021. Available at: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-expertos-reclaman-abordaje-virus-respiratorio-sincitial-problema-salud-publica-20210922121609.html>
123. Ribera CA, Díaz RA, Céspedes PF, AM. K. Virus Respiratorio Sincitial: un desafío para la salud pública a nivel mundial. *Revista Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular* [Accessed 21 nov 2023] Available at: <https://revista.sebbm.es/articulo.php?id=249&url=ecrin-promoviendo-la-investigacion-clinica-academica-en-europa>

José Manuel Martínez Sesmero¹ 
Luis Margusino Framiñan² 
Mercedes Gimeno Gracia³ 
Vera Áreas del Águila⁴
Herminia Navarro Aznares⁵
María José Huertas Fernández⁶
Emilio Molina Cuadrado⁷
Pilar Díaz Ruiz⁸
María Teresa Martín Conde⁹
Elena Alonso Grandes¹⁰
Alicia Lázaro López¹¹
Ramón Morillo Verdugo¹² 

Comparación de la calidad de vida en personas que viven con infección por VIH en seguimiento mediante atención farmacéutica según metodología capacidad-motivación-oportunidad vs. seguimiento convencional. Proyecto MAS-VIH

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario A Coruña.

³Servicio de Farmacia. Hospital Lozano Blesa. Zaragoza

⁴Servicio de Farmacia. Hospital de Ciudad Real. Ciudad Real

⁵Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

⁶Servicio de Farmacia. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

⁷Servicio de Farmacia. Hospital de Torrecárdenas. Almería

⁸Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife.

⁹Servicio de Farmacia. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

¹⁰Servicio de Farmacia. Hospital del Tajo. Madrid.

¹¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

¹²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Article history

Received: 29 August 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 29 October 2023; Accepted: 19 December 2023; Published: 19 January 2024

RESUMEN

Objetivo. Comparar la calidad de vida en personas que viven con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según el modelo de Atención Farmacéutica que reciben en los Servicios de Farmacia Hospitalaria: CMO (capacidad, motivación y oportunidad), versus seguimiento convencional.

Método. Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, realizado entre octubre-2019 y noviembre-2021 en 14 Servicios de Farmacia Hospitalaria de España. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que recibían tratamiento antirretroviral y acudían a las consultas de Atención Farmacéutica durante ≥ 1 año. Se excluyeron aquellos pacientes sin autonomía para completar los cuestionarios previstos. Los centros fueron aleatorizados a seguir utilizando la misma sistemática de trabajo (seguimiento tradicional) o implementar el modelo CMO, utilizando la estratificación, establecimiento de objetivos farmacoterapéuticos, uso de entrevista motivacional, así como el seguimiento longitudinal con nuevas tecnologías. La variable principal fue la diferencia en el número de dimensiones afectadas negativamente, en cada rama, a las 24 semanas, según cuestionario MOS-HIV. En el brazo CMO se registraron las intervenciones más frecuentemente realizadas.

Resultados. Se incluyeron 151 pacientes. La mediana de

edad fue de 51,3 años. Se encontró mejora significativa de la calidad de vida al final del seguimiento en el grupo CMO, reduciéndose el número de pacientes con dimensiones afectadas negativamente (2/11 vs 8/11). Las intervenciones más frecuentes llevadas a cabo, según la taxonomía, fueron: Motivación (51,7%) y Revisión y validación del TAR (49,4%).

Conclusiones. La calidad de vida de los pacientes es superior en aquellos centros que desarrollan Atención Farmacéutica basada en metodología CMO en comparación con el seguimiento tradicional.

Palabras clave: Atención Farmacéutica, Farmacia Hospitalaria, Calidad de vida, VIH.

Comparison of quality of life in patients living with HIV infection through pharmaceutical care according to CMO methodology vs. conventional follow-up. MAS-VIH project

ABSTRACT

Objective. To compare quality of life, in patients living with HIV infection with pharmaceutical care according to the CMO methodology: capacity, motivation and opportunity versus conventional follow-up.

Method. Longitudinal, prospective, multicenter, health intervention study, conducted between October 2019 and November 2021 in 14 centers throughout Spain. Patients over 18 years of age, receiving antiretroviral treatment and attending

Correspondencia:
Alicia Lázaro López. FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Guadalajara.
C/ Donante de Sangre s/n CP: 19002.
Email: alazaro@sescam.jccm.es

the consultations of the participating Pharmacy Services for 1 year were included. Patients who did not have the autonomy to complete the planned questionnaires were excluded. At baseline, participating centers were randomized to continue using the same systematics of work (traditional follow-up) or to implement the CMO model using patient stratification models, goal setting in relation to pharmacotherapy, use of motivational interviewing, as well as longitudinal follow-up enabled by new technologies. The main variable was the difference in the number of dimensions positively affected in each follow-up arm at 24 weeks of follow-up according to the MOS-HIV questionnaire. In the CMO group, the interventions performed the most frequently were recorded.

Results. 151 patients were included. The median age was 51.35 years. A significant improvement in quality of life was found at the end of follow-up in the CMO group, reducing the number of patients with negatively affected dimensions (2/11 vs 8/11). The most frequent interventions carried out in the CMO group, according to the taxonomy, were Motivation (51,7%) and review and validation (49,4%)

Conclusions. The quality of life of patients is higher in those centers that develop Pharmaceutical Care based on the CMO methodology compared to traditional follow-up.

Keywords: Pharmaceutical Care, Hospital Pharmacy, Quality of life, HIV.

INTRODUCCIÓN

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ha propuesto como el cuarto pilar para complementar los objetivos 90-90-90 de ONUSIDA con la finalidad de supervisar la respuesta y evolución global a esta epidemia, ilustrando la necesidad de abordar las necesidades holísticas de las personas que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (PV-VIH) más allá de la clásica supresión viral [1]. Esta propuesta ha suscitado, en los últimos años, un debate más amplio sobre la utilidad de los denominados "resultados comunicados por los pacientes" (PROs) para mejorar la atención de una población que progresivamente va envejeciendo, con comorbilidades crecientes y una carga, en ocasiones, desproporcionada de problemas sociales [2]. Los PROs pueden proporcionar una evaluación del impacto del tratamiento y la atención del VIH en la CVRS de los pacientes, incluidos los síntomas [3]. El campo de su medición y mejora se está expandiendo rápidamente, aunque todavía no existe un *gold standard*, lo que plantea la preocupación por seleccionar las herramientas más adecuadas y las estrategias sanitarias más acordes. Siguen existiendo retos en cuanto a la recopilación e interpretación de estos datos para mejorar el funcionamiento del sistema sanitario, desde todas las perspectivas, incluida, como no, la Atención Farmacéutica (AF).

La nueva definición de esta actividad, más orientada al individuo y menos al medicamento, aboga por la vinculación de estos profesionales con los pacientes y el resto del equipo multidisciplinar para alinear y alcanzar objetivos en relación con la farmacoterapia, realizando un seguimiento longitudinal y llevando a cabo intervenciones en base a la complejidad

asistencial de los sujetos, o lo que es lo mismo, un trabajo multidisciplinar con un abordaje multidimensional [4]. Detrás de este enfoque se ha desarrollado una metodología, conocida como CMO, de acuerdo con los tres pilares fundamentales en los que se asienta: la estratificación asistencial e individualización de la asistencia en base a las necesidades de los pacientes (Capacidad), los objetivos en relación con la farmacoterapia (Motivación) y la incorporación de las nuevas tecnologías en el seguimiento mantenido de los pacientes (Oportunidad) [5,6].

Diferentes estudios han demostrado que la aplicación de esta metodología reporta mejoría en resultados de salud y experiencia asistencial [7-9], en comparación con el seguimiento habitual en consultas externas de los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) pero ningún estudio ha comparado directamente, hasta ahora, diferencias en CVRS.

El objetivo de este estudio es comparar la CVRS, en PV-VIH, en tratamiento antirretroviral activo (TAR) según el tipo de AF que reciben en el SFH: metodología CMO vs tradicional. Como objetivos secundarios, se incluyeron también describir el tipo y la frecuencia de las intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo en el grupo de hospitales en el brazo de CMO, de acuerdo con la taxonomía publicada [10].

MÉTODOS

Diseño. Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, de intervención sanitaria, realizado entre octubre-2019 y noviembre-2021 en 14 centros de toda España. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH, que recibían TAR y acudían a las consultas de AF en el SFH participante durante ≥ 1 año antes del inicio del estudio. Se excluyeron aquellos que no tenían autonomía para completar los cuestionarios previstos y aquellos que no accedieron a participar. Adicionalmente, aquellos que no acudieron a dos visitas consecutivas de seguimiento farmacoterapéutico establecidas fueron retirados y considerados abandonos, no reemplazándose por otros.

Intervención. De los catorce hospitales, trece habían estado utilizando previamente el modelo tradicional. Inicialmente, fueron aleatorizados para seguir utilizando la misma sistemática de trabajo o para implementar el modelo CMO. Se emparejaron por tamaño y número de pacientes para equilibrar el reclutamiento y las actividades entre los que utilizaban el modelo CMO de 2017[10] y los que utilizaban el seguimiento tradicional.

Todos los pacientes fueron estratificados en tres niveles, según las variables recogidas en el modelo publicado de estratificación de pacientes para la AF por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para el PV-VIH [5,10,17]. Dependiendo de ello, se llevó a cabo una AF más o menos intensiva de acuerdo con las intervenciones predeterminadas, multidisciplinarias e interniveles, para cada nivel de atención. En cada visita presencial se llevó a cabo una entrevista motivacional basada en el alineamiento y consecución integral de los objetivos en relación con la farmacoterapia que cada paciente tuviera, se-

gún el momento de la evolución de las patologías descritas y la experiencia previa que el paciente hubiera mostrado con su farmacoterapia prescrita. Cada entrevista se dividió en dos partes. La primera de identificación de resistencias y, a continuación, generación de discrepancias internas o mantenimiento de las fortalezas mostradas. En cada entrevista se establecieron objetivos farmacoterapéuticos, en consenso con el resto del equipo responsable del cuidado del paciente. Por último, a todos los pacientes se les facilitó herramientas de contacto permanente (teléfono, web, app) para resolver cualquier incidencia en relación con su tratamiento en cualquier momento. Cada paciente del grupo CMO fue clasificado en base a las tres características del modelo en Capacidad [nivel 1 (grupo de mayor prioridad y complejidad de los pacientes, incluyendo mayor intensidad de seguimiento e intervenciones), 2 (complejidad intermedia) o 3 (menor prioridad y potenciación del autocuidado)], Motivación (alta o baja, según respuestas a cuestionario PAM) [18] y Oportunidad (alta o baja, según mayor o menor competencias digitales) [19].

En el grupo de seguimiento tradicional, los hospitales siguieron llevando a cabo la misma sistemática de trabajo seguida hasta entonces [20,21] según los protocolos de trabajo vigentes en cada centro, incluyendo las visitas presenciales o telemáticas habituales establecidas por cada SFH.

El periodo de seguimiento de cada sujeto fue de seis meses tras la inclusión. En la misma se incluyeron obligatoriamente, al menos, 3 visitas de seguimiento (inicial, intermedia y final), al margen de otras que pudieran considerarse necesarias según la evolución del paciente, bien fueran presenciales o telemáticas.

Variables. En todos los sujetos se recogieron las siguientes variables: demográficas: edad, sexo, embarazo, factor de riesgo de adquisición de la enfermedad y estatus económico (bueno, malo o muy malo), relación con los profesionales sanitarios (bueno, malo o muy malo), nivel de estudios, conocimiento del tratamiento y la patología (bueno, malo, muy malo); variables clínicas basales y relacionadas con el VIH: carga viral plasmática (cop/ml), cifra de CD4 (cel/mcl), cociente CD4/CD8, colesterol (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), hemoglobina glicosilada (g/dl), tensión arterial (mm Hg), número y patrón de comorbilidades [11] y valor del índice de VACS [12]; y variables farmacoterapéuticas: TAR prescrito durante el estudio, tipo y número de fármacos concomitantes y presencia o no de polifarmacia (prescripción de >5 medicamentos al día) y patrón de polifarmacia [13] y adherencia (primaria y secundaria) al TAR y medicación concomitante. Los criterios utilizados para considerar a los pacientes como adherentes o no se valoraron de acuerdo a los criterios de GESIDA [14].

La variable principal fue la diferencia en el número de dimensiones afectadas negativamente en cada rama a las 24 semanas de seguimiento según el cuestionario MOS-HIV [15]. Adicionalmente se comparó en cada grupo la evolución de las respuestas para cada rama al finalizar el seguimiento.

El cuestionario MOS-HIV consta de 35 ítems agrupados en 11 dimensiones: salud general, dolor, función física, función de rol, función social, salud mental, energía, problemas de salud,

función cognitiva, calidad de vida y salud transitoria. El cuestionario incluye respuestas en escalas ordinales, de dos, tres, cinco o seis posibilidades. Las puntuaciones obtenidas para cada dimensión se estandarizan para hacer posible la comparación entre escalas con diferentes formatos de respuesta y oscilan entre 0 y 100, donde mayores puntuaciones representan mejor calidad de vida. En nuestro estudio, por consenso del equipo investigador, se consideró "afectación negativa" de una dimensión si la puntuación de ésta resultaba inferior a 50.

El cuestionario es autorreportado siendo el tiempo de cumplimentación de aproximadamente 15 min y la versión española ha demostrado una adecuada fiabilidad y validez para ser usada en investigación clínica. Por tanto, se eligió esta escala por presentar las mejores propiedades psicométricas de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la bibliografía actual [16,17].

Las variables se obtuvieron durante las respectivas entrevistas de los pacientes en las consultas de AF de los SFH, los programas de dispensación y las Historia de Salud Electrónica de los centros participantes.

Análisis estadístico. Respecto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles P25 y P75 en caso de distribuciones asimétricas y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

No se disponía de un valor de referencia previo para el cálculo del tamaño de la muestra en la literatura publicada. Adicionalmente, la calidad de vida no fue la variable principal de análisis en este proyecto (sino que fue la experiencia del paciente). Por ello, los autores consideraron que para asegurar la representatividad de la muestra en todos los centros, equilibrar el esfuerzo en la participación, intervenciones y seguimiento se fijara, al menos, incluir el 1% de los pacientes que recibían seguimiento en cada centro, lo que se tradujo en un mínimo de siete pacientes por centro, para un total de 98 pacientes en total (49 mínimo por cada rama de estudio). Para la CVRS de los pacientes, la distribución y las puntuaciones del cuestionario MOS-HIV se analizaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba U de Mann Whitney, respectivamente. Se realizó un análisis exploratorio adicional y sensible utilizando varios modelos de regresión lineal. Se tomó la puntuación total del cuestionario como variable dependiente, y se seleccionaron la edad, el nivel de estudios, el recuento de células CD4 y la carga viral basal como variables independientes que podrían ser factores de confusión. Los datos se recogieron y se registraron en la plataforma REDCap de la SEFH.

El análisis estadístico para los parámetros basales y la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con su modelo de AF se realizó con el programa R Studio v. 1.1.456; para el análisis estadístico de las intervenciones farmacéuticas en los pacientes con los diferentes modelos de AF se utilizó el programa R v.4.1.1 y jamovi v.2.2.2.

Aspectos éticos. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el Consejo Internacional para la Armonización de los Requi-

sitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano y la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo y cualquier otra información que requiriera aprobación previa fueron revisados y aprobados por el comité de ética del centro de investigación Comité de Ética de Investigación Sevilla Sur (0159-N-19).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 158 pacientes. Las características basales de la población se describen en la tabla 1. Siete cambiaron de centro durante el estudio y, por tanto, fueron excluidos. Por ello, finalmente participaron un total de 151 pacientes (117 hombres y 34 mujeres). La mediana de edad fue de 51,3 años (IQR = 14,2). Un total de 87 pacientes se incorporaron en la rama CMO y 64 en la rama tradicional. En el grupo de hospitales que siguieron la metodología CMO esta se llevó a cabo siguiendo el esquema de la metodología ya publicada (Material suplementario). Respecto a las características basales, se observaron diferencias significativas en algunas de las variables recogidas entre los grupos de análisis, aspecto que posteriormente se tuvo en cuenta en el análisis estadístico de estos resultados (Tabla 1). En este sentido se identificaron más pacientes con carga viral indetectable y un recuento de células CD4 > 200 células/ μ l en el grupo CMO ($p < 0,001$) (Tabla 1). Al inicio del estudio, el grupo CMO tenía más pacientes con niveles de presión arterial por encima del rango normal ($p = 0,001$) y un VACS index de mayor puntuación y peor riesgo ($p < 0,002$). No se observaron diferencias significativas en términos terapéuticos, pero el número de medicamentos concomitantes fue significativamente mayor en el grupo CMO ($p = 0,023$), en consonancia con su mayor número de comorbilidades. Según la clasificación de pacientes realizada en base a los tres pilares del modelo, el perfil de paciente más común fue el C3MAOA (45,7%), seguido del C3MBOB (34,4%) y C3MAOB (18,6%) (Tabla 2). De otra manera especificado, pacientes de nivel de prioridad más bajo (C3), combinándose tanto con niveles de activación baja y alta con niveles de competencias digitales baja. A nivel de CVRS se identificaron diferencias significativas a favor del grupo CMO en las dimensiones cognitivas y de salud mental (Material suplementario). Se observó menor adherencia basal en el grupo CMO ($p < 0,001$).

Se encontró una mejora significativa en la evolución desde el momento basal al final en el número de pacientes con dimensiones afectadas negativamente en el brazo CMO. Comparativamente con el grupo de intervención a la finalización del seguimiento también fue significativo ($p < 0,05$).

En este sentido, a las 24 semanas, se encontraron diferencias significativas a favor del grupo CMO en las dimensiones de percepción general de salud, función física, social, cognitiva, salud mental, angustia, calidad de vida y transición de salud (Tabla 3).

Las intervenciones más frecuentes llevadas a cabo en el

grupo CMO, según la taxonomía, fueron: Motivación (51,7%) de los pacientes, Adherencia (49,4%) Revisión y validación del TAR (49,4%) y Revisión y validación de la medicación concomitante (40,2%) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio ha puesto de manifiesto como la AF basada en la estratificación de pacientes, la entrevista motivacional y el uso de las nuevas tecnologías, podría conseguir mejorar la CVRS en PWIH en TAR activo frente al seguimiento tradicional.

La CVRS puede medirse a través de cuestionarios genéricos o específicos. Ambos tienen ventajas e inconvenientes. Por ello, en este estudio, se ha utilizado el que puede considerarse de referencia en PWIH, ya que con las 11 dimensiones que mide es posible identificar qué determinantes de la CVRS, están más afectadas o se ven más influenciadas por las intervenciones sanitarias realizadas, como se ha visto, con las mejoras obtenidas en todas las dimensiones salvo Dolor y Energía/Fatiga [22].

Dado el carácter cada vez más complejo y multidimensional de los PWIH, el presente estudio ha contrastado la necesidad de un abordaje diferente, no solo multidisciplinar, o utilizando un determinado elemento de soporte de mejora, como las nuevas tecnologías o la entrevista motivacional, sino que, sobre todo, se ha centrado en conocer las características individuales y diseñar intervenciones específicas y longitudinales de acuerdo con sus características propias. Ello, ha sido posible, tomando como base la estratificación realizada, que analiza y tiene en cuenta la influencia de las diferentes variables divididas en dimensiones de salud específicas para cada individuo. A partir de las mismas, se perfilaron y realizaron unas intervenciones ajustadas a una atención individualizada y modulada en intensidad a lo largo del tiempo. Esta metodología ha sido ya contrastada en estudios anteriores en los que se observa mejoría en resultados en salud, basados en la mejora de la adherencia secundaria a los tratamientos [7-9]. En esta ocasión, la incorporación de intervenciones específicas dependiendo del nivel en cuanto a las competencias digitales de los pacientes, tanto para aquellos con altas como con bajas y con material tanto escrito, como en formato visual, ha reforzado más si cabe el mensaje de una forma más dinámica y adaptada a cada tipología de paciente, aspecto que, hasta este proyecto, no se había realizado anteriormente. Ello ha potenciado el enfoque multidimensional y no tanto en los problemas relacionados con el medicamento, indicando como prioridad la consecución de los objetivos relacionados con la farmacoterapia a alcanzar de manera más próxima para cada tipología de paciente incluido. Muestra de ello son las intervenciones más realizadas tanto a nivel general, según la taxonomía utilizada (Motivación y Adherencia), como cuando se dividen a los pacientes por el nivel de competencias digitales.

Es conocido como los denominados PROs presentan barreras para su uso, tanto desde el punto de vista asistencial (tiempo para rellenar cuestionarios, del equipo para introducir datos,

Tabla 1 Características basales de la población de estudio.				
	Total (n = 151)	Grupo Tradicional (n = 64)	Grupo CMO (n = 87)	p- value*
CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS				
Edad (Mediana,IQR)	51,3 (14,2)	50,8 (12,3)	52,4 (15,3)	0,347
DATOS GENERALES				
Embarazo durante el estudio (n, %)	2 (1,3 %)	1 (1,6 %)	1 (1,1 %)	0,627
Nivel de estudios (n, %)				0,011
Sin estudios	16 (10,7 %)	2 (3,1 %)	14 (16,3 %)	-
Estudios Básicos	87 (58,0 %)	36 (56,2 %)	51 (59,3 %)	-
Estudios Universitarios	47 (31,3 %)	26 (40,6 %)	21 (24,4 %)	-
Laboralmente activos (n, %)	92 (61,7 %)	45 (71,4 %)	47 (54,7 %)	0,037
Viven solos	46 (30,7 %)	29 (45,3 %)	17 (19,8 %)	0,001
DATOS SOCIALES Y SOCIO SANITARIOS				
Características socioeconómicas (n, %)				0,776
Muy pobre	4 (2,7 %)	1 (1,6 %)	3 (3,5 %)	-
Pobre	13 (8,7 %)	4 (6,2 %)	9 (10,6 %)	-
Normal	35 (23,5 %)	17 (26,6 %)	18 (21,2 %)	-
Buena	78 (52,3 %)	34 (53,1 %)	44 (51,8 %)	-
Muy buena	19 (12,8 %)	8 (12,5 %)	11 (12,9 %)	-
Relación con profesionales sanitarios (n, %)				0,563
Muy mala	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Mala	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Normal	7 (4,8 %)	3 (4,7 %)	4 (4,8 %)	-
Buena	73 (49,7 %)	27 (42,2 %)	46 (55,4 %)	-
Muy buena	67 (45,6 %)	34 (53,1 %)	33 (39,8 %)	-
Conocimientos sobre su enfermedad y tratamientos (n, %)				< 0,001
Muy mala	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)	-
Mala	10 (6,9 %)	0 (0,0 %)	10 (12,0 %)	-
Normal	23 (15,9 %)	5 (8,1 %)	18 (21,7 %)	-
Bueno	61 (42,1 %)	22 (35,5 %)	39 (47,0 %)	-
Muy bueno	50 (34,5 %)	35 (56,5 %)	15 (18,1 %)	-
Hábitos tóxicos (n, %) [†]	71 (48,0 %)	34 (53,1 %)	37 (44,0 %)	0,116
DATOS INFECCIÓN POR VIH				
Coinfección con VHC/VHB (n, %)	21 (14,3 %)	7 (11,1 %)	14 (16,7 %)	0,025
Carga viral indetectable (n, %)	114 (75,5 %)	30 (46,9 %)	84 (96,6 %)	< 0,001
CD4 >200 cells/ μ L	132 (87,4 %)	46 (71,9 %)	86 (98,9 %)	< 0,001
CD4/CD8 ratio <1 (n, %)	102 (70,8 %)	43 (75,4 %)	59 (67,8 %)	0,326
VARIABLES CLINICAS				
Colesterol >250 mg/dL (n, %)	17 (11,3 %)	10 (15,9 %)	7 (8,0 %)	0,863
Triglicéridos >200 mg/dL (n, %)	23 (15,3 %)	12 (19,0 %)	11 (12,6 %)	0,246
HDL (>45 mg/dL en hombres y >55 mg/dL en mujeres) (n, %)	78 (53,1 %)	36 (59,0 %)	42 (48,8 %)	0,224
Hemoglobina glicada >7 % (n, %)	2 (3,7 %)	1 (12,5 %)	1 (2,2 %)	0,022
Presión arterial >160/100 mm Hg (n, %)	8 (6,0 %)	1 (1,8 %)	7 (9,1 %)	0,001
VACS index (mediana, IQR)	12 (21)	12 (17)	13 (28)	0,002
Riesgo Cardiovascular (mediana, IQR)	6,5 (8,7)	2 (1)	7 (8)	0,124
CARACTERÍSTICAS FARMACOTERAPEUTICAS				
ART (n, %)				0,486
2 NRTI + 1 INI	53 (35,1 %)	22 (34,4 %)	31 (35,6 %)	-
2 NRTI + 1 NNRTI	26 (17,2 %)	8 (12,5 %)	18 (20,7 %)	-
2 NRTI + 1 boosted PI	17 (11,3 %)	9 (14,1 %)	8 (9,2 %)	-
Otras combinaciones	55 (36,4 %)	25(39,1 %)	30 (34,5 %)	-
Polifarmacia (n, %)	36 (24,2 %)	11 (17,7 %)	25 (28,7 %)	0,177
Número de principios activos (mediana, IQR)	4 (4)	3 (3)	4,5 (3)	0,023
Adherencia al TAR (n, %)	126 (85,7 %)	56 (90,3 %)	70 (82,4 %)	0,173
Adherencia a medicación concomitante (n, %)	68 (66,7 %)	34 (87,2 %)	34 (54,0 %)	0,001
Adherencia primaria (n, %)	81 (77,9 %)	38 (97,4 %)	43 (66,2 %)	<0,001
Adherencia secundaria (n, %)	73 (68,2 %)	35 (83,3 %)	38 (58,5 %)	0,007

[†]Alcohol, tabaco o sustancias de abuso; TAR: tratamiento antiretroviral; CMO: Capacidad- Motivación-Oportunidad ; HDL: high-density lipoproteins; INI: Inhibidor de la integrasa; IQR: Rango intercuartil; NNRTI: inhibidor no-nucleosido transcriptasa inversa NRTI: inhibidor nucleosido transcriptase inversa; PI: inhibidor de la proteasa; VACS: Veterans Aging Cohort Study.VHC: Hepatitis C, VHB=Hepatitis B.

Porcentajes basados en los casos validos (total de pacientes menos datos perdidos).

*X² o prueba exacta de Fisher.

Tabla 2 Clasificación de los pacientes en el brazo CMO e intervenciones desarrolladas a lo largo del estudio.	
Descripción de intervenciones	Seguimiento CMO N=87
Clasificación de pacientes*	
C1MAOA n (%)	1 (1,1%)
C1MAOB n (%)	0 (0,0%)
C1MBOA n (%)	0 (0,0%)
C1MBOB n (%)	0 (0,0%)
C2MAOA n (%)	3 (3,4%)
C2MAOB n (%)	2 (2,2%)
C2MBOA n (%)	1 (1,4%)
C2MBOB n (%)	3 (3,4%)
C3MAOA n (%)	32 (36,7%)
C3MAOB n (%)	13 (14,9%)
C3MBOA n (%)	2 (2,2%)
C3MBOB n (%)	30 (34,4%)
Descripción de las Intervenciones	
Revisión y validación n (%)	43 (49,4%)
Revisión y validación concomitante n (%)	35 (40,2%)
Revisión de objetivos n (%)	12 (13,8%)
Coordinación n (%)	10 (11,5%)
Derivación n (%)	2 (2,3%)
Planificación n (%)	7 (8,0%)
Conciliación n (%)	12 (13,8%)
Seguridad n (%)	5 (5,7%)
Seguimiento especial n (%)	7 (8,0%)
Adherencia n (%)	43 (49,4%)
Motivación n (%)	45 (51,7%)
Corresponsabilidad n (%)	7 (8,0%)
Compromiso n (%)	11 (12,6%)
Información n (%)	30 (34,5%)
Seguimiento Transversal n (%)	4 (4,6%)
Formación Transversal n (%)	10 (11,5%)
Coordinación social n (%)	2 (2,3%)
Coordinación activa n (%)	1 (1,1%)
Contacto con la enfermera de enlace/ trabajadora social n (%)	0 (0,0%)
Fomentar un entorno de confianza n (%)	21 (34,4%)
Intervenciones específicas para pacientes con Competencias digitales bajas	
Información oral y escrita n (%)	52 (91,2%)
Información visual y emocional n (%)	55 (96,5%)
Entrega de dípticos informativos n (%)	38 (67,9%)
Planning de toma de fármacos n (%)	15 (26,3%)
Informe detallado de medicación n (%)	13 (23,2%)
Intervenciones específicas para pacientes con Competencias digitales altas	
Uso de plataforma digital n (%)	19 (63,3%)
Recomendación de apps n (%)	27 (90,0%)

Nota aclaratoria: C1MAOA= Paciente estratificado como nivel de prioridad 1 (según modelo estratificación SEFH), con nivel de activación Alta (según cuestionario PAM) y nivel de competencias digitales Alta (según cuestionario eHLQ); C3MBOB= Paciente estratificado como nivel de prioridad 3 (según modelo estratificación SEFH), con nivel de activación Baja (según cuestionario PAM) y nivel de competencias digitales Baja (según cuestionario eHLQ).

Tabla 3 Calidad de vida a la semana 24 en las dos ramas de seguimiento			
	Grupo Tradicional Mediana [IQR] (n)	Grupo CMO Mediana [IQR] (n)	p
Percepción general de la salud	25 [7] (20)	45 [3] (10)	0,015
Función física	80 [6] (33)	99 [1] (9)	0,026
Función social	60 [8] (14)	80 [9] (4)	0,033
Función cognitiva	60 [10] (2)	90 [2] (2)	0,001
Función rol	23 [4] (16)	27 [3] (10)	0,647
Dolor	11 [3] (22)	22 [3] (33)	0,977
Salud Mental	40 [3] (8)	60 [3] (8)	0,038
Energía/Fatiga	40 [10] (15)	40 [7] (10)	0,233
Angustia	90 [3] (12)	99 [1] (5)	0,005
Calidad de vida	25 [9] (25)	50 [2] (25)	0,025
Transición de salud	25 [2] (25)	50 [2] (25)	0,006

procesamiento, entrenamiento para el uso y la interpretación de resultados, lugar de administración etc) como del paciente (dificultad de comprensión, limitaciones físicas o visuales) [23]. Por ello, en nuestro estudio, se utilizaron cuestionarios simples y que pudieran ser utilizadas en las consultas rutinarias gracias al poco tiempo de dedicación necesario para su aplicación. Pese a ello, existen numerosas evidencias de la factibilidad de uso en el entorno clínico, que podrán aumentar en el futuro gracias a los avances tecnológicos que facilitaran la recogida de datos (incluso de forma asincrónica), se limitaran los datos perdidos mejorando las tasas respuesta, se tendrá acceso inmediato a resultados y probablemente conlleven una modesta inversión económica [24,25].

Diferentes estudios a nivel mundial han planteado la mejora de la CVRS en pacientes VIH. Así Jackson L et al, en un estudio abierto, paralelo, encontró mejoras significativas en este aspecto en un análisis realizado sobre pacientes con hipertensión arterial. Nuestro estudio no evaluó específicamente este aspecto, pero sí que en el grupo CMO había un porcentaje de pacientes tratados con antihipertensivos mayor que en el grupo control y aun así los resultados en salud fueron mejores [26], aunque el seguimiento no duró hasta las 48 semanas como en el estudio americano. Este aspecto también será una hipótesis a contrastar en análisis posteriores de nuestra cohorte. En España, el estudio ARPAS llevó a cabo una valoración de la CVRS utilizando la misma herramienta que en nuestro estudio (MOS-HIV) [27]. Aunque, en términos generales, la CVRS de los pacientes ha mejorado respecto a la del momento del estudio transversal ARPAS, quedaría pendiente aclarar la relación entre ese aspecto y la complejidad farmacoterapéutica de la población. Esta valoración no se ha llevado a cabo en este proyecto, sin embargo, sí que se ha visto determinante en otras publicaciones, como la realizada por Contreras et al en el que se ha identificado como la mayor complejidad farmacoterapéuti-

ca, valorando conjuntamente TAR y medicación concomitante, afecta a la CVRS de los pacientes [28], particularmente en los apartados anímicos y cognitivos.

Por otra parte, sería interesante poder disponer de herramientas rápidas que identifiquen alteraciones en la CVRS de forma dinámica en consultas de AF. La aproximación realizada por Ibarra O et al. puede ser interesante, sin embargo, el perfil de pacientes y los tratamientos utilizados en la época de desarrollo del "HIV Symptoms Index" era muy diferente al actual y necesaria, por tanto, actualizarse [29]. Una de las intervenciones que se llevó a cabo para paliar las posibles limitaciones fue disminuir el propio sesgo de participación en el mismo por parte de los coinvestigadores y sujetos participantes. Dada la creciente expansión, formación y conocimiento del modelo por parte de los farmacéuticos de hospital y los resultados obtenidos en estudios anteriores en los últimos años, se consideró que podría existir un sesgo al asemejar intervenciones ante la existencia de un grupo control. Por ello, se consideró que la mejor forma de considerar las diferencias e influencia de la intervención farmacéutica fuera un diseño aleatorizado por centros, no por pacientes y que, de esta manera, todos los centros, salvo uno, partieran de la misma base, es decir, de un seguimiento tradicional. Adicionalmente, el periodo de seguimiento considerado en el estudio (seis meses) es considerado relativamente corto dentro de la vida de los PWVIH con tratamiento crónico. Sin embargo, metodológicamente, es lo suficientemente robusto como para determinar el impacto de una intervención sanitaria estructurada, así como la planificación y alcance de los objetivos establecidos en un periodo concreto de la vida de estos pacientes, ya que estos son dinámicos y están condicionados por las diferentes dimensiones de salud que manifiestan. Igualmente, el hecho de que algunas variables fueran autoreportadas por los pacientes durante la entrevista, puede también considerarse una limitación, aunque se equilibró la misma en ambos grupos.

Por último, el periodo de estudio coincidió con la llegada de la pandemia por COVID-19. Sin embargo, la propia dinámica y estructura de seguimiento establecida en el proyecto y la adaptación conjunta y homogénea a esta situación, con las directrices establecidas por la SEFH en el marco estratégico de telefarmacia consiguió minimizar el impacto de esta situación en el seguimiento y su posible influencia en los resultados.

En cuanto a futuras líneas de investigación queda por determinar cómo incorporar de una forma dinámica las respuestas a los PROs emitidas por los pacientes al propio modelo y así establecer intervenciones más ajustadas, si cabe, a las necesidades individuales de los pacientes en el tiempo, dentro de la metodología propuesta y conjuntamente con las herramientas tecnológicas en los sistemas de información sanitaria. Por otra parte, futuras investigaciones con una secuencia temporal más larga nos permitirán identificar los resultados en salud y los beneficios asistenciales (ahorro en visitas a consultas extraordinarias, ingresos hospitalarios etc) que supone una estrategia basada en la referida metodología, permitiendo así centrar las interacciones profesionales con los pacientes en sus preocupaciones, priorizando necesidades o monitorizando sus objetivos en salud.

En conclusión, la intervención farmacéutica diseñada en base al modelo de AF CMO que utiliza modelos de estratificación de pacientes, el establecimiento de objetivos con relación a la farmacoterapia, el uso de la entrevista motivacional, así como el seguimiento longitudinal que permiten las nuevas tecnologías, podría ayudar mejorar la CVRS en las PVIH con TAR activo y podría convertirse, por tanto, en el estándar de seguimiento a este tipo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por su apoyo a la creación, desarrollo y difusión del proyecto

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido apoyado por Merck Sharp & Dohme a través del Programa de Estudios de Investigadores de MSD (IIS# 56071).

CONFLICTO DE INTERESES





R.M.V. ha recibido pagos por ponencias para Gilead, Janssen, MSD, and Viiv Healthcare; A.L.L. ha recibido pagos por ponencias para Gilead, Janssen, MSD, Viiv Healthcare y Abbvie; E.A.G. declara no tener conflicto de interés; M.M.C. ha recibido pagos por ponencias para Gilead, Janssen, MSD and Viiv Healthcare; P.D.R. declara no tener conflicto de interés; E.M.C. ha recibido pagos por ponencias para Abbvie, AstraZeneca, Merck, Amgen, Celgene, CSL Behring, and Galapagos; M.J.H. declara no tener conflicto de interés; H.N.A. declara no tener conflicto de interés; V.A.A. declara no tener conflicto de interés;

M.G.G. ha recibido pagos por ponencias para Gilead, Janssen, MSD and Viiv Healthcare; L.M.F. declara no tener conflicto de interés; J.M.M.S. ha recibido honorarios por consultorias para MSD, Viiv Healthcare, Gilead y Janssen.

BIBLIOGRAFIA

- 90-90-90: Tratamiento para todos | ONUSIDA [Internet]. [consultado 23/04/2022]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>
- Engler K, Lessard D, Lebouché B. A Review of HIV-Specific Patient-Reported Outcome Measures. *Patient*. 2017;10(2):187–202. DOI: 10.1007/s40271-016-0195-7
- Kall M, Marcellin F, Harding R, Lazarus J V., Carrieri P. Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e59–68. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30345-5
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, de las Aguas Robustillo-Cortés M. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm*. 2019;54(6):348–50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria [Internet]. [consultado 30/10/22]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés M de las A, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp*. 2020;44(4):158–62. DOI: 10.7399/fh.11389
- Guzmán Ramos MI, Manzano García M, Robustillo-Cortés MA, Gutiérrez Pizarra A, Morillo-Verdugo R. Influence of CMO pharmaceutical care model-based intervention on readmission rate in high risk HIV patients: the INFARDAR study. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Oct;34(5):459–467. doi: 10.37201/req/025.2021.
- Cantillana-Suárez MG, Robustillo-Cortés M de LA, Gutiérrez-Pizarra A, Morillo-Verdugo R. Impact and acceptance of pharmacist-led interventions during HIV care in a third-level hospital in Spain using the Capacity-Motivation-Opportunity pharmaceutical care model: the IRAFE study. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2021;28(Suppl 2):e157–63. DOI: 10.1136/ejhp-2020-002330
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés M de las A, Navarro-Ruiz A, Ferrandez JSR, Espinola SF, García-Valdecasas MFP, et al. Clinical Impact of the Capacity-Motivation-Opportunity Pharmacist-Led Intervention in People Living with HIV in Spain, 2019–2020. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1203–11. DOI: 10.2147/JMDH.S361305
- Morillo Verdugo R, Villarreal Arevalo AL, Alvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortes ML. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp*. 2016;40(n06):544–568. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567.
- Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;30:254–66. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021
- Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after

- one year of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(4):563–72. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835b8c7f
13. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One*. 2013;8(12):e84967. DOI: 10.1371/journal.pone.0084967
 14. Polo R, Knobel H, Morillo R, Arazo P, Blanch J. Plan Nacional sobre el SIDA Tragsatec Rosa Badía Marta Cobos T. Documento de consenso PNS-GESIDA-SEFH para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero-2020) [Internet]. [consultado 02/10/22]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA_GESIDA_febrero_2020_Adherencia.pdf
 15. Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J, Brown A, Leon A, et al. Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1). DOI: 10.1186/s12955-017-0778-6
 16. Badía X, Guerra L, García M, Podzamczar D. [Evaluation of the quality of life in patients with HIV and AIDS infection]. *Med Clin (Barc)*. 1999 May 29;112(19):739–44.
 17. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lézaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, De Miguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346–56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
 18. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and Measuring Activation in Patients and Consumers. *Health Serv Res*. 2004;39(4p1):1005–26. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2004.00269.x
 19. Kayser L, Karnoe A, Furstrand D, Batterham R, Christensen KB, Elsworth G, et al. A Multidimensional Tool Based on the eHealth Literacy Framework: Development and Initial Validity Testing of the eHealth Literacy Questionnaire (eHLQ). *J Med Internet Res*. 2018;20(2). DOI: 10.2196/jmir.8371
 20. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2004;24(11):1491–8. DOI: 10.1592/phco.24.16.1491.50950
 21. Schafer JJ, Gill TK, Sherman EM, McNicholl IR, Hawkins B. ASHP Guidelines on Pharmacist Involvement in HIV Care. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2016;73(7):468–94. DOI: 10.2146/ajhp150623
 22. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Arch Public Health*. 2014;72(1). DOI: 10.1186/2049-3258-72-40
 23. Crane H, Lober W, Webster E, Harrington R, Crane P, Davis T, et al. Routine collection of patient-reported outcomes in an HIV clinic setting: the first 100 patients. *Curr HIV Res*. 2007;5(1):109–18. DOI: 10.2174/157016207779316369
 24. Edwards TC, Fredericksen RJ, Crane HM, Crane PK, Kitahata MM, Mathews WC, et al. Content validity of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) items in the context of HIV clinical care. *Qual Life Res*. 2016;25(2):293–302. DOI: 10.1007/s11136-015-1096-2
 25. Fredericksen RJ, Tufano J, Ralston J, McReynolds J, Stewart M, Lober WB, et al. Provider perceptions of the value of same-day, electronic patient-reported measures for use in clinical HIV care. *AIDS Care*. 2016;28(11):1428–33. DOI: 10.1080/09540121.2016.1189501
 26. Jackson IL, Ukwé CV. Effects of pharmaceutical care interventions on humanistic outcomes in hypertensive people living with HIV: results of a randomized controlled trial. *Int J Pharm Pract*. 2022;30(3):261–267. DOI: 10.1093/ijpp/riac017. PMID: 35358319.
 27. Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Tébenes Cortés M, Casado Gómez MA. Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study. *Farm Hosp*. 2014;38(4):291–9. DOI: 10.7399/fh.2014.38.4.7404.
 28. Contreras-Macias E, Gutiérrez-Pizarra A, RobustilloCortés MA, Morillo-Verdugo R. High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(2):93–99. DOI: 10.37201/req/097.2020.
 29. Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Legarreta MJ, Illaro-Uranga A, Morillo-Verdugo R. Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. *Farm Hosp*. 2019;43(3):87–93. DOI: 10.7399/fh.11127.

Esther Ríos^{1,2} 
Marta Pérez³
Juan Carlos Sanz³ 
Alberto Delgado-Iribarren^{1,2} 
Iciar Rodríguez-Avial^{1,2} 

Efficacy of delafloxacin alone and in combination with cefotaxime against cefotaxime non-susceptible invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae*

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

²IdISSC, España; Servicio Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

³Laboratorio Regional de Salud Pública (Madrid). Edificio Usos Múltiples Hospital Enfermera Isabel Zendal.

Article history

Received: 5 September 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 20 November 2023; Accepted: 19 December 2023; Published: 16 January 2024

ABSTRACT

Objectives. We assessed the *in vitro* activity of delafloxacin and the synergy between cefotaxime and delafloxacin among cefotaxime non-susceptible invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* (CNSSP).

Material and methods. A total of 30 CNSSP (cefotaxime MIC > 0.5 mg/L) were studied. Serotyping was performed by the Pneumotest-Latex and Quellung reaction. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of delafloxacin, levofloxacin, penicillin, cefotaxime, erythromycin and vancomycin were determined by gradient diffusion strips (GDS). Synergistic activity of delafloxacin plus cefotaxime against clinical *S. pneumoniae* isolates was evaluated by the GDS cross method.

Results. Delafloxacin showed a higher pneumococcal activity than its comparator levofloxacin (MIC₅₀, 0.004 versus 0.75 mg/L and MIC₉₀, 0.047 versus >32 mg/L). Resistance to delafloxacin was identified in 7/30 (23.3%) isolates, belonging to serotypes 14 and 9V. Synergy between delafloxacin and cefotaxime was detected in 2 strains (serotypes 19A and 9V). Antagonism was not observed. Addition of delafloxacin increased the activity of cefotaxime in all isolates. Delafloxacin susceptibility was restored in 5/7 (71.4%) strains.

Conclusions. CNSSP showed a susceptibility to delafloxacin of 76.7%. Synergistic interactions between delafloxacin and cefotaxime were observed *in vitro* among CNSSP by GDS cross method.

Keywords: Delafloxacin, *Streptococcus pneumoniae*, Synergy, Cefotaxime.

Eficacia de delafloxacino solo y en combinación con cefotaxima frente a aislados invasivos de *Streptococcus pneumoniae* no sensible a cefotaxima

RESUMEN

Objetivos. Evaluamos la actividad *in vitro* de delafloxacino y la sinergia entre cefotaxima y delafloxacino entre aislados invasivos de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a cefotaxima (SPNSC).

Material y métodos. Se estudiaron un total de 30 SPNSC (CIM de cefotaxima > 0,5 mg/L). El serotipado se realizó mediante la reacción Pneumotest-Latex y Quellung. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de delafloxacino, levofloxacino, penicilina, cefotaxima, eritromicina y vancomicina se determinaron mediante tiras de difusión en gradiente (GDS). La actividad sinérgica de delafloxacino y cefotaxima frente aislados clínicos de *S. pneumoniae* se evaluó mediante el método cruzado GDS.

Resultados. Delafloxacino mostró una mayor actividad neumocócica que su comparador levofloxacino (CIM₅₀, 0,004 versus 0,75 mg/L y MIC₉₀, 0,047 versus > 32 mg/L). Se identificó resistencia a delafloxacino en 7/30 (23,3%) aislados, pertenecientes a los serotipos 14 y 9V. Se detectó sinergia entre delafloxacino y cefotaxima en 2 cepas (serotipos 19A y 9V). No se observó antagonismo. La adición de delafloxacino aumentó la actividad de cefotaxima en todos los aislados. La sensibilidad a delafloxacino se restableció en 5/7 (71,4%) cepas.

Conclusiones. SPNSC mostraron una susceptibilidad a delafloxacino del 76,7%. Se observaron interacciones sinérgicas *in vitro* entre delafloxacino y cefotaxima entre SPNSC mediante el método cruzado GDS.

Palabras clave: Delafloxacino, *Streptococcus pneumoniae*, Sinergia, Cefotaxima.

Correspondence:
Esther Ríos Dueñas
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
Plaza Ramón y Cajal, s/n 28040 Madrid
Email: erios02@ucm.es

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae, a microorganism causing invasive diseases such as meningitis, sepsis, and pneumonia [1], is worldwide the fourth leading pathogen in terms of deaths associated with or attributable to antimicrobial resistance. *S. pneumoniae* along with five other pathogens were responsible for 929 000 of 1·27 million deaths attributable to antimicrobial resistance and 3·57 million of 4·95 million deaths associated with antimicrobial resistance globally [2].

Over the years, *S. pneumoniae* has developed different mechanisms of resistance to the main drugs such as beta-lactams, macrolides and fluoroquinolones, being a major problem in treating pneumococcal infections. New therapeutic modalities are necessary.

Delafloxacin (BAXDELA® in the USA; Quofenix® in the EU) is an anionic fluoroquinolone antibacterial that is approved for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) and acute bacterial skin and skin structure infections in adults. Delafloxacin has demonstrated *in vitro* activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including drug-resistant isolates [3]. Unlike other quinolones, which usually have a binding affinity for either DNA gyrase or topoisomerase IV, delafloxacin is equally potent against both enzymes [4]. Moreover, fluoroquinolones plus beta-lactams are now recommended as an alternative option in the treatment of severe pneumonia by the latest international guidelines [5]. Thus, it would be interesting to evaluate the antipneumococcal activity of delafloxacin in combination with beta-lactams.

The present study aims to assess the *in vitro* activity of delafloxacin and the synergy between cefotaxime and delafloxacin among cefotaxime non-susceptible invasive isolates of *S. pneumoniae* (CNSSP).

MATERIAL AND METHODS

Bacterial isolates. A total of 30 cefotaxime non-susceptible (MIC > 0.5 mg/L) invasive isolates of *S. pneumoniae* (CNS-SP) from clinical samples were collected between 2012 and 2018 at the Madrid Regional Public Health Laboratory (Spain). These strains were identified by standard procedures, including Gram staining, catalase test, optochin susceptibility, and bile solubility tests. Capsular serotypes were determined by Pneumotest-Latex (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) and by Quellung reaction using commercial factor antisera (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark).

Antibiotic susceptibility testing. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of delafloxacin [DX], levofloxacin [LX], penicillin [PG], cefotaxime [CTX], erythromycin [EM] and vancomycin [VAN] were determined by gradient diffusion strips (GDS) (Liofilchem, Italy [DX]); Etest® bioMerieux, France [others]) on 5% horse blood-enriched Mueller-Hinton agar. *S. pneumoniae* ATCC49619 was used as internal quality control strains. Interpretation of MIC results was performed following the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines and breakpoints [6]. Strains showing a MIC to penicillin >0.06 mg/L were categorized as non-susceptible *S. pneumoniae* isolates.

Evaluation of synergy. Synergistic activity of CTX plus DX was assessed against the 30 clinical *S. pneumoniae* isolates by the GDS cross method in the Laboratory of Microbiology, Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Bacterial suspension prepared to a concentration of 1 to 5×10⁸ (CFU)/ml was inoculated on 5% horse blood-enriched Mueller-Hinton agar and GDS were placed at 90° angles at the intersection of the MIC of each drug. Combination MIC's were then compared with MICs for each of the antibiotics when used alone. Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index values were determined to

Table 1 The *in vitro* activity of delafloxacin and comparators against the 30 CNSSP.

Antimicrobial agent	MIC (mg/L)			Susceptible	Non-susceptible
	Range	MIC50	MIC90	No. (%)	No. (%)
CTX	1 - 8	2	3	0	30 (100%)
PG	1 - 8	3	6	0	30 (100%)
EM	0.094 - >256	0.38	>256	15 (50%)	-
LX	0.38- >32	0.75	>32	23 (76.7%)	-
DX	0.002 - 0.38	0.004	0.047	23 (76.7%)	-
VAN	0.5 - 1	0.75	1	30 (100%)	-

CNSSP: cefotaxime non-susceptible invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae*, CTX: cefotaxime, PG: penicillin, EM: erythromycin, LX: levofloxacin, DX: delafloxacin, VAN: vancomycin.
CTX ≤ 0.5 mg/L susceptible, and >0.5 mg/L non-susceptible; PG ≤ 0.06 mg/L susceptible, and >0.06 mg/L non-susceptible; EM ≤ 0.25 mg/L susceptible, and >0.5 mg/L resistant; LX ≤ 0.001 mg/L susceptible, and >2 mg/L resistant; DX ≤ 0.03 mg/L susceptible and >0.03 mg/L resistant; VAN ≤ 2 mg/L susceptible, and >2 mg/L resistant.

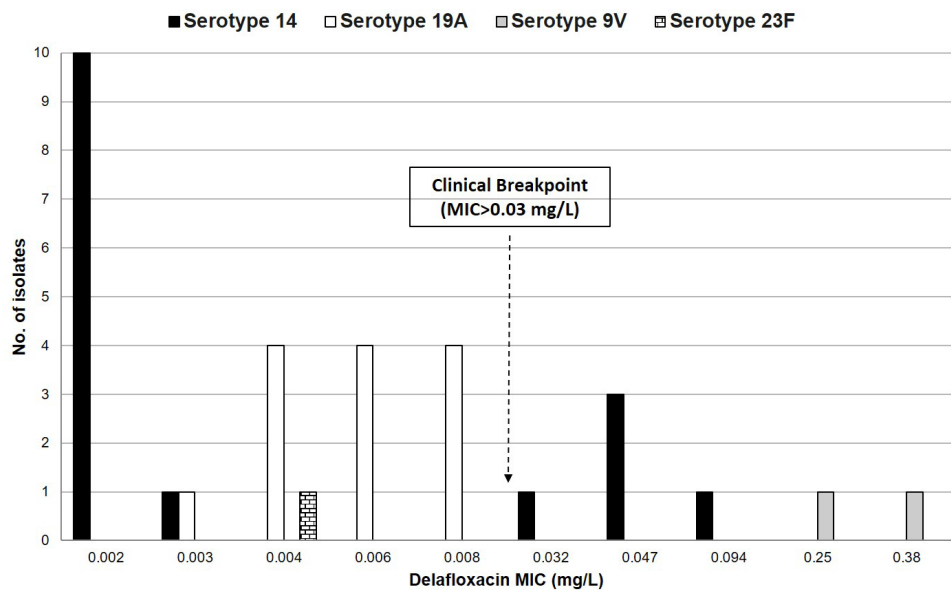


Figure 1 Distribution of delafloxacin MIC according to pneumococcal serotypes.

Table 2 Mean MIC's to antimicrobial agents alone and in combination according to Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index values.

FIC index ranges	No. of isolates (%)	Mean MIC (mg/L)				Interpretation
		CTX alone	CTX in combination	DX alone	DX in combination	
≤0.5	2 (6.7)	3	0.75	0.2	<0.03	Synergy
> 0.5 - ≤1	15 (50)	2	1	0.036	0.010	No interaction
>1- ≤4	13 (43.3)	2	1	0.004	0.003	No interaction
> 4	0	-	-	-	-	Antagonism

describe antibiotic interactions and results were interpreted as follows: ≤0.5 as synergy; >0.5 to ≤4 as no interaction; and >4 as antagonism [7].

RESULTS

Among the 30 CNSSP, the delafloxacin MIC₅₀/MIC₉₀ were 0.004 and 0.047 mg/L, respectively. The MIC ranges and MIC₅₀ and MIC₉₀ results for the remaining antimicrobial agents against the pneumococcal isolates are shown in Table 1. Delafloxacin was at least 128-fold (MIC₅₀) and 512-fold (MIC₉₀) more active than levofloxacin. For all strains, 100% were non-susceptible to penicillin (MIC > 0.06 mg/L) and cefotaxime (MIC > 0.5 mg/L). Fifteen (50%) isolates were erythromycin resistant (MIC > 0.5 mg/L) and 7 (23.3%) showed resistance to both delafloxacin and levofloxacin. All strains were vancomycin susceptible.

Against the levofloxacin-resistant *S. pneumoniae*, delafloxacin MICs were increased 16- to 8-fold (MIC₅₀ and MIC₉₀, 0.047 and 0.38 mg/L) relative to the general population. The highest MICs for delafloxacin (0.38 and 0.25 mg/L) were detected in two quinolones-resistant isolates belonging to serotype 9V.

Distribution of delafloxacin MICs among the different serotypes is shown in Figure 1. Among the 7 delafloxacin resistant isolates (MIC > 0.03 mg/L), 5 belonged to serotype 14 y 2 were identified as serotype 9V. Nevertheless, most of the serotype 14 isolates (62.5%, 10/16) had delafloxacin MIC value of 0.002 mg/L. Serotype 19A isolates showed delafloxacin MICs between 0.003 and 0.008 mg/L.

Out of 30 CNSSP, 2 isolates (serotypes 19A and 9V) demonstrated a synergistic effect when delafloxacin was combined with cefotaxime. One of these two strains was resistant

to delafloxacin (serotype 9V). Antagonism was not detected. Restoration of susceptibility to the delafloxacin in the presence of cefotaxime was observed in 5 of the 7 delafloxacin-resistant isolates (71.4%).

The Mean MIC's to antimicrobial agents alone and in combination according to Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index values are presented in Table 2. In case of isolates displaying synergistic interaction, the mean MIC of each agent in the combination was reduced in the presence of the other (4-fold and 8-fold MIC reduction for cefotaxime and delafloxacin, respectively), even returning the susceptibility category to delafloxacin. Although the MIC-lowering effect was also observed in those isolates with categorization of 'no interaction', susceptibility to delafloxacin was only restored in those strains exhibiting a FIC index value $> 0.5 - \leq 1$ (Table 2).

DISCUSSION

Beta-lactam and macrolide antibiotics are frequently utilized to treat pneumococcal disease [5]. In our study, all *S. pneumoniae* isolates included in our study were cefotaxime non-susceptible, although non-susceptibility to penicillin and erythromycin were also observed (66.7% and 50%, respectively). Respiratory fluoroquinolones (i.e., levofloxacin) may be considered a treatment option as monotherapy for outpatients with Community-acquired Pneumonia [5]. Among the drugs tested, vancomycin exhibited complete activity (100% susceptibility) and fluoroquinolones (both levofloxacin and delafloxacin) were the second most active antimicrobial against all strains, both of them, with 23.3% resistance rate.

The MIC₅₀ and MIC₉₀ values for delafloxacin against the CNSSP were 0.004 and 0.047 mg/L, respectively. These values are similar to those obtained in previous studies carried out in the USA and Canada [8, 9]. Delafloxacin have demonstrated potent activity against *S. pneumoniae* and its activity extends to strains displaying penicillin-resistant or ceftriaxone non-susceptible phenotypes [8, 10].

In our collection, serotype 9V exhibited the highest delafloxacin MICs (0.38 and 0.25 mg/L) showing resistance to levofloxacin. Our findings are consistent with a previous survey that reported the serotype 9V with the highest MIC value among highly levofloxacin-resistant pneumococcal invasive isolates [11]. In a 2014 surveillance study, the *in vitro* activity of delafloxacin against *S. pneumoniae* strains collected from medical centers in Europe and the United States were tested. All levofloxacin-resistant isolates were inhibited by ≤ 0.25 mg/L of delafloxacin [10].

Against our CNSSP, delafloxacin demonstrated higher activity than its comparator (levofloxacin), being at least 128-fold (MIC₅₀) and 512-fold (MIC₉₀) more potent than levofloxacin. However, an increase in MIC values of delafloxacin was observed when it was tested against levofloxacin-resistant strains. These data have been previously described by other authors [10, 11, 12]. The high affinity of delafloxacin for the DNA gyrase could contribute to its lower MICs in comparison

to levofloxacin [12].

Combination therapy with a beta-lactam (cefotaxime, ceftriaxone or ampicillin/sulbactam) plus a fluoroquinolone is superior to monotherapy, particularly for patients with severe for community-acquired pneumonia or bacteremic pneumococcal [5]. One of the purposes of this study was to evaluate the combination of delafloxacin with cefotaxime. We performed synergy tests using antibiotic GDS on the 30 CNSSP. Even though time-kill curves and checkerboard methods are considered as the 'gold standard', both of them are not easily adaptable to the clinical laboratory for testing of multiple isolates. Nevertheless, frequent agreement among time-kill and GDS techniques has been described, thus, GDS method can be quick and useful for synergy assessments [13].

Two (6.7%) isolates belonging to serotype 19A and 9V, respectively, displayed synergistic interactions *in vitro* between delafloxacin and cefotaxime. The *in vitro* and *in vivo* synergism of third-generation cephalosporins and fluoroquinolones have already been described in pneumococci [14-17]. A high rate of synergy (54%) was found with the combination of levofloxacin with ceftriaxone in the experiments carried out by Drago *et al.* [15] using time-kill and checkerboard methods. The low level of synergy detected in our study could be due to the very low MIC of the first antibiotic, which could mask the detection of interaction between both agents. Moreover, it is well known that the E-Test technique detects a much lower percentage of synergisms compared to bacterial kill curves and even lower than checkerboard [13].

In order to evaluate the clinical use of the combination for invasive pneumococcal disease treatment, other factors should be taken into account. Even though the GDS synergy method is not able to detect all synergistic interactions by time-kill analyses, it could identify an MIC-lowering effect for one or both agents in combination [18]. These findings were observed in our study. All isolates displayed the cefotaxime MIC-lowering effect in combination (at least 2-fold MIC reduction), while for delafloxacin this reduction occurred in most strains. Moreover, it is also important to mention that the decreased in MIC of delafloxacin in combination produced the restoration of the susceptibility category not only in isolates showing synergism but also in those with FIC index $> 0.5 - \leq 1$. Therefore, the GDS cross method could be of interest for clinicians to identify these important MIC-lowering effects, especially if susceptibility reports indicate non-susceptibility or resistance by a small margin [18].

CONCLUSIONS

In summary, CNSSP showed a susceptibility to delafloxacin of 76.7%. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the synergistic activity of delafloxacin-based combinations in *S. pneumoniae*. The addition of delafloxacin improves the activity of cefotaxime against CNSSP. Synergistic interactions between delafloxacin and cefotaxime were observed *in vitro* among CNSSP by GDS cross method.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was presented in part in abstract form and poster at XXIV SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) Congress 2023.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol*. 2019; 21(11):e13077. doi: 10.1111/cmi.13077.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399:629–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- European Medicines Agency. Quofenix, *delafloxacin* [cited 26 May 2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quofenix>.
- Bassetti M, Melchio M, Giacobbe DR. Delafloxacin for the treatment of adult patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 May;20(5):649–656. doi: 10.1080/14787210.2021.2020098.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45–e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Versión 12.0, 2022. (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)
- Canut Blasco A, Collazos Blanco A, Díez Aguilar M, Rodríguez Gascón A, Seral García C. Métodos microbiológicos para la determinación *in vitro* de la actividad de combinaciones de antimicrobianos 70. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Morosini Reilly MI (Coordinadora). Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (Editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2000. <https://seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento70.pdf>
- Flamm RK, Rhomberg PR, Huband MD, Farrell DJ. In Vitro Activity of Delafloxacin Tested against Isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Sep 23;60(10):6381–5. doi: 10.1128/AAC.00941-16.
- Zhanell GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. 2003. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1867–1874. doi: 10.1128/AAC.47.6.1867-1874.2003.
- Pfaller MA, Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK. In vitro activity of delafloxacin against contemporary bacterial pathogens from the United States and Europe, 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4):e02609-16. doi: 10.1128/AAC.02609-16.
- Cercenado E, Loras C, Cobos A, Sanz JC. *In vitro* activity of delafloxacin against highly levofloxacin-resistant invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022 Mar;40(3):131–133. doi: 10.1016/j.iejmce.2020.09.009.
- Jorgensen SCJ, Mercurio NJ, Davis SL, Rybak MJ. Delafloxacin: place in therapy and review of microbiologic, clinical and pharmacologic properties. *Infect Dis Ther* 2018 Jun;7(2):197–217. doi: 10.1007/s40121-018-0198-x.
- White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Aug;40(8):1914–8. doi: 10.1128/AAC.40.8.1914.
- Flatz L, Cottagnoud M, Kühn F, Entenza J, Stucki A, Cottagnoud P. Ceftriaxone acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis and reduces levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 2004 Feb;53(2):305–10. doi: 10.1093/jac/dkh082.
- Drago L, Nicola L, Rodighiero V, Larosa M, Mattina R, De Vecchi E. Comparative evaluation of synergy of combinations of beta-lactams with fluoroquinolones or a macrolide in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66(4):845–9. doi: 10.1093/jac/dkr016.
- Tsai HY, Liao CH, Liu CY, Huang YT, Hsueh PR. In vitro synergy of penicillin, ceftriaxone and levofloxacin against serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Dec;46(6):722–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.018.
- Cottagnoud P, Cottagnoud M, Acosta F, Flatz L, Kühn F, Stucki A et al. Meropenem prevents levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci and acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):656–62. doi: 10.1007/s10096-003-1016-1.
- Avery LM, Nicolau DP. Feasibility of routine synergy testing using antibiotic gradient diffusion strips in the clinical laboratory. *J Antimicrob Chemother* 2018 Aug 1;73(8):2264–2265. doi: 10.1093/jac/dky165.

Jesús Ruiz Ramos¹ 
Ana Suárez-Lledó Grande²
María Rosario Santolaya Perrin³ 
Carmen Caballero Requejo⁴
Mariam Hijazi Vega⁵ 
Laia López Vinardell⁶ 
Ángeles García Martín⁷ 
Ylenia Campos Baeta⁸
Ana Josefa Marcos González⁹
Montserrat Alonso Díez¹⁰
Silvia Conde Giner¹¹
Saúl Herrera Carranza¹² 
Ana Such Díaz¹³ 
Margarita Prats Riera¹⁴
Lara Menendez Liendo¹⁵
Cristina Toro Blanch¹⁶
Ana Revuelta Amallo¹⁷
Cristina Calzón Blanco¹⁸
En representación del
grupo PROA-Urgencias

Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los servicios de urgencias españoles: Estudio PROA-URG

¹Hospital Santa Creu y San Pau. Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona

²Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

³Servicio de Farmacia. Hospital Príncipe de Asturias.

⁴Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

⁵Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid

⁶Hospital de Mataró, Barcelona

⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁸Fundació Sant Joan de Déu, Martorell

⁹Centro Médico Teknon, Barcelona.

¹⁰Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

¹¹Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

¹²Hospital Univ. Fundación Alcorcón

¹³Hospital Infanta Leonor, Madrid.

¹⁴Hospital Can Misses, Ibiza.

¹⁵Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao.

¹⁶Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

¹⁷Hospital San Eloy, Baracaldo.

¹⁸Hospital Central de Asturias, Oviedo

Article history

Received: 25 November 2023; Revision Requested: 2 January 2024; Revision Received: 7 January 2024;
Accepted: 6 February 2024; Published: 19 February 2024

RESUMEN

Introducción. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) son herramientas clave en la adecuación de estos fármacos. La información disponible sobre la aplicación e indicadores para monitorizar estos programas en urgencias es limitada. El objetivo del estudio es conocer el grado de implantación de programas PROA en los servicios de urgencias, así como el uso de antimicrobianos en estas unidades.

Material y métodos. Estudio multicéntrico retrospectivo. Se envió una invitación a todos los participantes del grupo de trabajo de farmacéuticos de urgencias REDFASTER-SEFH. Se utilizó un cuestionario de 21 ítems, contestado por un equipo formado por especialistas en los servicios de farmacia hospitalaria, urgencias, enfermedades infecciosas y microbiología.

Resultados. 18 hospitales completaron la encuesta. Catorce (77,8%) disponían de un responsable PROA en la unidad. El valor de DDD por 1000 ingresos osciló entre 36,5 y 400,5 (mediana 100,4 [RIQ:57,2-157,3]). El grupo de carbapenémicos y macrólidos presentó una amplia variabilidad. Únicamente seis (33,3%) hospitales disponían de informe anual de resistencias específico para urocultivos y hemocultivos en urgencias. El porcentaje de multirresistentes en urocultivos fue del 12,5%

y en hemocultivos del 12,2%. El porcentaje de adecuación en bacteremia de acuerdo con el resultado del hemocultivo fue del 81,0% (RIQ:74,6-85,0%), y en infección urinaria del 78,0% (RIQ:71,5-88,0%).

Conclusiones. Pese a la existencia de responsables PROA, actividades formativas y guías de tratamiento en urgencias, la información sobre el uso de antimicrobianos y el perfil de resistencias en estas unidades es limitado. Futuras actividades han de ir encaminadas a mejorar la información sobre los resultados PROA propios para estas unidades.

Palabras Clave: Antimicrobianos, Urgencias, Programas de optimización de antimicrobianos, resistencia bacteriana.

Antibiotic stewardship programs in the Spanish emergency services: PROA-URG Study

ABSTRACT

Introduction. Antimicrobial stewardship programs (ASP) have become a key tool in the adaptation of these drugs to the health system. The information available on the application and indicators used in these programs in emergency departments is scarce. The objective of this study is to know the extent of ASP implementation in the emergency departments, as well as the use of antimicrobials in these units.

Material and methods. Multicenter retrospective study. An invitation was sent to all participants of the REDFASTER-SEFH

Correspondencia:
Jesús Ruiz Ramos
Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu y San Pau, Barcelona.
C/San Quintín 89, 08025 Barcelona
E-mail: jrjrms@gmail.com

emergency pharmacist working group. A questionnaire was used consisting of 21 items, answered by a team made up of a pharmacist, emergency room specialist, infectious disease specialist and microbiologist.

Results. Eighteen hospitals completed the survey. Fourteen (77.8%) had an ASP manager. The DDD value per 1000 admissions ranged between 36.5 and 400.5 (median: 100.4 [IQR:57.2-157.3]). Both carbapenem and macrolide group presented wide variability in use. Six (33.3%) hospitals had an annual report on the specific resistance profile for urine and blood cultures. The percentage of multi-drug resistant strains in urine cultures was 12.5% and in blood cultures 12.2%. The percentage of adequacy in the bacteremia treatment was 81.0% (IQR:74.6-85.0%), while in urinary tract infections was 78.0% (IQR:71.5-88.0).

Conclusions: Despite the existence of ASP members in emergency services, as well as the training activity and local guidelines is common. knowledge of the use of antimicrobials and resistances is limited. Future activities must be aimed at improving information about the ASP results in these units.

Keywords: Anti-Infective Agents, Emergency care, Antimicrobial stewardship, Antibiotic resistance

INTRODUCCIÓN

La expansión de cepas multirresistentes se ha convertido durante las últimas décadas en una de las mayores amenazas para la salud pública mundial [1]. Es conocido que las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes están asociadas a una mayor mortalidad y duración de la hospitalización, así como a un incremento relevante de los costes sanitarios [2]. El exceso y/o el uso inadecuado de antimicrobianos ha contribuido a generar, acelerar y perpetuar estas cepas multirresistentes [3,4]. Por ello, durante las últimas décadas se ha promovido la implantación de los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) por todo el mundo, con el objetivo de adecuar su uso y reducir la expansión y el número de infecciones causadas por bacterias multirresistentes. La implantación de estos programas ha sido reconocida como prioritaria por las administraciones sanitarias y las sociedades científicas [5,6].

La mayor parte de las experiencias descritas de este tipo de programas hasta la fecha se han centrado en el paciente hospitalizado, particularmente en pacientes críticos, así como más recientemente en el ámbito extrahospitalario [7,8]. Los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) constituyen uno de los servicios más relevantes para la implantación de los PROA. Estas unidades son el lugar de prescripción de las primeras dosis de antibióticos en el hospital tanto de los pacientes que ingresarán como de los que retornan a la atención primaria, incluyendo aquellos que serán dados de alta a sus domicilios u otros centros asistenciales. Varios estudios han puesto de manifiesto un incremento significativo en el número de infecciones por bacterias multirresistentes en estas unidades [9,10]. A pesar de que las guías para la implantación de programas PROA reconocen que los SUH son lugares preferentes para su instauración, la participación de

equipos multidisciplinares en este tipo de unidades es aún reducida [11]. Por otro lado, existe una falta de uniformidad en el tipo de indicadores a utilizar para monitorizar el uso de antimicrobianos en este ámbito [12,13], lo que dificulta la puesta en marcha de estos programas.

El objetivo de este estudio fue analizar el grado implementación de programas PROA en diversos SUH y comparar indicadores de consumo de antimicrobianos, proceso y resultado de estos programas entre los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se diseñó una encuesta transversal para hospitales públicos o privados a nivel nacional para conocer el grado de implantación y la actividad de los programas PROA en los SUH correspondientes al año 2022. Los encuestados fueron referentes del uso de antimicrobianos dentro de cada centro, incluyendo farmacéuticos, médicos especialistas con experiencia en los servicios de urgencias y enfermedades infecciosas y microbiólogos. Un responsable por hospital fue el responsable de completar la encuesta.

Criterios de inclusión y exclusión. Todos los farmacéuticos incluidos en el grupo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) fueron invitados a participar en la encuesta, actuando como coordinadores del equipo de su hospital. Los datos solicitados correspondieron a SUH de pacientes adultos. Se excluyeron del estudio los datos relativos a urgencias pediátricas.

Diseño de la encuesta. El diseño de la encuesta se realizó por tres farmacéuticos clínicos con experiencia en programas PROA. Como base de la encuesta se utilizó el documento "Diseño de un panel de indicadores para programas de optimización del uso de antimicrobianos en los Servicios de Urgencias" [14], elaborado por miembros de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad de Urgencias y Emergencias (SEFH), con la colaboración de infectólogos y microbiólogos. De los 42 indicadores de alta prioridad considerados en el proyecto, el equipo coordinador seleccionó 21 en base a su relevancia y facilidad de obtención. La encuesta incluyó los siguientes apartados: la sección A, relativa a las características del hospital; la sección B, relativa al uso de antimicrobianos con 8 preguntas; la sección C relativa a indicadores microbiológicos, que incluyó 5 preguntas; La sección D relativa a la actividad PROA en urgencias con 6 preguntas y la sección E relativa a la monitorización de resultados con 2 preguntas. La encuesta resultante, así como la definición de los indicadores propuestos se muestra en la Tabla 1. Se utilizó la plataforma RedCap® para la recogida de datos.

Recolección de datos. Se obtuvo una lista de hospitales incluidos en el grupo REDFASTER de la SEFH [15], incluyendo 95 participantes de 71 hospitales tanto de ámbito público como privado. Los contactos con los responsables de cada centro se obtuvieron a través del contacto del hospital del citado listado. Se invitó a participar por email en la encuesta a todos los participantes. Un total de 18 hospitales (25,3%) se ofrecie-

Tabla 1 Información solicitada en la encuesta realizada a los hospitales participantes

Indicadores de consumo de antimicrobianos (Referidos al año 2022)	
Porcentaje de pacientes que reciben antibióticos en Urgencias	Definición: Número de pacientes que reciben antibióticos dentro del Servicio de Urgencias de adultos / Número de urgencias de adultos totales atendidos *100
DDD/1000 pacientes carbapenémicos	DDD: Dosis diarias definidas de acuerdo con la definición de la WHO [25], obtenidas a partir de los consumos del servicio de urgencias en el año
DDD/1000 pacientes fluoroquinolonas	
DDD/1000 pacientes macrólidos	
DDD/1000 pacientes cefalosporinas de 3ª generación	Cefalosporinas 3ª generación: Incluye ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefixima
DDD/1000 pacientes antibióticos anti-SARM	Antimicrobianos anti-SARM: Incluye el consumo de vancomicina, teicoplanina, linezolid, tedizolid, ceftarolina, daptomicina y dalvabancina
Indicadores Microbiológicos	
Informe anual perfil de resistencias en los urocultivos obtenidos en urgencias	Sí/No
Porcentaje de infecciones urinarias causadas por microorganismos multirresistentes	Definición: Nº de Cultivos de orina positivos para cepas multirresistentes (Incluyendo SARM, <i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i> multirresistente (resistencia a al menos un antibiótico de tres o más familias), <i>A. baumannii</i> multirresistente y Enterobacterales productoras de BLEE, betalactamasas AmpC y carbapenemasas) / Nº de Cultivos de orina positivos *100
Informe anual perfil de resistencias en hemocultivos obtenidos en urgencias	Sí/No
Porcentaje de bacteriemias causadas por microorganismos multirresistentes	Definición: Nº de Hemocultivos positivos para cepas multirresistentes (Incluyendo SARM, <i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i> multirresistente (resistencia a al menos un antibiótico de tres o más familias), <i>A. baumannii</i> multirresistente y Enterobacterales productoras de BLEE, betalactamasas AmpC y carbapenemasas) / Nº total de Hemocultivos positivos *100
Indicadores de proceso	
Actividad del PROA en el Servicio de urgencias	Sí/No
Responsable PROA en el Servicio de urgencias	Sí/No
Existencia de guías de tratamiento empírico	Sí/No
Programa de seguimiento de bacteriemias	Sí/No
Programa de mejora de toma de muestras de hemocultivos	Sí/No
Realización de al menos una sesión anual PROA en el Servicio de Urgencias	Sí/No
Indicadores de Resultados	
Porcentaje de tratamiento empírico apropiado en pacientes con bacteremia	Nº de bacteriemias tratadas empíricamente con antibióticos con actividad de acuerdo con la sensibilidad final/ Nº total de Hemocultivos positivos *100.
Porcentaje de tratamiento empírico apropiado en infección urinaria	Nº de infecciones urinarias tratadas empíricamente de acuerdo a la guía local de tratamiento empírico o a las guías de tratamiento del PRAN/ Nº total de urocultivos positivos *100

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido; PRAN: Plan Nacional Resistencia Antibióticos; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; WHO: World Health Organization

ron a participar, representando a 6 Comunidades Autónomas. Catorce (19,7%) declinaron la invitación por dificultad para la obtención de datos y diez (14,1%) por imposibilidad de tiempo. Veintinueve centros (40,8%) no respondieron a la invitación. La carta de presentación describía el objetivo del estudio e informaba a los encuestados que la participación en la encuesta era voluntaria. La encuesta estuvo abierta por un período de 2 meses semanas (15 de abril al 15 de junio de 2023). Se enviaron recordatorios mediante correo electrónico a todos los encuestados antes de la finalización del estudio.

Análisis de datos. Los datos fueron analizados con el programa Stata v15.0 (Stata Corp, College Station, Tx, USA). Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes y las variables continuas como medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos (RIQ).

Aspectos éticos. El protocolo del estudio contó con la aprobación del comité de bioética del hospital Santa Cruz y San Pablo (Código de referencia: IIBSP-OAM-2022-86)

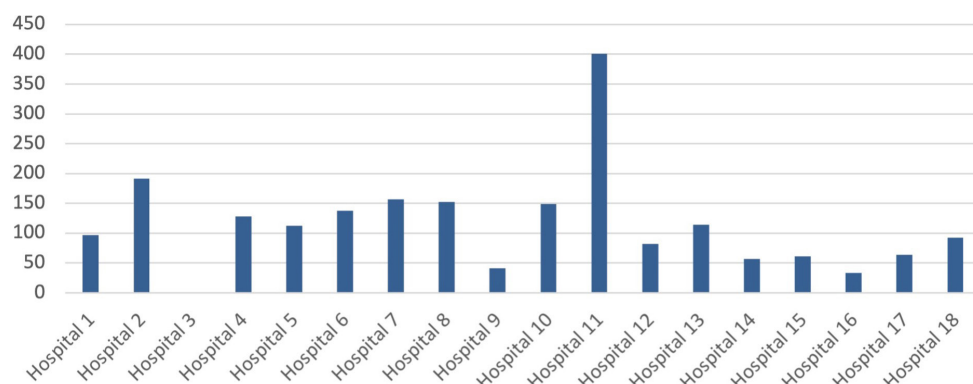


Figura 1 Consumo global de antimicrobianos, expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) por cada 1000 asistencias a urgencias

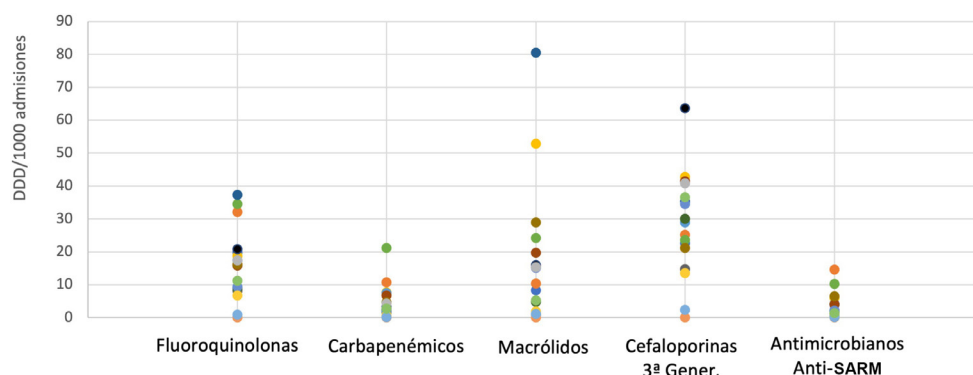


Figura 2 Consumo global de antimicrobianos, expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) por cada 1000 asistencias a urgencias de los diferentes grupos terapéuticos considerados. SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

RESULTADOS

Características de los hospitales. De los 18 hospitales participantes, uno (5,5%) presentaba más de 1000 camas, cinco (27,8%) entre 500-1000, diez (55,5%) entre 200-500 y dos (11,1%) menos de 200 camas. La mediana de urgencias anuales atendidas en los centros participantes fue de 96.203 (Rango intercuartílico: 134,388-58,944)

Consumo de antimicrobianos. Los datos de consumo de antimicrobianos totales y para cada uno de los grupos terapéuticos considerados de los hospitales participantes se encuentran reflejados en la Figura 1 y Figura 2. En dos de los hospitales participantes no fue posible obtener esta información. El valor de DDD por cada 1000 altas osciló entre 36,5 y 400,5 (mediana=100,4 (RIQ: 57,2-157,3). El análisis por familias de antibióticos muestra una amplia oscilación en los carbapenémicos y los macrólidos, variando los primeros entre 0,12 y 21,6 DDD/1000 altas y los segundos entre 0,91 y 80,5. La mediana de coste asociado a antimicrobianos en la unidad fue de 28.160 € (RIQ: 21.730-44.237).

Indicadores microbiológicos. De los 18 hospitales participantes, seis (33,3%) disponían de un informe anual sobre el perfil de resistencias específico para los urocultivos extraídos en urgencias y seis (33,3%) sobre el perfil de resistencias en las bacteriemias atendidas en urgencias. El promedio en el porcentaje de cepas multirresistentes en urocultivos (Incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (resistencia a al menos un antibiótico de tres o más familias), *Acinetobacter baumannii* multirresistente y Enterobacterales productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC y carbapenemasas) fue del 12,5% (DE:5,6%) y en hemocultivos del 12,2% (DE: 6,0%).

Indicadores de actividad PROA en urgencias. Un total de 11 (61,7%) servicios de urgencias reportaron la existencia de programas PROA propios en sus unidades, indicando 14 (77,8%) de ellos la existencia de un urgenciólogo con actividad PROA en la unidad. 17 (94,4%) de los centros indicaron la existencia de guías de tratamiento empírico, 14 (77,8%) progra-

mas de seguimiento de bacteriemias, 12 (66,7%) programas de mejora en la extracción de hemocultivos y 15 (83,3%) sesiones anuales PROA en la unidad.

Indicadores de resultado. Se evaluaron dos indicadores de resultado: El porcentaje de tratamiento adecuado de bacteremia, respondido por 13 (72,2%) hospitales, y el porcentaje de adecuación en la infección del tracto urinario (ITU), respondido también por 13 (72,2%) centros. El porcentaje de adecuación in vitro en el tratamiento de la bacteremia fue del 81,0% (RIQ: 74,6-85,0%), mientras que en la ITU fue del 78,0% (RIQ: 71,5-88,0%), de acuerdo a las definiciones establecidas (Tabla 1)

DISCUSIÓN

El presente estudio refleja por primera vez el grado de implementación de actividad y resultados PROA en los SUH de nuestro país. A pesar del reducido número de centros participantes, de acuerdo con los resultados obtenidos, el grado de implementación de actividades PROA en los SUH de nuestro entorno supera el 80% entre los hospitales que respondieron la encuesta. No obstante, existe una amplia variabilidad en el consumo de antimicrobianos en los diferentes centros y la información a los profesionales de la unidad sobre el perfil de resistencias en la misma continúa siendo limitada.

Los programas PROA se han revelado como una herramienta esencial para mejorar el uso de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario y son percibidos como una necesidad creciente dentro de los equipos asistenciales [5,16]. Impulsar la monitorización del uso y adecuación de antimicrobianos en esta área crítica debe ser una prioridad para los programas PROA hospitalarios y comunitarios. La implantación de estos programas en los SUH ha demostrado reducir la prescripción global de antimicrobianos entre un 10% y un 40% y aumentar la adherencia de la prescripción a las recomendaciones de las guías de práctica clínica [17], si bien existen un alto grado de incertidumbre sobre la forma de priorizar las intervenciones PROA en estas unidades. Los resultados del presente son un potencial punto de partida para identificar qué actividades relacionadas con la optimización de uso de antimicrobianos priorizar en los SUH.

En relación con los datos de consumo obtenidos, hemos observado una gran disparidad en el consumo global de antimicrobianos. Estas diferencias pueden obedecer a la tipología de pacientes atendidos en algunos centros, más propicios a procesos infecciosos. Los problemas metodológicos derivados de la experiencia en la extracción de datos en estas unidades también pueden haber contribuido a la heterogeneidad de los datos. El consumo de fluoroquinolonas ha supuesto el 15% del consumo total de antibióticos en estas unidades. Es conocido que estos fármacos están asociados a incremento en el riesgo de generación de resistencias [17], así como efectos adversos potencialmente graves [18], por lo que es necesario continuar reforzando las estrategias educativas para minimizar su uso a situaciones sin alternativas disponibles. Por otro lado, el consumo de carbapenémicos se ha situado en torno al

5% del consumo global en la mayor parte de centros. El incremento progresivo de cepas productoras de betalactamasas en los SUH [19] está minimizando la disponibilidad de alternativas para el manejo del tratamiento empírico en urgencias. Es por ello esencial que los equipos PROA mantengan una adecuada monitorización del uso de estos fármacos en los SUH y ofrecer alternativas a los mismos en procesos infecciosos menos graves. Por otro lado, el consumo de fármacos anti-SAMR ha sido reducido, dato acorde al reducido número de infecciones causadas por este patógeno en los SUH hasta la fecha.

Los resultados microbiológicos obtenidos en este estudio muestran un bajo conocimiento por parte de las unidades de urgencias relativas al perfil de resistencias propias tanto en muestras de urocultivo como en hemocultivo. Dada la importancia señalada por múltiples organismos de adaptar el tratamiento empírico al perfil de resistencia local [5,6,19], es necesario una estrecha colaboración de los servicios de microbiología, a fin de detectar nuevos perfiles de resistencia atendidas en la unidad que no sean sensibles de las pautas de tratamiento empírico recomendado. No en vano, los resultados muestran un porcentaje de infecciones por multirresistentes superior al 12%. Estos datos son ligeramente inferiores a los publicados por otros autores en los servicios de urgencias [9,20], que han reportado aislamientos por cepas multirresistentes cercanos al 20% de las muestras. Este hecho, unido al aumento del número de pacientes frágiles con múltiples comorbilidades atendidos en estas unidades hace presuponer una tendencia creciente a lo largo de los próximos años.

En lo relativo a los indicadores de proceso, cabe señalar que, pese a que el 70% de los encuestados disponen de un representante PROA de urgencias en el programa PROA general del hospital, solo el 61% dispone de programas específicos para urgencias. Dada las particularidades de estas unidades, parece necesario diseñar actividades multidisciplinarias específicas para esta área. En este sentido, resulta positivo observar que la mayor parte de los centros desarrollan actividades concretas en el SUH, tales como programas de mejora de extracción de hemocultivos, programas de seguimiento de bacteriemias o desarrollo y difusión de guías locales de tratamiento. Estos programas han mostrado tener un impacto positivo en el uso de antimicrobianos en la unidad, así como en el resultado clínico de los pacientes [21-23].

Los resultados del presente estudio si bien presentan por primera vez los resultados de consumo en esta área, presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, cabe señalar el bajo grado de participación registrado, siendo tan solo el 25% de los hospitales invitados. La falta de equipos PROA institucionales en muchos centros, así como las dificultades en los sistemas de información para obtener los datos solicitados probablemente estén detrás de la mayor parte de las negativas a participar en el registro. Esto pone de manifiesto la necesidad de seguir impulsando la instauración de programas PROA en estas unidades [11,21] contando también con el apoyo de las instituciones que avalen los recursos necesarios para su implantación. Cabe señalar que las experiencias descritas en comunidades como Andalucía (PIRASOA) o Cataluña (Vin-Cat) incluyen ya entre

sus resultados información relativa al uso de antimicrobianos en estas unidades. Por otro lado, las particularidades en la población atendida por cada uno de los centros hacen que las comparaciones entre centros deban de hacerse con cautela, si bien las técnicas de benchmarking han sido estrategias utilizadas con éxito para mejorar los resultados de uso de antimicrobianos dentro del marco de los PROA [24].

Dada la escasa información disponible sobre los indicadores para el seguimiento de estos programas en los SUH, así como la multidisciplinariedad y experiencia del panel de expertos escogidos, consideramos que los resultados de este primer registro suponen un punto de inflexión para la implantación de estos programas en los SUH. La monitorización de estos indicadores será de gran utilidad para impulsar la aplicación de programas PROA en estas unidades, así como comparar el uso de antimicrobianos y su relación con el perfil de resistencias entre las mismas.

AGRADECIMIENTOS

Grupo REDAFSTER por el soporte en la realización, y a todos los profesionales sanitarios que colaboraron en el desarrollo de este trabajo.

Componentes del grupo PROA-Urg: Hospital Universitario Príncipe de Asturias: María Rosario Santolaya Perrin, Ana Ginés Palomares, Ana Gallur Martínez, Manuel Linares Rufo. Hospital Santa Creu i Sant Pau: Jesús Ruiz Ramos, Alvaro-Eloy Monje López, Laura Escolà-Vergé, Sergio Herrera Mateo. Hospital Universitari de Bellvitge: Ana Suárez-Lledó Grande, Javier Martínez Casanova, Concepción Martínez Muñoz, Ariadna Padullés Zamora, Fe Tubau Quintano. Hospital General Universitario Reina Sofía: Carmen Caballero Requejo, Marta Isabel Gómez Gómez, Cristina Tomás Jiménez. Hospital Universitario de Getafe: Mariam Hijazi Vega, Virginia Álvarez Rodríguez, María Eugenia Martínez Núñez. Hospital Universitario Basurto, Bilbao: Montserrat Alonso Díez, Oihane Orokieta Rincón, Matxalen Vidal García. Hospital Can Misses: Margarita Prats Riera, Fernando Becerril Moreno, Ester Bofill Roig. Hospital San Eloy, Baracaldo: Ana Revuelta Amallo. Hospital Universitario La Paz: Ángeles García Martín, Guillermina Bejarano Redondo. Francisco Moreno Ramos. Fundació Sant Joan de Déu: Ylenia Campos Baeta, Carla Sergio Piera, Rosa Rubio Casino. Centro Médico Teknon-Barcelona: Ana Josefa Marcos González, Iván Javier Castro, Marta Jaume Capó, Rosa María Morera Satorra. Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao: Lara Menendez Liendo, Ana Gual de Torrella Benasar, Julio Javier Gamazo del Río. Hospital Infanta Leonor: Ana Such Díaz, Santiago Salso Ortiz, Laura Cano Alcalde. Hospital Univ. Fundación Alcorcón: Saúl Herrera Carranza, Nuria Simarro Grande, Leonor Moreno Nuñez, José Francisco Valverde Cánovas. Hospital Central de Asturias: Cristina Calzón Blanco, Pablo Herrero Puente. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta: Cristina Toro Blanch, Jordi Jiménez Oya, Laura Gratacós Santanach. Hospital Universitari Joan XXIII: Silvia Conde Giner, Gonzalo García Carrara, Frederic Gomez Bertomeu. Hospital Universitario San Juan-Alicante: Manuel Bonete

Sánchez. Hospital de Mataró: Laia López Vinardell, Rachida Soultana, Inés Valle T-Figueras, Maria Fernanda Solano Luque.

FINANCIACIÓN

El presente proyecto se ha realizado con los fondos de la *Convocatoria de Ayudas de Proyectos para Grupos de Trabajo de la SEFH 2022-2023*



CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciorba V, Odone A, Veronesi L, Pasquarella C, Signorelli C. Antibiotic resistance as a major public health concern: epidemiology and economic impact. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2015;27(3):562-79. Doi: 10.7416/ai.2015.2048.
2. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):416-22. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002.
3. Gong W, Tang W, Luo L, Zhang F, Cai C, Zhang J, et al. Trends and Correlation Between Antimicrobial Resistance and Antibiotics Consumption in a Specialist Children's Hospital from 2016 to 2021. *Infect Drug Resist*. 2022;15:5679-89. doi: 10.2147/IDR.S381604
4. Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, de Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(8):441-8. doi: 10.1016/j.eimc.2008.09.017.
5. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33. e1-30. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001
6. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):322-7. doi: 10.1086/665010.
7. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):142-52. doi: 10.1017/ice.2014.41.
8. Mas-Morey P, Valle M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(e1):e69-73. doi: 10.1136/ejpharm-2017-001381.

9. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Mower WR, Pallin DJ, Garg M, et al. Emergence of Extended-Spectrum β -Lactamase Urinary Tract Infections Among Hospitalized Emergency Department Patients in the United States. *Ann Emerg Med.* 2021;77(1):32-43. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.022.
10. Frazee BW, Trivedi T, Montgomery M, Petrovic DF, Yamaji R, Riley L. Emergency Department Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Many Patients Have No Identifiable Risk Factor and Discordant Empiric Therapy Is Common. *Ann Emerg Med.* 2018;72(4):449-56. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.05.006.
11. May L, Martín Quirós A, Ten Oever J, Hoogerwerf J, Schoffelen T, Schouten J. Antimicrobial stewardship in the emergency department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):204-9. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.028.
12. Ruiz-Ramos J, Vallvé Alcón E, Moreno Ramos F, Santolaya-Perrin R, Guardiola Tey JM. Antimicrobial stewardship programs in emergency departments: how do we measure antimicrobial use? A systematic review. *Rev Espanola Quimioter.* 2021;34(6):610-7. doi: 10.37201/req/028.2021
13. Pulia M, Redwood R, May L. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(4):853-72. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.012.
14. Ruiz Ramos J, Santolaya Perrin MR, González Del Castillo J, Candel FJ, Quirós AM, López-Contreras González J, Jiménez AJ, Suárez-Lledó Grande A; en nombre del grupo PROA-Urgencias. Design of a panel of indicators for antibiotic stewardship programs in the Emergency Department. *Farm Hosp.* 2023; 20:S1130-6343(23)00089-2. doi: 10.1016/j.farma.2023.06.011.15.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect.* 2016;62(10):e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
17. López-Lozano JM, Lawes T, Nebot C, Beyaert A, Bertrand X, Hocquet D, et al. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. *Nat Microbiol.* 2019;4(7):1160-72. doi: 10.1038/s41564-019-0410-0.
18. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr.* 2021;44(5):161-4. doi: 10.18773/aust-prescr.2021.035.
19. 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.* marzo de 2017;43(3):304-77.
20. Medina-Catalán D, Ruiz-Ramos J, Juanes-Borrego A, Herrera SA, Puig M, Antonia Mangués-Bafalluy M. Factors associated with inappropriate intravenous antibiotic prescription in patients discharged from the emergency department. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5):1149-52. doi: 10.1111/jcpt.13198.
21. Brenneman R, Shirk MB, Liscynsky C, Tran N, Rozycki E. Pharmacist involvement in blood culture follow up for patients discharged from the emergency department. *Am J Emerg Med.* 1 de octubre de 2023;72:101-6. doi: 10.1016/j.ajem.2023.07.019.
22. Vazquez Deida A, Salazar V, Lee L, Abbo L. 2080. Impact of an Emergency Department Post-discharge Blood Culture Follow-up Program. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 2):S701-2.
23. Lalezari A, Cohen MJ, Svinik O, Tel-Zur O, Sinvani S, Al-Dayem YA, et al. A simplified blood culture sampling protocol for reducing contamination and costs: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(4):470-4. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.005
24. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(2):195-214. doi: 10.1016/j.idc.2014.01.006.
25. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Web site. Disponible en: <https://www.whocc.no/>. [Fecha de acceso: 1 Junio 2023]

Paula Marín Oliván¹
Susana Ferrando Monleón^{1,2} 
José Rafael Bretón-Martínez^{1,2} 
Andrés Píolatti Luna¹ 
Idoia Hernández Monleón¹ 
Cristina Fuertes Latasa¹ 
David Navarro Ortega^{3,4} 
Javier Colomina Rodríguez³ 

Prevalencia y factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en niños

¹Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

²Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universitat de València, Valencia

³Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

⁴Departamento de Microbiología y Ecología. Universitat de València, Valencia

Article history

Received: 18 September 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 24 October 2023;
Accepted: 19 December 2023; Published: 22 January 2024

RESUMEN

Introducción. Los objetivos de este trabajo fueron conocer la prevalencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) en la población pediátrica de nuestro departamento de salud, describir los factores de riesgo para infección por SARM frente a las producidas por *S. aureus* sensible a metilicina (SASM) y conocer el perfil de sensibilidad antibiótica de los aislados de SARM y SASM.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico de las infecciones producidas por SARM frente a las producidas por SASM durante los años 2014 al 2018. Se estudiaron las variables predictoras de SARM mediante un modelo de regresión logística binaria.

Resultados. Se identificaron 162 pacientes con infecciones por *S. aureus*, 15,4% resistentes a metilicina. Los porcentajes mayores de infección por SARM se dieron entre los niños que precisaron ingreso hospitalario (23,4%). En el análisis univariante alcanzaron significación estadística la necesidad de ingreso hospitalario, el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos, el tipo de infección y el antecedente de infección o colonización previa por SARM. En el modelo de regresión logística la necesidad de ingreso hospitalario y el tratamiento antibiótico reciente mantuvieron significación estadística. Solo recibieron tratamiento antibiótico correcto el 26,7% de los niños que ingresaron con infección por SARM.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren la necesidad de revisar las pautas de tratamiento empírico usando fármacos activos frente a SARM en las infecciones de probable origen estafilocócico que ingresen en el hospital en niños sobre todo si han recibido tratamiento antibiótico reciente.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, Resistencia a metilicina, Niños.

Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children

ABSTRACT

Introduction. The objectives of this work were to know the prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in the paediatric population of our health department, to describe the risk factors for infection by MRSA compared to those produced by methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and to know the antibiotic sensitivity profile of MRSA and MSSA isolates.

Material and methods. A retrospective, descriptive and analytical study of infections produced by MRSA versus those produced by MSSA was carried out during the years 2014 to 2018. Risk factors for MRSA infection were studied using a binary logistic regression model.

Results, 162 patients with *S. aureus* infections were identified. Of these, 25 (15.4%) were MRSA. The highest percentages of MRSA infection occurred among children who required hospital admission (23.4%). In the univariate analysis the need of hospital admission, antibiotic treatment in the last 3 months, the kind of infection and past MRSA infection or colonisation reached statistical significance. However, only the need of hospital admission and antibiotic treatment in the last 3 months maintained statistical significance in the binary logistic regression model. Correct antibiotic treatment was only prescribed in 26.7% of the MRSA infection cases admitted to the hospital.

Conclusions. Our results suggest the need to review empirical local treatment regimen using drugs active against MRSA in infections of probable staphylococcal origin admitted to the hospital, especially if they have received antibiotic treatment in the last 3 months.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance, Children.

Correspondencia:
Paula Marín Oliván
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia
Avenida de Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia
Tel. +34 961 973 913
E-mail: paumaol@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), representan un problema de salud por las resistencias antibióticas y mortalidad asociadas [1]. La prevalencia de SARM en infecciones adquiridas en la comunidad es variable entre diferentes países. En Europa, los estudios de vigilancia epidemiológica muestran una tendencia al incremento de las infecciones por SARM de norte a sur con mayor prevalencia de casos en España, Italia y Grecia [2]. Estas diferencias se han relacionado con diferencias en el estilo de vida, medidas de control de la infección y uso de antibióticos [3].

En España los primeros casos de infección por SARM fueron descritos en 1981, la mayor parte en una unidad neonatal [4] y la primera serie de casos de infección por SARM adquirido en la comunidad en niños en 2006 [5]. Sin embargo, se disponen de pocos datos sobre la prevalencia de infecciones pediátricas por SARM en España [6,7].

Los objetivos de este trabajo han sido: a) conocer la pre-

valencia de infecciones por SARM en población pediátrica en nuestro departamento de salud, b) describir las características clínico-analíticas, epidemiológicas, sensibilidad antibiótica y factores de riesgo para infección por SARM frente a las producidas por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) en niños, c) conocer el perfil de sensibilidad antibiótica de los aislados de SARM y SASM.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico de las infecciones producidas por SARM frente a las producidas por SASM. A partir de las bases de datos del Servicio de Microbiología se identificaron los casos con aislamiento de *S. aureus* por procesos infecciosos en la población pediátrica atendida en centros de salud o en las diferentes unidades del Servicio de Pediatría del hospital. Se excluyeron del estudio aquellos aislamientos que en la revisión de las historias clínicas se interpretaron como colonizaciones. El periodo de estudio comprendió desde el 01/01/2014 al 31/12/2018.

Tabla 1	Descripción de las variables y factores de riesgo analizados en el estudio.
Variables incluidas en el estudio	
Variables demográficas del paciente: edad, sexo, etnia, país de nacimiento (España o extranjero), si eran o no hijos de inmigrantes.	
Variables clínicas relacionadas con el proceso infeccioso: año del episodio, origen comunitario o nosocomial, tipo de muestra, cuadro clínico, presencia de absceso, presencia de bacteriemia/sepsis, si se trataba de una infección invasiva, tratamiento antibiótico inicial, si ese tratamiento fue apropiado, si se realizó cambio de tratamiento antibiótico, si precisó drenaje, si precisó ingreso hospitalario, duración del ingreso, evolución favorable o no del proceso.	
Factores de riesgo para infección por SARM: tratamiento antibiótico sistémico en los 3 meses previos, qué tratamiento antibiótico se administró, antecedente de colonización o infección previa por SARM, antecedente de hospitalización previa, cirugía o atención por la Unidad de Hospitalización a Domicilio en los 12 meses previos, comorbilidad, si era portador de dispositivo invasivo y si se realizó estudio de portador en el paciente.	
Variables microbiológicas: susceptibilidad a meticilina, clindamicina, gentamicina, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, fosfomicina, ácido fusídico, mupirocina, vancomicina, teicoplanina, linezolid, y CMI a vancomicina.	
Definiciones	
Infección de origen comunitario: infección diagnosticada a nivel ambulatorio o en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, o más tarde, si se consideró que la infección había sido adquirida en la comunidad.	
Infección de origen nosocomial: si se diagnosticó después de 48 horas del ingreso, se consideró adquirida durante la hospitalización y no fue la causa del ingreso.	
Enfermedad invasiva: aquella con aislamiento de <i>S. aureus</i> en sangre o cualquier líquido estéril.	
Bacteriemia primaria: bacteriemia no precedida de infección en otra localización	
Neumonía estafilocócica: cuadro con signos y síntomas de infección respiratoria inferior, imagen radiológica de neumonía no atribuible a otras causas con el aislamiento de <i>S. aureus</i> en sangre, líquido pleural o muestra respiratoria con recuento significativo.	
Infección músculoesquelética estafilocócica: aquella con aislamiento de <i>S. aureus</i> en líquido sinovial, biopsia o aspirado óseo, absceso muscular o hemocultivo.	
Comorbilidad: presencia o no de 1) enfermedad respiratoria crónica, 2) enfermedad cutánea (ej. dermatitis atópica), 3) enfermedad neurológica, 4) enfermedad cardiovascular, 5) inmunodeficiencia primaria o secundaria, 6) enfermedad renal o metabólica, 7) otros.	
Dispositivos invasivos: catéter, port-a-cath, sondas uretrales, traqueostomía, etc.	
Tratamiento antibiótico correcto: tratamiento apropiado según antibiograma, lugar de la infección y gravedad del proceso	

Este trabajo ha sido realizado en un hospital de tercer nivel de cerca de 600 camas que comprende un centro materno-infantil y un centro general para pacientes adultos. Atiende una población aproximadamente de 55.000 niños. El Servicio de Pediatría cuenta con 58 camas para ingreso en salas de hospitalización de lactantes, escolares, unidad de onco-hematología pediátrica, neonatología, UCI neonatal, UCI pediátrica y consultas externas de especialidades pediátricas.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y mediante una encuesta estructurada se recogieron las variables de interés demográficas, clínicas, factores de riesgo para infección por SARM y resistencia a antibióticos descritas en la tabla 1.

Se realizó un análisis comparativo de las variables de interés predictoras de infección por SARM con los programas SPSS v.24 (IBM Corp.) y Epi Info™ v.6. Las variables significativas o próximas a la significación estadística ($p=0,1$) en el análisis univariante se introdujeron en un modelo de regresión logística binaria usando el método "Hacia adelante: Wald" para identificar cuales predecían el riesgo de padecer una infección por SARM. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0,05$. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del hospital (referencia 2022/280).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron 162 pacientes con infecciones por *S. aureus*. De ellos, 25 (15,4%) fueron resistentes a meticilina. De todos los casos, 154 (95%) se consideraron de origen ambulatorio y 8 (5%) de origen nosocomial. De los 154 de origen ambulatorio, 64 (41,5%) precisaron ingreso hospitalario. Entre estos 64 casos, 15 (23,4%) fueron resistentes a meticilina. Entre los 98 pacientes con infecciones de manejo ambulatorio en Urgencias y centros de Atención Primaria sólo 10 (10,2%) fueron resistentes a meticilina ($p=0,02$). Entre los 8 casos de adquisición nosocomial 2 (25%) fueron resistentes a meticilina.

La distribución por años de las infecciones por SARM mostró una tendencia decreciente desde el 17%-20% de los dos primeros años de estudio (años 2014 y 2015 respectivamente) al 14% (años 2015 y 2016) y finalmente 12% del año 2018, aunque, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

La descripción y análisis de las variables demográficas y clínicas asociadas a las infecciones por SASM y SARM, así como los factores de riesgo para infección por SARM se reflejan en la tabla 2.

No se encontraron diferencias en la infección por SARM y por SASM en relación con las siguientes variables, sexo, mediana de edad, grupo de edad (mayor o menor de 7 años), nacidos en España o en el extranjero, ser hijo o no de inmigrantes, origen comunitario o nosocomial, formación de absceso, enfermedad invasiva o no, necesidad de drenaje quirúrgico, hospitalización en los 12 meses previos, presencia de comorbilidad o de dispositivo invasivo.

La infección por SARM precisó ingreso hospitalario en

el 60,0% (15/25), mientras que la infección por SASM en el 35,8% (49/137) ($p=0,023$). La infección por SARM cursó como enfermedad invasiva en 4 de 25 casos (16,0%) y la infección por SASM en 9 de 137 (6,6%) ($p=0,110$). Dos de las 9 bacteriemias (22,2%) fueron por SARM. Cursaron con sepsis/bacteriemia 2 de 15 infecciones por SARM (13,3%) y 7 de 49 infecciones por SASM (14,3%). En la distribución de SARM por tipo de cuadro infeccioso, fue especialmente frecuente en neumonía (6 de 12 casos) e infección osteoarticular (2 de 5 casos) ($p=0,035$).

Los datos comparativos de sensibilidad a antibióticos de los aislados de SASM y SARM se reflejan en la tabla 3. La CMI a vancomicina se estudió en 49 aislados de *S. aureus*. La CMI a vancomicina fue > 1 mcg/ml en 4 de 5 aislados de SARM en que se estudió frente a 7 de 44 aislados de SASM ($p < 0,01$).

El tratamiento antibiótico inicial se consideró correcto en 143 casos (88,3%). Se trataron con antibiótico inicial correcto 8 de 25 infecciones por SARM (32,0%) frente a 135 de 137 infecciones por SASM (98,5%) ($p<0,01$). Entre los 64 pacientes ingresados el tratamiento antibiótico inicial se consideró correcto en 51 (79,7%), en 4 de 15 infecciones por SARM (26,7%) frente a 47 de 49 infecciones por SASM (92,2%) ($p<0,01$).

Entre los 162 casos estudiados, se realizó el estudio de estado de portador en 13 casos (8,0%). El estado de portador se identificó en 8 (61%) de los 13 casos.

En el análisis univariante de las variables asociadas a SARM alcanzaron significación estadística la necesidad de ingreso hospitalario, el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos, el tipo de infección y el antecedente de infección o colonización previa por SARM. En el modelo de regresión logística mantuvieron significación estadística la necesidad de ingreso hospitalario y el antecedente de tratamiento antibiótico en los 3 últimos meses.

DISCUSIÓN

Nuestro porcentaje de SARM del 15,4% es parecido al 16,6% comunicado en un estudio realizado recientemente en Unidades de Urgencias españolas. Sin embargo, este mismo estudio mostró porcentajes de SARM muy variables (2,7%-47,4%) entre los hospitales participantes [8]. El análisis de los datos del año 2022 en la población pediátrica de nuestro departamento de salud ofreció un porcentaje de SARM del 16%, sin que se haya producido una modificación significativa en nuestra prevalencia de SARM.

El porcentaje de SARM llegó al 23,4% entre los que precisaron ingreso hospitalario frente al 10,2% entre las infecciones de manejo ambulatorio. Este mayor porcentaje de SARM entre los pacientes que precisaron ingreso puede reflejar una mayor agresividad de las infecciones por SARM o el fracaso de tratamiento ambulatorio con un antibiótico no apropiado.

El porcentaje de las infecciones por SARM que cursaron como enfermedad invasiva (16,0%) fue mayor que entre los casos de SASM (6,6%), como se ha descrito en otros estudios [9]. Se ha comunicado que la infección por SARM con frecuen-

Tabla 2 Variables demográficas, clínicas asociadas a la infección por SASM y SARM y factores de riesgo para la infección por SARM.			
Variables demográficas	SASM	SARM	p
Varones	80,8% (63/78)	19,2% (15/78)	NS (p=0,197)
Mujeres	88,1% (74/84)	11,9% (10/84)	
Mediana de edad	52 meses	50 meses	NS (p=0,878)
Edad ≤ 7 años	85,0% (91/107)	15,0% (16/107)	NS (p=0,814)
Edad > 7 años	83,6% (46/55)	16,4% (9/55)	
Nacidos en España	85,4% (123/44)	14,6% (21/144)	NS (p=0,398)
Nacidos en Extranjero	77,8% (14/18)	22,2% (4/18)	
Hijos de inmigrantes	88,6% (31/35)	11,4% (4/35)	NS (p=0,459)
Hijos de padres españoles	83,5% (106/127)	16,5% (21/127)	
Variables clínicas	SASM	SARM	p
Origen comunitario	85,1% (131/154)	14,9% (23/154)	NS (p=0,442)
Origen nosocomial	75,0% (6/8)	25,0% (2/8)	
Piel y partes blandas	88,6% (78/88)	11,4% (10/88)	p=0,035
Neumonías	50,0% (6/12)	50,0% (6/12)	
Infección osteoarticular	60,0% (3/5)	40,0% (2/5)	
Piomiositis	100,0% (1/1)	0,0% (0/1)	
Infección asociada a catéter	100,0% (1/1)	0,0% (0/1)	
Sepsis/bacteriemia primaria	75,0% (3/4)	25,0% (1/4)	
ITU/vulvovaginitis	92,9% (13/14)	7,1% (1/14)	
Otitis	90,0% (27/30)	10% (3/30)	
Necesidad de ingreso hospitalario	35,8% (49/137)	60,0% (15/25)	p=0,023 RR 2,7 IC95% 1,1-6,5
Formación de absceso	20,4% (28/137)	20,0% (5/25)	NS (p=0,960)
Enfermedad invasiva	6,6% (9/137)	16,0% (4/25)	NS (p=0,110)
Tratamiento ATB inicial correcto	98,5% (135/137)	32,0% (8/25)	p < 0,01
Cambio de tratamiento ATB	4,4% (6/137)	60,0% (15/25)	p < 0,01
Drenaje quirúrgico	16,8% (23/137)	16,0% (4/25)	NS (p=0,923)
Análisis univariante de los factores de riesgo para infección por SARM			
Variable	SASM	SARM	p
Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos	20,4% (28/137)	44,0% (11/25)	p=0,01 RR 3,1 IC95% 1,3-7,5
Antecedente de infección o colonización previa	1,5% (2/137)	12,0% (3/25)	p=0,025
Hospitalización 12 meses previos	7,3% (10/137)	16,0% (4/25)	NS (p=0,155)
Comorbilidad	10,9% (15/137)	20,0% (5/25)	NS (p=0,206)
Dispositivo invasivo	5,1% (7/137)	12,0% (3/25)	NS (p=0,188)
Análisis multivariante variables predictoras de SARM			
Necesidad de ingreso hospitalario	p=0,031; RR 2,7 IC95% 1,1-6,5		
Tratamiento antibiótico previo	p=0,017; RR 3,1 IC95% 1,2-7,5		

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; ITU: infección del tracto urinario; ATB: antibiótico; NS: no significativo.

Tabla 3	Comparación de porcentajes de sensibilidad de SASM y SARM a diferentes antibióticos.						
	SASM			SARM			p
	n	Sensible	Resistente	n	Sensible	Resistente	
Cloxacilina	137	100%	0%	25	0%	100%	<0,01
Clindamicina	128	87%	13%	24	79%	21%	NS
Eritromicina	132	71%	29%	24	50%	50%	0,04
Gentamicina	132	95%	5%	23	78%	22%	0,02
Rifampicina	135	99%	1%	25	96%	4%	NS
Cotrimoxazol	133	98%	2%	25	76%	24%	<0,01
Ciprofloxacino	60	93%	7%	13	39%	62%	<0,01
Fosfomicina	125	99%	1%	18	94%	6%	NS
Ácido fusídico	48	100%	0%	9	78%	22%	<0,01
Mupirocina	50	100%	0%	7	86%	14%	0,036
Vancomicina	132	100%	0%	22	100%	0%	NS
Teicoplanina	51	100%	0%	8	100%	0%	NS
Linezolid	51	100%	0%	8	100%	0%	NS

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; NS: no significativo.

cia tiene un curso más grave y complicado [10], aunque otros autores no han encontrado esta diferencia [11].

Entre los aislados de SARM la resistencia a clindamicina (21%) y cotrimoxazol (24%), mupirocina (14%) y ácido fusídico (22%) fue llamativamente superior a la comunicada en otros estudios, [2,8,9,12,13,14]. La mayor frecuencia de CMI a vancomicina > 1 mcg/ml entre los aislados de SARM supone un mayor riesgo de fracaso terapéutico con este antibiótico [15].

Respecto a los factores de riesgo para SARM, en el modelo de regresión logística el tratamiento antibiótico en los 3 meses previos y la necesidad de ingreso hospitalario conservaron significación estadística, lo que alerta respecto al riesgo de SARM (23,4%) entre los niños con infecciones presumiblemente estafilocócicas que precisan ingreso y que hayan recibido antibioterapia reciente. Los niños con infección por SARM tuvieron con elevada frecuencia un tratamiento inicial inapropiado (68%) como se ha comunicado en otros estudios [16]. Los hallazgos de este estudio obligan a replantear las recomendaciones de tratamiento empírico en estos casos [17].

Nuestro estudio tiene limitaciones, ya que es un estudio retrospectivo. El relativamente bajo número de muestras estudiado hace que algunos factores de riesgo relevantes para SARM no alcancen significación estadística (ej. comorbilidad, presencia de dispositivos invasivos). Nuestros datos se limitan a un departamento de salud de nuestra ciudad y son datos locales, que pueden ser muy diferentes en otras zonas. Sin embargo, creemos que aporta información de interés sobre la prevalencia y factores de riesgo de SARM en nuestra población pediátrica.

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. World Health Organization (2021) Antimicrobial resistance. [Internet] [citado el 18 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
2. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including meticillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):409-15. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70036-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70036-7).
3. Kolozsvári LR, Kónya J, Paget J, Schellevis FG, Sándor J, Szőllősi GJ, et al. Patient-related factors, antibiotic prescribing and antimicrobial resistance of the commensal *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in a healthy population - Hungarian results of the APRES study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):253. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3889-3>.
4. Trallero EP, Arenzana JG, Castañeda AA, Grisolia LP. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child*. 1981;135(8):689-92. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1981.02130320003002>.

5. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(1):31-5. <https://doi.org/10.1157/13083373>.
6. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Nieves Larrosa M, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1329-34. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000907>.
7. Barrios-López M, Rojo-Conejo P, Gómez-González C, Chaves-Sánchez F. Infecciones neonatales por *Staphylococcus aureus* de inicio en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):316-8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.10.013>.
8. Garriga Ferrer-Bergua L, Borrull Senra AM, Pérez Velasco C, Montero Valladares C, Collazo Vallduriola I, Moya Villanueva S, et al. Tasa de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en urgencias pediátricas en España. *An Pediatr* 2022;97:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.06.013>.
9. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(10):910-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-200210000-00005>.
10. Camacho-Cruz J, Gutiérrez IF, Brand-López K, Sosa-Rodríguez YA, Vázquez-Hoyos P, Gómez-Cortés LC, et al. Differences between methicillin-susceptible versus methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics: multicenter cohort study conducted in Bogotá, Colombia, 2014-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(1):12-19. <https://doi.org/10.1097%2FINF.0000000000003349>.
11. Gijón M, Bellusci M, Petraitienė B, Noguera-Julian A, Glikman D, Saavedra-Lozano J et al. Pediatric community-acquired bone and joint *Staphylococcus aureus* infections in Europe: severe infections are associated to Panton-Valentine Leucocidin presence. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):e73-e76. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002640>.
12. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, Dzialowy N, Maranich AM, Hospenthal DR. Changing Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in a US Pediatric Population. *Pediatrics* 2016;137(4):e20153099. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3099>.
13. Galper E, Bdoah-Abram T, Megged O. Assessment of infections rate due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and evaluation of risk factors in the paediatric population. *Acta Paediatr*. 2021;110(5):1579-1584. <https://doi.org/10.1111/apa.15698>.
14. Bouras D, Doudoulakakis A, Tsolia M, Vaki I, Giormezis N, Petropoulou N, et al. *Staphylococcus aureus* osteoarticular infections in children: an 8-year review of molecular microbiology, antibiotic resistance and clinical characteristics. *J Med Microbiol*. 2018;67(12):1753-60. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000859>.
15. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26 Suppl 1:1-84. [https://doi.org/10.1016/s0034-9356\(10\)70160-2](https://doi.org/10.1016/s0034-9356(10)70160-2).
16. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(5):397-403. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.e47>.
17. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, Chaves F. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):541-54. <https://doi.org/10.1586/eri.10.34>.

Jorge Ligeró-López¹ 
Luis Escosa-García^{2,3} 
Cristina Schüffelmann-Gutiérrez⁴ 
María Laplaza-González²
María Inmaculada Quiles-Melero¹ 
Francisco Moreno-Ramos⁵ 
Fernando Baquero-Artigao^{2,3} 
Juana Cacho-Calvo¹
Emilio Cendejas-Bueno^{1,3} 

Is it in their eyes? Correlation between microorganisms isolated from bronchial aspirates and conjunctival swabs in a Pediatric Intensive Care Unit

¹Clinical Microbiology and Parasitology Department, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, Spain.

²Pediatric Tropical and Infectious Diseases Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

³CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

⁵Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Article history

Received: 25 September 2023; Revision Requested: 24 October 2023; Revision Received: 21 November 2023;
Accepted: 19 December 2023; Published: 23 January 2024

ABSTRACT

Objectives. Our observational, retrospective study aimed to determine the correlation between bacteria isolated from bronchial aspirates of pediatric ICU patients (PICU) with respiratory infections and those obtained from conjunctival swabs of the same patients exhibiting clinical conjunctivitis.

Material and methods. Throughout the period from 2015 to 2022, we reviewed all clinically significant bronchial aspirates ($\geq 10^5$ CFU/mL) and positive conjunctival swabs obtained from PICU patients. These records were retrieved from the microbiology database, cross-referencing the data to identify patients who tested positive for both during the same clinical episode.

Results. The median age of the patients was 5 months (interquartile range: 1-7). Among the cohort, twenty-one patients exhibited positivity in both bronchial aspirate and conjunctival swab samples, showcasing a microbial match in 85.71% of cases (18 out of 21). The most frequently isolated microorganisms were *Haemophilus influenzae* (55.6%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (14.3%), *Klebsiella aerogenes* (9.5%), and *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Enterobacter cloacae*, each accounting for 4.8% of the isolates.

Conclusions. Our study demonstrates a strong concordance between the isolated microorganisms from both samples in patients presenting clear symptoms of clinical conjunctivitis. These findings provide a basis for future prospective studies that may leverage conjunctival swabs as a predictive tool for identifying microorganisms involved in respiratory infections.

Keywords: bronchial aspirate, conjunctival swab, respiratory bacterial superinfection.

¿Está en sus ojos? Correlación entre microorganismos aislados de aspirados bronquiales e hisopos conjuntivales en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

RESUMEN

Objetivos. Nuestro estudio observacional y retrospectivo tuvo como objetivo determinar la correlación entre las bacterias aisladas de aspirados bronquiales de pacientes de UCI pediátrica (UCIP) con infecciones respiratorias y las obtenidas de hisopos conjuntivales de los mismos pacientes que presentaban conjuntivitis clínica.

Material y métodos. A lo largo del periodo comprendido entre 2015 y 2022, se revisaron todos los aspirados bronquiales clínicamente significativos ($\geq 10^5$ UFC/mL) y los hisopos conjuntivales positivos obtenidos de pacientes de UCIP. Estos registros se recuperaron de la base de datos de microbiología, cruzando los datos para identificar a los pacientes que dieron positivo en ambos durante el mismo episodio clínico.

Resultados. La mediana de edad de los pacientes fue de 5 meses (rango intercuartílico: 1-7). Entre la cohorte, veintiún pacientes presentaron positividad tanto en las muestras de aspirado bronquial como en las de hisopo conjuntival, mostrando una coincidencia microbiana en el 85,71% de los casos (18 de 21). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Haemophilus influenzae* (55,6%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%), *Klebsiella aerogenes* (9,5%) y *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Enterobacter cloacae*, cada uno de los cuales representó el 4,8% de los aislamientos.

Conclusiones. Nuestro estudio demuestra una fuerte concordancia entre los microorganismos aislados de ambas muestras en pacientes que presentan síntomas claros de conjuntivitis clínica. Estos hallazgos proporcionan una base para futuros estudios prospectivos que podrían aprovechar los hisopos conjuntivales como herramienta predictiva para identificar microorganismos implicados en infecciones respiratorias.

Palabras clave: aspirado bronquial; hisopo conjuntival; sobreinfección bac-

Correspondence:
Emilio Cendejas-Bueno,
Clinical Microbiology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, Paseo de La Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.
E-mail: ecendejas77@gmail.com

teriana respiratoria.

INTRODUCTION

Purulent conjunctivitis is a common infectious disease during childhood. The predominant pathogens of bacterial conjunctivitis in children are *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* [1]. Bacterial conjunctivitis is more common than the viral form in children. These microorganisms are normal inhabitants of the nasopharynx, especially in children, and can spread to other sites, including the eye, ear, and lower respiratory tract [2].

Respiratory syncytial virus (RSV) is a common cause of childhood pneumonia, and bacterial coinfections can affect clinical severity in those requiring Pediatric Intensive Care Unit (PICU). The prevalence of bacterial coinfections has been established in RSV-positive pneumonia [3]. Some studies have shown that co-detections are associated with longer need for mechanical ventilation and hospital stays. Almost one-third of the patients harbored bacterial pathogens [4], although other studies have detected a bacterial coinfection rate of 43.6% in hospitalized children using washed sputum culture [5].

Hospital-acquired respiratory infections are common in the intensive care unit (ICU). Hospital-acquired pneumonia (HAP), defined as occurring in patients with at least 48 hours of hospital admission, is highly prevalent in the ICU. The common pathogens associated with HAP include Enterobacterales, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*. In 30% of cases, the infection is polymicrobial. Microbiological confirmation is a crucial step in the diagnosis of hospital respiratory infections. Routinely, diagnosis is based on qualitative or quantitative cultures of respiratory samples, and a pathogen is isolated from these samples and identified in about 70% of suspected cases [6].

The objective of this study is to ascertain whether a correlation exists between bacteria isolated from bronchial aspirates of patients infected in the respiratory tract and those isolated from conjunctival samples of these patients exhibiting clinically relevant conjunctivitis.

MATERIAL AND METHODS

Throughout the study period, there were 7459 admissions to the PICU, with 1472 bronchial aspirates and 259 conjunctival swabs sent for microbiological culture. For this investigation, only positive and clinically significant ($\geq 10^5$ CFU/mL) bronchial aspirates and conjunctival swabs were selected from the Microbiology department database, focusing on Pediatric Intensive Care Unit (PICU) patients between 2015 and 2022. Conjunctival swabs were exclusively obtained when clinical conjunctivitis was present and were not acquired as part of colonization studies. Respiratory isolates from patients were cross-referenced in the database to identify cases where a positive conjunctival swab was also present. The isolated microorganisms and their sensitivity patterns were subsequently compared. Patient medical records were scrutinized, with age

and underlying infections documented. To be included in this retrospective study, patients had to have both samples collected during the same clinical episode.

The study complies with the postulates of Helsinki's Declaration. No human biological material or identifiable human data were used, therefore ethical approval was exempted.

RESULTS

The median age of the patients was 5 months (range 0.5-22). Twenty-one patients had both positive bronchial aspirate and conjunctival swab results. However, in three out of these 21 cases, the microorganisms isolated from the bronchial aspirate and conjunctival swab did not match. The details of the isolated microorganisms and sampling dates for both types of samples are presented in Table 1. In the remaining 18 cases, the microorganisms isolated from the bronchial aspirate matched with those isolated in the conjunctival swab, and vice versa. The susceptibility profiles of the isolated microorganisms were also the same in these cases. The coincidence in the isolated microorganisms from both samples in this cohort was 85.71% (18 out of 21). In only three patients, the isolated microorganisms differed in both samples (14.29%). It is worth noting that in two out of these three cases, the samples were collected more than three weeks apart. The most frequently isolated microorganisms were *H. influenzae* (55.6%, 10 out of 21 isolates), followed by *P. aeruginosa* (14.3%, 3 out of 21 isolates), *K. aerogenes* (9.5%, 2 out of 21 isolates) and *E. cloacae*, *S. maltophilia* and *E. coli* with 4.8% of the isolates (1 out of 21 isolates). Notably, *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacterales isolates are associated with nosocomial respiratory infections, including ventilator-associated pneumonia or tracheobronchitis, and aspirative pneumonia. *H. influenzae* isolates are commonly associated with bacterial superinfections in patients with active viral infections.

DISCUSSION

H. influenzae, *M. catarrhalis*, and *S. pneumoniae* are common colonizers of the oropharynx and can also cause bacterial conjunctivitis and otitis by spreading from the respiratory tract to the ear and conjunctiva [2]. Additionally, Enterobacterales, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii* are pathogens causing HAP, the most common infection in the intensive care unit (ICU) [6]. These microorganisms can also cause hospital-acquired conjunctivitis. Although in our study we did not analyze viral conjunctival infections, viruses such as RSV and SARS-CoV-2 can cause conjunctivitis, albeit less frequently. For instance, in the study conducted by Wrotek *et al.* [7], focusing on the prevalence of complications in hospitalized children due to RSV, among 111 children examined, 12 also presented with conjunctivitis. Regarding COVID-19, a meta-analysis published by Nasiri *et al.* [8] revealed that among 7300 patients with COVID-19, the pooled prevalence of ocular manifestations was 11.03%, with conjunctivitis being the most prevalent ocular condition (88.8%).

Table 1 Age, samples and microorganisms isolated in each patient						
Patient*	Age	BAS microorganism isolated	Conjunctival microorganism isolated	Difference in days between the two samples	Antimicrobial resistance features	Respiratory infection
1	1 month	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	17	Positive betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV + bacterial superinfection
2	3 months	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Same day	Same susceptibility pattern	Hospital acquired respiratory infection
3	6 months	<i>K. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	50	Not the same microorganisms	Hospital acquired respiratory infection
4	12 months	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	1	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV + bacterial superinfection
5	7 months	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase	Ventilator associated pneumonia (VAP)
6	22 months	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	28	Not the same microorganisms	Aspirative pneumonia
7	1 month	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV + bacterial superinfection
8	15 days	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV + bacterial superinfection
9	16 days	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV+ bacterial superinfection
10	2 months	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	1	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	Pertussis and bacterial superinfection
11	15 days	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	1	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	Rhinovirus + bacterial superinfection
12	5 months	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	3	Same susceptibility pattern	Tracheobronchitis associated to mechanical ventilation
13	1 month	<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. marcescens</i>	<i>S. aureus</i>	Same day	Not the same microorganisms	RSV + bacterial superinfection
14	6 months	<i>K. aerogenes</i>	<i>K. aerogenes</i>	2	Same susceptibility pattern	Ventilator associated pneumonia
15	1 month	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	Metapneumovirus + bacterial superinfection
16	17 months	<i>P. aeruginosa</i> VIM	<i>P. aeruginosa</i>	39	Rectal colonization with <i>P. aeruginosa</i> VIM	Nosocomial respiratory infection
17	13 months	<i>K. aerogenes</i>	<i>K. aerogenes</i>	2	Same susceptibility pattern	Hospital acquired respiratory infection
18	8 months	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	10	Same susceptibility pattern	Hospital acquired respiratory infection
19	6 months	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	7	Same susceptibility pattern	Aspirative pneumonia
20	6 months	<i>S. maltophilia</i>	<i>S. maltophilia</i>	1	Same susceptibility pattern	Hospital acquired respiratory infection
21	3 months	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Same day	Negative betalactamase. Same susceptibility pattern	RSV + bacterial superinfection

*The years have been avoided to ensure the anonymity of the samples and the patients.

BAS: Bronchial aspirates, RSV: Respiratory syncytial virus.

In our observational study, we searched for patients admitted to the PICU who underwent sampling of bronchial aspirate and conjunctival swabs. We collected patients with positive cultures for significant microorganisms, as described above. We observed an 85.7% agreement between the microorganisms isolated in both types of samples.

Given the high degree of concordance between microorganisms in both types of samples, we question whether the conjunctival swab could be useful in predicting which microorganism is causing the respiratory infection. There is currently no scientific evidence on the usefulness of the conjunctival swab for this purpose. However, there are manuscripts describing the usefulness of the methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) nares screening (MNS) to help limit empiric anti-MRSA antibiotic therapy in both children and adults [9,10]. The specificity and the negative predictive value of the MNS to predict a clinical MRSA infection were both 95.5% and it has proven to be useful for limiting unnecessary anti-MRSA therapy, making it a useful antimicrobial stewardship tool for hospitalized children [9]. Additionally, rectal colonization studies for the detection of carbapenemase-producing microorganisms appear to be useful in predicting sepsis caused by these microorganisms. Colonized patients are more likely to develop bacteremia due to these microorganisms than those who are not colonized [11]. Therefore, a prospective study to corroborate our observation is mandatory. The conjunctival swab could be useful in predicting the microorganism that is causing the respiratory infection if similar results are obtained. This prospective study should be designed without the limitations of our retrospective study, including a small number of patients and patients with a conjunctival swab who had clinical conjunctivitis rather than being included as part of colonization studies. Therefore, conjunctival swabs should be taken as part of colonization studies without clinical symptoms to determine whether there is a coincidence with the microorganisms isolated in respiratory specimens.

In conclusion, we observed a high coincidence between the microorganisms isolated in both types of samples. These results provide the basis for future prospective studies to evaluate the conjunctival swab as a tool for predicting the microorganisms that are causing respiratory infection. The usefulness of the conjunctival swab in the identification of microorganisms causing respiratory pathology in children should be tested. The conjunctival swab could have potential use as a tool for antimicrobial stewardship programs in patients with respiratory bacterial infection or superinfection for adjustment of antibiotic therapy in cases where bronchial aspirate or respiratory samples cannot be obtained.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Hu YL, Lee PI, Hsueh PR, et al. Predominant role of *Haemophilus influenzae* in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Sci Rep* 2021; 11. 2021 Jan 8;11(1):11. doi: 10.1038/s41598-020-79680-6.
2. Teweldemedhin M, Gebreyesus H, Atsbaha AH, Asgedom SW, Saravanan M. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1):212. doi: 10.1186/s12886-017-0612-2.
3. Hedberg P, Johansson N, Ternhag A, Abdel-Halim L, Hedlund J, Nauclér P. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1):108. doi: 10.1186/s12879-022-07089-9.
4. Lin HC, Liu YC, Hsing TY, et al. RSV pneumonia with or without bacterial co-infection among healthy children. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(3):687-693. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.012..
5. Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, et al. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. *J Infect Chemother* 2011; 17(1):87-90. doi: 10.1007/s10156-010-0097-x.
6. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37(1):83-98. doi: 10.1016/j.jaccpm.2017.11.006.
7. Wrotek A, Kobińska M, Grochowski B, Kamińska I, Pędziwiatr K, Skoczek-Wojciechowska A, Godek M, Jackowska T. Respiratory Complications in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1279:113-120. doi: 10.1007/5584_2020_530
8. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021 Jan 20;16(1):103-112. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8256.
9. Sands A, Mulvey N, Iacono D, Cerise J, Hagmann SHF. Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nares Screening in Hospitalized Children with Acute Infectious Disease Syndromes. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(12):1434. doi: 10.3390/antibiotics10121434.
10. 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* 2018; 67(1):1-7. doi: 10.1093/cid/ciy024.
11. Ara-Montojo MF, Escosa-García L, Alguacil-Guillén M, et al. Predictors of mortality and clinical characteristics among carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in Spanish children. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(1):220-225. doi: 10.1093/jac/dkaa397.

Laura Rita Iotti 
Mónica de Frutos 
Belén Lorenzo-Vidal 
José M. Eiros 

Nocardiosis diseminada

Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Article history

Received: 30 September 2023; Revision Requested: 20 November 2023; Revision Received: 22 November 2023;
Accepted: 19 December 2023; Published: 30 January 2024

Estimado Editor:

Se presenta a mujer de 61 años, diagnosticada de artritis reumatoide en tratamiento crónico con corticoide (metilprednisolona 8 mg/día desde hace 4 años), por mala tolerancia a tratamientos alternativos (inmunosupresores e inmunomoduladores). Consulta en urgencias hospitalarias por dorsalgia de catorce días de evolución que empeora con los movimientos respiratorios. Constantes al ingreso: temperatura 36,4°C, frecuencia cardíaca 95 lpm, PAM 67 mmHG, SaO₂ 92%. Al examen clínico la paciente se encuentra somnolienta, presenta hipofonía en ambos campos pulmonares, Glasgow 14/15 (apertura ocular a la orden verbal).

Análisis de ingreso: leucocitosis 40.700 con neutrofilia 95%, PCR 334 mg/L, procalcitonina 3,05 ng/mL, bioquímica hepática y renal sin alteraciones significativas. TAC toraco-abdominal sin contraste (paciente alérgica): derrame pleural bilateral, infiltrados pulmonares pequeños y nodulares bilaterales de predominio en lóbulos superiores, alguno cavitado.

La paciente ingresa a Unidad de Vigilancia Intensiva con diagnóstico de sepsis de posible origen respiratorio.

Se solicitan hemocultivos que se positivizan a las 72 horas: 2 viales aerobios positivos, cuya tinción de Gram evidenció bacilos grampositivos ramificados y arrosariados y 2 viales anaerobios que completan el tiempo de incubación resultando negativos. Al tercer día de incubación en estufa de 37°C con atmósfera de 5% de CO₂, en las placas de agar sangre cultivadas de los viales aerobios crecieron colonias blancas mates y rugosas. Se procedió a la identificación del microorganismo mediante técnica molecular de espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz/tiempo de vuelo (MALDI-TOF Vitek MS[®]): *Nocardia farcinica* (score 99,9%).

La sensibilidad antibiótica se determinó mediante técnica de difusión en gradiente utilizando tiras Etest[®] bioMérieux. Se interpretó antibiograma según Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011 [1] y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2023 PK/PD [2] (Tabla 1). Esta cepa se mostró sensible a amoxicilina/clavulánico (CMI 8 mg/L), ceftriaxona (CMI 2 mg/L), imipenem (CMI 0,5 mg/L), ciprofloxacino (CMI 0,38 mg/L), moxifloxacino (CMI 0,125 mg/L), amikacina (CMI 3 mg/L), linezolid (CMI 2 mg/L) y trimetoprim/sulfametoxazol (disco-placa, halo de inhibición 38 mm), y resistente a tobramicina (CMI 1.024 mg/L) y claritromicina (CMI 12 mg/L).

Se realiza además a la paciente otros estudios: cultivos de vigilancia que descartaron la presencia de hongos filamentosos, TAC craneal con numerosas lesiones nodulares en ambos hemisferios compatibles con abscesos cerebrales que impresionan infección por *Nocardia* (Figura 1); oftalmoscopia y ecocardiograma sin alteraciones. No se enviaron al Servicio de Microbiología muestras de tracto respiratorio ni de LCR.

La paciente, con diagnóstico de nocardiosis diseminada inició tratamiento con ceftriaxona y trimetoprim/sulfametoxazol intravenoso durante 6 semanas y posteriormente continuó con trimetoprim/sulfametoxazol oral hasta completar 6 meses. La evolución de la paciente ha sido satisfactoria, es seguida periódicamente en Medicina Interna.

Nocardia farcinica es una bacteria grampositiva, filamentosas, aeróbica estricta, débilmente ácido-alcohol-resistente. Tiene una estructura de pared con numerosos ácidos micólicos que condicionan una morfología irregular en la tinción de Gram. Tras la última revisión taxonómica está incluida en el complejo *Nocardia asteroides* perteneciente al orden *Actinomycetes* [3].

Se trata de bacterias saprófitas, habitualmente presentes en el suelo que se adquieren principalmente tras la inhalación de micelios bacterianos y, en nuestro medio, se ha documentado una mortalidad global del 25% y una incidencia anual de la

Correspondencia:
Laura Rita Iotti
Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega,
C. Dulzaina, 2, 47012, Valladolid, España.
E-mail: lriotti@saludcastillayleon.es

Tabla 1 Interpretación de sensibilidad antibiótica de *Nocardia* a los antimicrobianos ensayados

	CMI (mg/L)	Punto de corte CLSI (mg/L)		Punto de corte EUCAST (mg/L)	
		S	R	S	R
Amoxicilina/clavulánico	8	≤8/4	≥32/16	≤2	>8
Ceftriaxona	2	≤8	≥64	≤1	>2
Imipenem	0,5	≤4	≥16	≤2	>4
Ciprofloxacino	0,38	≤1	≥4	≤0,25	>0,5
Moxifloxacino	0,125	SD	SD	≤0,25	>0,25
Amikacina	3	≤8	≥16	≤1	>1
Linezolid	2	≤8	–*	≤2	>2
Tobramicina	1.024	≤4	≥16	≤0,5	>0,5
Claritromicina	12	≤2	≥8	IE	IE
Halo inhibición (mm)					
Trimetoprim/sulfametoxazol	38	SD	SD	IE	IE

*No se han identificado aislados de *Nocardia* con CMI mayor a 8 mg/L. SD: sin datos en la bibliografía revisada; IE: evidencia insuficiente.

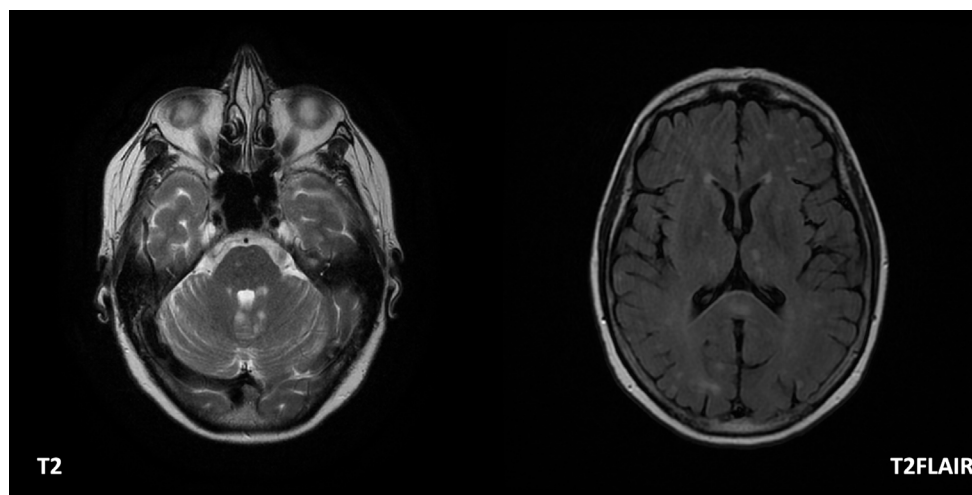


Figura 1 Múltiples lesiones nodulares hiperintensas en T2/T2 FLAIR en unión sustancia gris- blanca, esplenio del cuerpo calloso, tálamos y en el cerebelo, en relación con abscesos por *Nocardia*.

enfermedad de 0,4 casos por 100.000 habitantes [4,5].

La nocardiosis es una infección oportunista que afecta a personas con algún tipo de inmunosupresión celular (neoplasia sólida o hematológica), tratamiento con corticoides sistémicos, infección por virus de inmunodeficiencia humana, pacientes con fibrosis quística [5], post trasplante de células hematopoyéticas [6,7] y recientemente ha sido descrita la coinfección nocardiosis – COVID-19 [8].

Sus manifestaciones son variadas y puede presentarse de

forma aguda o más frecuentemente con una clínica larvada en el tiempo [8]. *N. farcinica*, produce afección pulmonar subaguda con imagen de condensación o nódulos cavitados, y, tras su diseminación, bacteriemia, abscesos cerebrales, infección cutánea y prácticamente afectación de cualquier órgano. La típica imagen extrapulmonar es un absceso subagudo [5] y en infecciones del sistema nervioso central, los abscesos cerebrales son los más frecuentes, en contraste con la meningitis y ventriculitis que son raras [9].

La mayoría de los aislados de *Nocardia* spp. se obtienen de muestras respiratorias y el diagnóstico etiológico de esta entidad por métodos convencionales es lento y reviste cierta dificultad [10].

La sensibilidad de *Nocardia* spp a los antibióticos puede variar según los aislados, lo que obliga a llevar a cabo pruebas de sensibilidad para guiar un tratamiento específico. En general trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco de elección, la respuesta clínica casi siempre es satisfactoria; en formas diseminadas se asocia a imipenem o amikacina. Puede ser resistente a cefalosporinas de tercera generación, claritromicina y aminoglucósidos (excepto amikacina) [3,5]; esta resistencia y la tendencia a diseminarse son causas de elevada mortalidad en individuos infectados [10].

Las infecciones por *Nocardia* pueden recurrir, lo cual implica que la terapia ha de ser prolongada (entre 6 y 12 meses) e implica vigilar a los pacientes por lo menos 6 meses tras la finalización del tratamiento [5]. El diagnóstico precoz y la administración de tratamiento dirigido pueden reducir la mortalidad de los pacientes [9].

Desde el año 2012 hasta el 2022 según datos de nuestro Servicio de Microbiología se han diagnosticado dos casos de nocardiosis, comportándose como una infección infrecuente, estrechamente asociada a alteración inmunitaria de los pacientes afectos.

N. farcinica es un microorganismo propenso a la diseminación sobre todo al sistema nervioso central (SNC).

Respecto al tratamiento, con frecuencia, es resistente a cefalosporinas, por lo que solo se recomienda su uso sólo tras la determinación de sensibilidad en el antibiograma; se recuerda la excelente actividad de trimetoprim/sulfametoxazol; este antimicrobiano tiene buena penetración a SNC y debe usarse de manera prolongada en infecciones diseminadas; además se sugiere su combinación inicial con imipenem o amikacina en estas últimas.

Se ha de recordar finalmente, que la combinación de factores de riesgo, imágenes pulmonares sospechosas y aislamiento de *Nocardia* procedente de alguna muestra clínica, debe sugerir estudios de extensión en la búsqueda de otros focos infecciosos de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Covadonga Sales Fernandez, médico radiólogo, por su aporte en la interpretación de las imágenes.

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. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes, 2nd edition. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 Mar. Report No.: M24-A2.
2. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0. 2023. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
3. Murray P, Rosenthal, Pfaller M. Microbiología Médica. Nocardia y bacterias relacionadas. En: Microbiología Médica, Séptima Edición. ELSEVIER, 2013, p. 228-34.
4. Artero A, Treviño A, Eiros J.M, de Mendoza C, Oteo J.A, Barreiro Pablo P, del Pozo J.L, Soriano V. Nocardiosis y Actinomycosis. En: Manual de Enfermedades Infecciosas y Terapia Antimicrobiana, Primera Edición. Unir Editorial, 2022, p. 302-09.
5. Fauci A.S, Jameson J.L, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Loscalzo J. Nocardiosis. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. Editorial Interamericana, 2020.
6. Grupo de Estudio Europeo para *Nocardia* en Trasplante de Células Hematopoyéticas. *Nocardia* Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Multicenter International Retrospective Study of the Infections Diseases Working Group of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Clin Infect Dis. 2022;75(1):88-97. doi:10.1093/cid/ciab866.
7. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Diadi-Prat J, Mounié D, Boiron P, Lortholay O, Rodriguez-Nava V. Pruebas de susceptibilidad a antibióticos e identificación de especies de aislados de *Nocardia*: un análisis retrospectivo de datos de un laboratorio experto francés, 2010-2015 Clin Microbiol Infect. 2019;25(4):489-495. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.013
8. Ortiz J, Jover F, Ortiz de la Tabla V, Delgado E. Pulmonary nocardiosis after covid-19 infection: case report and literature review. Rev Esp Quimioter 2023;36(4): 421-424. doi:10.37201/req/132.2022
9. Ratish B, Wilson A, Warriar A, Babu R, Ahammadunny R, Joy S. Nocardia farcinica ventriculitis and meningitis in an immunocompromised man with Crohn's disease. Infect Dis Now. 2021;51(6):572-574. doi: 10.1016/j.idnow.2020.11.011
10. Leli C, Moretti A, Guercini F, Cardaccia A, Furbetta L, Agnelli G, Bistoni F, Mencacci A. Fatal *Nocardia farcinica* bacteremia diagnosed by matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry in a patient with myelodysplastic syndrome treated with corticosteroids. Case Rep Med. 2013;2013:368637. doi: 10.1155/2013/368637

Elena Herranz-Bayo¹ 
Rafael Huarte-Lacunza² 
Pilar Sánchez-Chueca³
Irene Aguiló-Lafarga¹ 
Andrea Pinilla-Rello¹ 
Eva Sampedro-Calavia³

Monitorización farmacocinética de isavuconazol en un paciente con soporte de oxigenación por membrana extracorpórea

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

²Servicio de Farmacia y PROA, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Article history

Received: 5 October 2023; Revision Requested: 13 December 2023; Revision Received: 21 December 2023;
Accepted: 1 February 2024; Published: 9 February 2024

Estimado Editor:

Isavuconazol es un triazol utilizado en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Durante su desarrollo clínico [1] y en los estudios pivotaes se sugirió que no es necesaria la determinación de niveles, aunque no se han identificado las concentraciones umbral para una eficacia/toxicidad óptimas.

Sin embargo, datos en "vida real" han generado cierta controversia, autores como Andes, et al. [2] y otros, como la guía European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) [3], plantean la necesidad de monitorizar en casos de falta de respuesta al tratamiento, toxicidad inesperada, interacciones, patógenos con concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada o infecciones de difícil acceso.

Existen distintos casos publicados sobre niveles plasmáticos bajos en casos aislados que reciben isavuconazol mientras reciben soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) [4-6] y terapia de reemplazo renal, sugiriendo que isavuconazol puede ser secuestrado/adsorbido dentro del circuito ECMO durante los primeros días de tratamiento, provocando concentraciones plasmáticas bajas [5]. Otra razón podría ser el aumento del volumen de distribución en pacientes ECMO. Medicamentos como es el caso de isavuconazol, con alta unión a proteínas y elevada lipofiliidad, pueden sufrir un elevado secuestro dentro del circuito ECMO.

Sin embargo, otros autores como Mertens, et al. [7] plantean que sería necesario descartar otros posibles factores (entre pacientes y entre situaciones) que puedan explicar cierta variabilidad y también covariables asociadas de forma independiente con la exposición a isavuconazol (fallo orgánico, índice de masa corporal (IMC), disfunción hepática, etc.) en esta población de pacientes. Estos mismos autores presentan datos

de 4 pacientes con ECMO e isavuconazol, en el que hubo variabilidad en la adecuación de niveles, y plantean que pueden ser otros los factores que afecten independientemente del secuestro por las membranas del dispositivo [8].

En este contexto, presentamos el caso de un varón de 52 años, con un IMC >30 y sin antecedentes clínicos de interés, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tras politraumatismo por precipitación, presentando trauma torácico, trauma abdominal con lesión de ambas arterias renales e hipoperfusión renal. Se implantaron stents en ambas arterias renales repermeabilizándolas, pero a pesar de ello, presenta fracaso renal desde el ingreso con necesidad de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVC). Por empeoramiento respiratorio con insuficiencia respiratoria hipoxémica severa con rápida evolución a distrés respiratorio (SDRA) refractario a tratamiento médico, se inicia terapia con ECMO veno-venoso. Además, se aísla *Aspergillus fumigatus* en aspirado bronquial, con una CMI para isavuconazol de 0,5 mg/L.

Se comienza con isavuconazol dirigido al aislamiento previo de *Aspergillus*, junto con otros antimicrobianos para cubrir foco respiratorio. Se ajusta el antifúngico a HDFVC/ECMO, con la dosis habitual de carga (200 mg/8h dos días) incrementando la de mantenimiento a 100 mg/8h.

Durante el tratamiento con isavuconazol ajustado a ECMO (100 mg/8h) se realizó una determinación de los niveles plasmáticos del antifúngico a los 16 días de su inicio, obteniendo un valor valle de 3,23 mg/L (valores clínicos objetivos 2-4 mg/L [10]). Tras 16 días con ECMO, se retira el dispositivo por mejoría clínica, ajustando de nuevo isavuconazol a dosis estándar (200 mg/24h). Con esta nueva pauta se realizan dos determinaciones de niveles plasmáticos, uno al séptimo día de la modificación de la pauta posológica, obteniéndose 2,91 mg/L y otro a los 24 días, dando en este caso un valor que desciende por debajo del límite inferior del rango de referencia (1,98 mg/L), (Figura 1).

Correspondencia:
Elena Herranz Bayo
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
E-mail: eherranz@salud.aragon.es

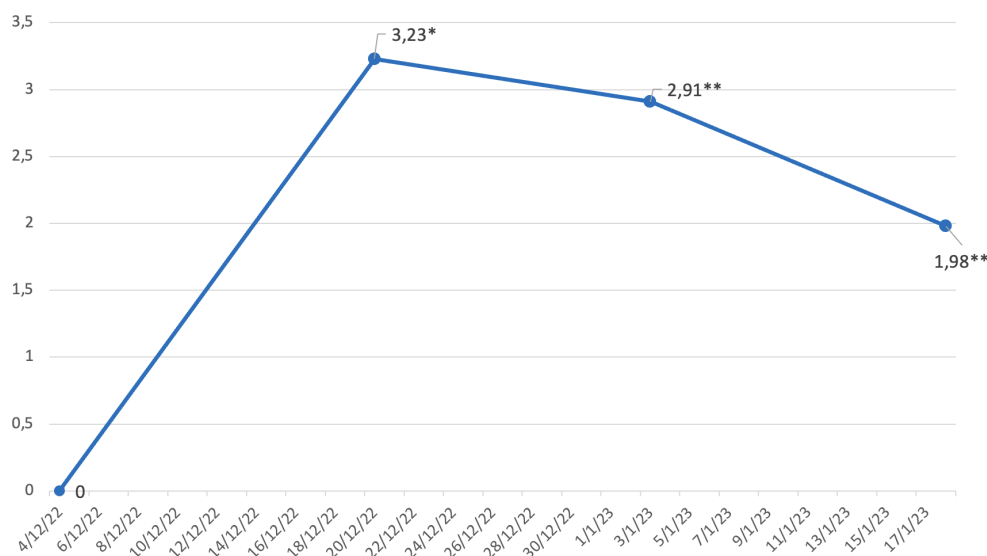


Figura 1 Niveles valle de isavuconazol (mg/L)

Rango de referencia: 2-4 mg/L

*Isavuconazol 100mg/8h, ECMO concomitante

**Isavuconazol 200mg/24h, ECMO finalizado

Si analizamos el primer nivel obtenido, 3,23 mg/L con una dosis de mantenimiento aumentada en un 50% (100 mg/8h), iría en concordancia con lo establecido por otros autores de la necesidad de aumentar la dosis en pacientes con ECMO, por el secuestro en el circuito y el aumento del volumen de distribución [4-6]. Sin embargo, los dos siguientes niveles nos generan mayor incertidumbre. Con el segundo nivel, tras 7 días volviendo a la pauta habitual de 200 mg/24h y sin ECMO, observamos una tendencia de descenso al disminuir un 9,9% el nivel valle, situación confirmada con el nivel sacado a los 24 días (con un descenso de hasta el 38,7%). La situación clínica del paciente era menos crítica que al inicio del ingreso, la función hepática era correcta, y, a pesar de tener un nivel de creatinina de 2 mg/dL, la ficha técnica indica que no es necesario ajustar isavuconazol a insuficiencia renal leve, moderada o grave [9], por lo que no es un posible argumento que justifique este descenso de los niveles.

Una probable explicación es el IMC >30 del paciente. En el estudio de Höhl, R. et al. [11], observaron cómo los niveles plasmáticos del antifúngico fueron significativamente más bajos entre los pacientes con IMC≥25, con una correlación de elevada importancia. En nuestro caso, el hecho de que en el segundo nivel (el primero con la pauta habitual de 200 mg/24h) todavía no se notase este descenso tan marcado, podría estar justificado por la elevada semivida del isavuconazol, que se sitúa entre las 100-130 horas [11].

Los cambios fisiopatológicos asociados a la obesidad llevan implícito una serie de alteraciones en los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de los fármacos. Para fármacos

de carácter lipófilo, como es el isavuconazol, el volumen de distribución generalmente se correlaciona mejor con el peso total del paciente. Varios artículos plantean que en pacientes con IMC >25 los niveles que se pueden obtener son bajos y, aunque no hay recomendaciones específicas sobre la dosificación, sí encontramos alguna referencia de que en el paciente crítico se ajuste a 3 días de dosis de carga y a una dosis de mantenimiento doble [12,13].

Acerca de la monitorización, hay autores que plantean que no es necesario monitorizar los niveles de isavuconazol. Andes, et al. [2] analizaron 283 muestras y el 90% de los pacientes se encontraban por encima de 1 mg/L con la dosis estándar. Lo comparaban con datos de 2459 muestras de ensayos clínicos y plantean que, en la mayoría de los casos, no sería necesaria la monitorización, aunque la media obtenida en uso clínico (2,98) fue estadísticamente inferior a la obtenida con las muestras de pacientes en ensayos (3,3).

Como se ha mencionado, los reportes de casos aislados que muestran la variabilidad en determinadas circunstancias sugieren la necesidad de seguir buscando aquellos factores farmacocinéticos clave que nos orienten a establecer cuando debemos monitorizar niveles de isavuconazol para optimizar la terapia.

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

- Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-response relationships for Isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(12):01034-17. doi:10.1128/AAC.01034-17
- Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(7):00585-18. doi:10.1128/AAC.00585-18
- Ullman AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, Reisinger A.C, Schilcher G, Eller F, et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77(9):2500-2505. doi: 10.1093/jac/dkac196.
- Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, et al. Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. *J Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 90. doi: 10.3390/jof6020090
- Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2020;40(1):89-95. doi: 10.1002/phar.2348
- Mertens B, Van daele R, Debabeye Y, Wauters J, Vandenbriele C, Bruggemann R, et al. Comment on: Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (12): 3526-3527, <https://doi.org/10.1093/jac/dkac316>
- Mertens B, Wauters J, Debabeye Y, Van Regenmortel N, Degezelle K, Meersseman F, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on the exposure to isavuconazole: a plea for thorough pharmacokinetic evaluation. *Crit Care.* 2022; 26 (227). doi: 10.1186/s13054-022-04093-y
- EMA/H/C/002734/0000. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cresamba International non-proprietary name: isavuconazol [Internet]. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresamba-epar-public-assessment-report_en.pdf
- North Bristol NHS Trust. Isavuconazole [Internet]. Available from: <https://www.nbt.nhs.uk/severn-pathology/requesting/test-information/isavuconazole>
- Höhl R, Bertram R, Kinzig M, Haarmeyer G.S, Baumgärtel M, Geise A, et al. (2022). Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: A monocentric retrospective analysis. *Mycoses.* 2022; 65(7):747-752. doi: 10.1111/myc.13469
- Chen N, Wang X, Li Y, Yang P, Huang M, Lu X. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Adult: A Systematic Review. *Infect Drug Resist.* 2023; 16:7559-7568. doi: 10.2147/IDR.S434622
- Perez L, Corne P, Pasquier G, Konecki C, Sadek M, Le Bihan C, et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole in critical care patients with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis and Monte Carlo Simulations of unlicensed high off-label doses. *Journal of Fungi.* 2023; 9(2):211. <https://doi.org/10.3390/jof9020211>

José María Serrano-Romero¹
Ana Román-de-la-Torre¹
José María Navarro-Marí¹ 
José Gutiérrez-Fernández^{1,2} 

La prueba β -Carba[®] puede determinar de forma rápida las carbapenemasas en la rutina del laboratorio de Microbiología

¹Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves e Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.

²Departamento de Microbiología, Universidad de Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.

Article history

Received: 31 October 2023; Revision Requested: 2 January 2024; Revision Received: 22 January 2024;
Accepted: 1 February 2024; Published: 13 February 2024

Estimado Editor:

La resistencia a antibióticos en microorganismos gram-negativos es un desafío para la salud pública global, particularmente la diseminación de la resistencia a carbapenémicos, causada por la producción de carbapenemasas. Contar en el laboratorio con técnicas que permitan la detección rápida y precisa de productores de carbapenemasas es esencial para el manejo clínico de los pacientes y combatir la propagación de microorganismos productores de carbapenemasas. Dos de las pruebas disponibles en el mercado, diseñadas con este propósito, son las inmunocromatografías como "NG-Test Carba-5[®]" (NG Biotech, Guipry, Francia) para la detección de las 5 principales familias de carbapenemasas (KPC, OXA-48-like, VIM, IMP y NDM) y " β -Carba test[®]" (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) que se basa en el cambio del color por la hidrólisis de un sustrato cromogénico, no publicado, en presencia de actividad carbapenemasa. El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento de la prueba β -Carba[®] frente a la inmunocromatografía para la detección rápida de carbapenemasas en la rutina diaria del laboratorio de microbiología.

Fueron estudiados 60 aislados, la mayoría recolectados prospectivamente, de muestras clínicas de orina (13) y frotis rectales (47) de pacientes hospitalizados en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Estos incluyen Enterobacterias [*Escherichia coli* (4), *Klebsiella pneumoniae* (38), *Enterobacter hormaechei* (4), *Enterobacter cloacae* (1), *Enterobacter kobei* (2), *Citrobacter freundii* (3)], *Pseudomonas aeruginosa* (5) y *Acinetobacter baumannii* (3) que mostraron un fenotipo de resistencia a cefalosporinas de 3^a y 4^a generación, además de resistencia a piperacilina-tazobactam y/o ertapenem, siguiendo criterios EUCAST 2023. Todos los aislamientos se analizaron con la prueba β -Carba[®] utilizando como pruebas de referencia

las inmunocromatografías Carba-5[®] y OXA-23 K-SeT[®] (Coris Bioconcept, Gembloux, Bélgica) para los aislados de *A. baumannii*. Se siguieron las instrucciones del fabricante en cada caso.

Los aislamientos fueron cultivados en los medios CHROMID ESBL[®] (bioMérieux, Marcy-L'Etoile, Francia) y CHROMID CPSO[®] (bioMérieux), de acuerdo al protocolo habitual de procesamiento de cada muestra en nuestro laboratorio. La prueba β -Carba[®] resultó fácil de leer e interpretar, considerando positivo el cambio de color de amarillo a cualquier otro tono. Sin embargo, observamos ambigüedad en la interpretación del color en un aislado de *K. pneumoniae* NDM y otro de *A. baumannii* OXA-23, que se resolvieron repitiendo la prueba, obteniendo resultados evidentes en esta ocasión. Esto podría atribuirse a una mala homogenización del inóculo o a una cantidad insuficiente de este.

Los resultados obtenidos durante el ensayo se resumen en la Tabla 1. β -Carba[®] mostró una sensibilidad del 96,8% y una especificidad del 100%. Estos resultados concuerdan con investigaciones previas, con sensibilidades entre 76,6% y 97,3%, y especificidades entre el 94% y el 100%, en colecciones de 150-300 aislados. Dichas colecciones se componen principalmente por enterobacterias productoras de KPC, VIM, IMP, NDM y OXA-48, e incluían algunos aislados de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* [1,2] así como carbapenemasas menos frecuentes en nuestro medio (GES, IMI, SME, OXA-204, OXA-10...) [1-5]. En nuestro ensayo, β -Carba[®] falló en la detección de una OXA-48 de *E. kobei* que mostró resistencia a ertapenem por el método de difusión en disco. Esto se ha descrito en estudios anteriores, con 23,5% de falsos negativos en *E. coli* OXA-48-like [6]. No se disponen de los valores de CMI, aunque el hecho anterior se puede deber a valores límite de esta o a otros mecanismos de resistencia asociados.

En nuestras manos, β -Carba[®] resultó una prueba de ejecución simple, proporcionando resultados fáciles de interpretar en 30 minutos de incubación comportándose uniformemente en los medios ESBL y CPSO. No obstante, también hemos ob-

Correspondencia:
Dr. José Gutiérrez Fernández
Laboratorio de Microbiología, Hospital Virgen de las Nieves
Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada
E-mail: josegf@ugr.es

Tabla 1 Comportamiento de los aislados para la detección de carbapenemasas.			
Microorganismos (n)	Inmunocromatografía CARBA-5®/ OXA-23	Medio	β -CARBA® positivas
<i>Enterobacterales</i> (52)	Negativa (29)	ESBL (26) CPSO (3)	0
	KPC (3)	CPSO	3
	OXA (11)	ESBL (4) CPSO (7)	10*
	VIM (6)	ESBL (1) CPSO (5)	6
	NDM (1)	CPSO	1
	VIM+KPC (1)	CPSO	1
	VIM+OXA (1)	ESBL	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5)	VIM (1)	CPSO	1
	IMP (4)	ESBL (1) CPSO (3)	4
<i>Acinetobacter baumannii</i> (3)	OXA-23 (3)	CPSO (3)	3

*1 aislado de *Enterobacter kobei* productor de OXA-48 resultó negativo a la prueba β -Carba®. ESBL (número de pruebas realizadas en aislados cultivados en medio CHROMID ESBL®). CPSO (número de pruebas realizadas en aislados cultivados en medio CHROMID CPSO®)

servado que es una prueba cuyo resultado se puede afectar por pequeñas variaciones del procesamiento, lo que podría explicar una reproducibilidad reducida descrita también en otros trabajos [2]. La ventaja de esta prueba para detectar actividad carbapenemasa radica en la posibilidad de unificar determinaciones, evitando la necesidad de tener múltiples inmunocromatografías en el laboratorio y simplificando el estudio de cribado de carbapenemasas. Aunque las inmunocromatografías tienen la ventaja de identificar las familias de carbapenemasas más frecuentes en nuestro medio, estas aumentan el coste del estudio de detección de carbapenemasas. En el caso de Carba-5® el coste aproximado por determinación es de 15€ frente a los 7€ de β -Carba®. No obstante, el valor de mercado de cada producto está sujeto a variaciones según distribuidor y país. Teniendo esto en cuenta, puede proponerse el uso de β -Carba® como prueba de cribado para detectar actividad carbapenemasa en aislados sospechosos, seguido de una prueba inmunocromatográfica. Este algoritmo permite identificar las carbapenemasas más prevalentes sin renunciar a detectar las carbapenemasas menos comunes de manera costo-efectiva.

Es nuestra intención seguir el estudio con diferentes especies bacterianas que produzcan una diversidad de carbapenemasas, ya que este trabajo es una comunicación preliminar que pretende sumar investigadores a este análisis.

En base a estos resultados podemos considerar β -Carba® como una potencial prueba fiable para detectar carbapenemasas en gramnegativos resistentes a cefalosporinas, piperacilina-tazobactam y/o ertapenem.

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

- Bernabeu S, Dortet L, Naas T. Evaluation of the β -CARBATM test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother. 2017;72(6):1646–1658. doi: 10.1093/jac/dkx061.
- Noël A, Huang TD, Berhin C, Hoebeke M, Bouchahrouf W, Yunus S, Bogaerts P, Glupczynski Y. Comparative evaluation of four phenotypic tests for the detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. J Clin Microbiol. 2017;55(2):510. doi: 10.1128/JCM.01853-16.
- Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, Göttig S, Saleh A, Stelzer Y, et al. Comparison of five methods for the detection of carbapenemases in Enterobacterales with a proposal for a new algorithm. Clin Microbiol Infect. 2019;25(10):1286.e9–1286.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.003.
- Chan WW, Campbell L, Doyle D, Pitout JD. Rapid detection of Enterobacterales that produce carbapenemases. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;98(2): 115120. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115120.

5. Bayraktar B, Barış A, Malkoçoğlu G, Erdemir D, Kına N. Comparison of Carba NP-Direct, Carbapenem Inactivation Method, and β -CARBA Tests for the Detection of Carbapenemase Production in Enterobacteriaceae. *Microb Drug Resist*. 2019;25:97–102. doi: 10.1089/mdr.2017.0427.
6. Compain F, Gallah S, Eckert C, Arlet G, Ramahefasolo A, Decré D, Lavollay M, Podglajen I. Assessment of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae with the rapid and easy-to-use chromogenic β -Carba test. *J Clin Microbiol*. 2016;54:3065–3068. doi: 10.1128/JCM.01912-16

Isabel Ramos¹
Adela Benítez-Cano¹ 
Sonia Luque²
Luisa Sorli³
Ramon Adalia¹

Penetración en líquido cefalorraquídeo y uso de ceftarolina en ventriculitis asociada a drenaje ventricular externo

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital del Mar, Barcelona, España.

²Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Barcelona, España.

³Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar, Barcelona, España.

Article history

Received: 3 November 2023; Revision Requested: 20 November 2023; Revision Received: 5 January 2024;
Accepted: 1 February 2024; Published: 13 February 2024

Estimado Editor:

Ceftarolina es una cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Staphylococcus epidermidis*, aprobada para el tratamiento de infecciones bacterianas de piel y partes blandas, así como para neumonía de adquisición comunitaria. Ceftarolina presenta baja unión a proteínas plasmáticas y buena penetración tisular, lo que lo convierten en un antibiótico idóneo para el tratamiento de meningitis postquirúrgicas y asociadas a drenajes ventriculares (DV).

Se trata de un paciente varón de 73 años, portador de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP) por hidrocefalia secundaria a varias recidivas de un meningioma frontal izquierdo. El paciente ingresó en nuestra unidad de críticos tras intervención quirúrgica urgente con retirada de la DVP, drenaje de empiema frontal derecho y colocación de drenaje ventricular externo (DVE) por presentar meningoventriculitis secundaria. Se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con meropenem y vancomicina por vía intravenosa (i.v.). En el cultivo de LCR se aisló *S. epidermidis* resistente a meticilina (CMI >2 mg/L) y linezolid (CMI > 4 mg/L) y sensible a vancomicina (CMI 2 mg/L) y daptomicina (CMI ≤ 0.5 mg/L) [1], por lo que se retiró meropenem y se mantuvo vancomicina i.v. e intratecal. Por persistencia de fiebre, LCR con signos de infección y cultivos persistentemente positivos para *S. epidermidis*, se decidió iniciar tratamiento con ceftarolina i.v. de rescate (ceftarolina 600 mg cada 8 horas en perfusión extendida de 6 horas), ya que otras alternativas con sensibilidad demostrada como daptomicina se consideraron inadecuadas debido a su escasa penetración en LCR [2]. Previamente se determinó la sensibilidad del aislado de *S. epidermidis* frente a ceftarolina median-

te Etest® (bioMérieux España S.A.) obteniendo una CMI de 2 mg/L. Se determinaron los niveles plasmáticos de ceftarolina los días 8 y 16 día de tratamiento en dos momentos (previo al inicio de la siguiente dosis ($C_{min,ee}$) y tras 1 hora desde el inicio de la perfusión extendida ($C_{1h,pp}$). El día 16 se extrajo además una muestra de LCR de forma concomitante a la $C_{min,ee}$ (Tabla 1). Las muestras sanguíneas fueron extraídas en tubos heparinizados e inmediatamente centrifugadas y congeladas a -80°C hasta su análisis. La determinación de niveles plasmáticos y en LCR de ceftarolina se realizó mediante técnica analítica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) modificada. El límite de cuantificación fue 0,5 mg/L. La curva de calibración fue lineal en el rango de concentraciones de 0,5 a 100 mg/L, y la precisión y exactitud fueron ≤ 15% a altas, medias y bajas concentraciones y [3].

La evolución del paciente fue favorable, con mejoría clínica y analítica. Tras obtener varios cultivos de LCR negativos, se suspendió el tratamiento antibiótico al cabo de un mes y se colocó una nueva DVP.

Se ha descrito el uso de ceftarolina para el tratamiento de meningitis e infecciones asociadas a DVE causadas por SARM [4-8], con un único caso publicado sobre el tratamiento con ceftarolina para infección del SNC asociada a DVE por *S. epidermidis* [9]. Para el tratamiento de la meningitis asociada a DV estaría indicado el empleo de linezolid, que presenta una excelente tasa de penetración (30-70 %) [10]. En nuestro caso, la CMI > 4 mg/L de linezolid planteó un reto terapéutico dada la escasez de alternativas, y se optó por el tratamiento con ceftarolina.

Mediante el empleo de la dosis de 600 mg cada 8 horas en perfusión extendida de 6 horas se consiguió mantener las concentraciones plasmáticas de ceftarolina cinco veces por encima de la CMI del microorganismo durante las 24 horas del día ($fT100\% > 5 \times CMI$), lo que se considera un índice PK/PD óptimo.

La capacidad de penetración de los fármacos en el SNC es

Correspondencia:
Adela Benítez-Cano
Hospital del Mar, Barcelona
Pº Marítimo 25-29, 08003 Barcelona
E-mail: abenitez-cano@psmar.cat

Tabla 1	Concentraciones de ceftarolina plasmáticas y en LCR al 8º y 16º día de tratamiento (mg/L).		
	Concentración plasmática		Concentración en LCR
	C _{min,cc}	C _{1h,pp}	C _{min,cc}
8º día	21,4	36,7	-
16º día	19,6	32,9	2,4

C_{min,cc}: concentración mínima en estado estacionario; C_{1h,pp}: concentración 1 hora posperfusión; LCR: líquido cefalorraquídeo.

uno de los principales factores determinantes de eficacia clínica en el tratamiento de la meningitis. En el caso de ceftarolina, estudios previos experimentales en modelos animales demostraron una capacidad de penetración aproximada del 14-15 % en meninges inflamadas, y alrededor del 3 % en meninge no inflamada, mientras que en humanos se han demostrado tasas de penetración inferiores, máximas de 7,6% en presencia de meninges inflamadas [4-7]. En nuestro caso, la tasa de penetración obtenida fue del 12,2 %. A pesar de que las tasas de penetración de ceftarolina en LCR son inferiores a las obtenidas con otros antibióticos como linezolid, su potencia y escasa fijación proteica (aproximadamente 20%), hacen que con frecuencia se alcancen concentraciones terapéuticas en LCR.

En conclusión, en tratamiento dirigido y de rescate puede ser una alternativa terapéutica útil en infecciones postquirúrgicas del SNC y asociadas a drenajes ventriculares. La penetración de ceftarolina, mejor que vancomicina o daptomicina, junto a su potencia in vitro la convierten en una opción interesante en este escenario.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.

2. Piva S, Di Paolo A, Galeotti L, Ceccherini F, Cordoni F, Signorini L, et al. Daptomycin Plasma and CSF Levels in Patients with Healthcare-Associated Meningitis. *Neurocrit Care*. 2019; 31:116-24. doi: 10.1007/s12028-018-0657-y.

3. Alarcia-Lacalle A, Barrasa H, Maynar J, Canut-Blasco A, Gómez-González C, Solinis MÁ, et al. Quantification of Ceftaroline in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection: Application to Pharmacokinetic

Studies. *Pharmaceutics*. 2021; 13:959. doi: 10.3390/pharmaceutics13070959.

4. Kuriakose SS, Rabbat M, Gallagher JC. Ceftaroline CSF concentrations in a patient with ventriculoperitoneal shunt-related meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:953-4. doi: 10.1093/jac/dku464.

5. Chauzy A, Nadji A, Combes J-C, Defrance N, Bouhemad B, Couet W, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of ceftaroline in neurosurgical patients with an external ventricular drain. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:675-81. doi: 10.1093/jac/dky489.


6. Roujansky A, Martin M, Gomart C, Hulin A, Mounier R. Multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* ventriculostomy-related infection successfully treated by intravenous ceftaroline after failure of daptomycin treatment. *World Neurosurgery* 2020; 136:221-5. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.013.

7. Cies JJ, Moore II WS, Enache A, Chopra A. Ceftaroline cerebrospinal fluid penetration in the treatment of a ventriculopleural shunt infection: a case report. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020; 25:336-9. doi: 10.5863/1551-6776-25.4.336.

8. Alonso A, Sánchez E, Ramos L, Sousa D, Serrano J, Míguez E, et al. Use of ceftaroline in complex central nervous system infections. *Rev Esp Quimioter*. 2023; 36:434-5. doi:10.37201/req/143.2022.

9. Roujansky A, Martin M, Gomart C, Hulin A, Mounier R. Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Ventriculostomy-Related Infection Successfully Treated by Intravenous Ceftaroline after Failure of Daptomycin Treatment. *World Neurosurg*. 2020; 136:221-5. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.013.

10. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31:1-12. PMID: 29390599..

Eduardo Rubio-Mora 
Juana Cacho-Calvo
Inmaculada Quiles Melero

An unexpected pathogen in the amniotic fluid of a patient with chorioamnionitis

Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Spain.

Article history

Received: 6 November 2023; Revision Requested: 13 November 2023; Revision Received: 15 December 2023;
Accepted: 1 February 2024; Published: 13 February 2024

Sir,

Chorioamnionitis can be defined as inflammation of the fetal membranes, usually as a result of infection of the chorioamnion and amniotic fluid [1]. Microbiological confirmation of chorioamnionitis is performed by culturing an amniotic fluid sample, which is the gold standard and most specific test for detecting intraamniotic infection [2].

Microorganisms can reach the amniotic fluid through various pathways. Chorioamnionitis is often caused by bacteria from the lower genital tract that can infect the amniotic fluid through an ascending mechanism [3,4].

Although rare pathogens have been reported to cause chorioamnionitis, little is known about the infection when caused by unusual bacteria. This study aims to provide new evidence on the clinical management and outcomes of chorioamnionitis caused by a pathogen that has not been previously reported in the literature as a causative agent of intraamniotic infection.

The following case involves a pregnant woman who presented to the emergency unit with increased vaginal discharge and hypogastric pain. The patient had a significant past medical history of three previous miscarriages. At the time of admission, she was afebrile and neither metrorrhagia nor amenorrhea were present. The patient was admitted to the gynecology unit where urine and vaginal discharge samples were collected. Both urinary tract infections and sexually transmitted infections (STIs) were ruled out. Further exploration led to a diagnosis of threatened preterm labor due to a prolapsed amniotic sac. As a result, the patient received a first cycle of atosiban, combined with magnesium sulfate, betamethasone, and prophylactic antibiotic therapy consisting of gentamicin (240 mg/24h for 6 days), ampicillin (1 g/6h for 7 days), and azithromycin (500 mg/12h for 6 days).

Shortly after, the patient presented amenorrhea and was diagnosed with preterm premature rupture of membranes. Blood analysis results showed leukocytosis but no other hematologic alterations were observed. An amniocentesis was performed due to suspicion of chorioamnionitis. The amniotic fluid sample was tested for sexually transmitted microorganisms (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomonas vaginalis*) and genital mycoplasmas (*Mycoplasma hominis*, *Ureplasma urealyticum* and *Ureplasma parvum*) using a real-time polymerase chain reaction (Allplex™ STI Essential Assay, Seegene®, Seoul, Republic of Korea). The results were negative for all tested microorganisms and mycoplasmas. Amniotic fluid was cultured in both aerobic and anaerobic media. Aerobic media included blood agar with ram blood and chocolate agar from Bioré, USA, and was incubated for 5 days at 37°C with 5% CO₂. Anaerobic media included anaerobic blood agar and anaerobic phenylethyl alcohol agar and was incubated for 5 days at 37°C in an anaerobic atmosphere. After 24 hours of incubation at 37°C with 5% CO₂, small colonies with abundant and pure growth were observed in blood agar. The microorganism was identified as *Lactobacillus rhamnosus* using MALDI-TOF (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) with a score of 2.14. Antibiotic prophylaxis was administered again using the same combination of antimicrobials and dosage as previously mentioned.

Despite these results, labor was not induced, and a clinical approach of watchful waiting was decided. Finally, two weeks after the amniocentesis, at 30 weeks of gestation, the patient went into labor. After delivery, microscopic examination of the placenta and umbilical cord confirmed acute histologic chorioamnionitis and funisitis. To the best of our knowledge, this is the first reported case of chorioamnionitis caused by *L. rhamnosus* in the literature.

While *Lactobacillus* species dominate healthy vaginal microbiota [5], they are seldom reported as causative agents of chorioamnionitis [1,6,7]. In a study conducted by Lannon SMR

Correspondence:
Eduardo Rubio-Mora at Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046. Madrid. Spain.
E-mail: ermora@salud.madrid.org

et al., *Lactobacillus* species were detected in the chorioamnion of pregnant women without chorioamnionitis or funisitis, suggesting that these microorganisms could be part of the normal microbial community that develops in the chorioamnion during labor [8].

Multiple studies have identified several risk factors for chorioamnionitis, including longer duration of membrane rupture (including premature rupture of membranes), prolonged labor, nulliparity, multiple vaginal exams, and colonization with group B *Streptococcus* or genital mycoplasmas [1,9]. In this case, the only reported risk factor was premature rupture of membranes, which may have allowed the *L. rhamnosus* to progress through an ascending mechanism from the genital microbiota to the amniotic fluid.

According to the literature, clinical management of chorioamnionitis should involve giving birth and administering broad-spectrum parenteral antibiotics, such as a combination of ampicillin and gentamicin [1,2,10]. In this case, delivery was not induced in an attempt to prolong gestation and maximize fetal development. Regarding antimicrobial treatment, the patient was administered ampicillin and gentamicin. Additionally, azithromycin was prescribed to cover genital mycoplasmas as soon as preterm premature rupture of membranes was diagnosed.

In conclusion, chorioamnionitis is a common infection during pregnancy and a significant risk factor for adverse maternal and perinatal outcomes. Although *Lactobacillus* species dominate the vaginal microbiota, they are rarely reported as causative agents of chorioamnionitis. This study provides new evidence on the clinical management and outcomes of chorioamnionitis caused by these bacteria. However, further studies are needed.

FUNDING







None to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37(2):339-54. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>.
2. N Tita, V Berghella, V Barss. Clinical chorioamnionitis. UpToDate Web. https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis?search=chorioamnionitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H14. 2023;Accessed 15 September 2023.
3. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. Epstein FH, editor. N Engl J Med. 2000;342(20):1500-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422007>.
4. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. J Pregnancy. 2013; 2013:1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/412831>.
5. Mendling W. Vaginal Microbiota. Adv Exp Med Biol. 2016;902:83-93. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_6.
6. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):349-79. <https://doi.org/10.1128/CMR.00091-16>.
7. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, Lambers DS, Chougnet CA, Stephenson SA, et al. Placental Infection With *Ureaplasma* species Is Associated With Histologic Chorioamnionitis and Adverse Outcomes in Moderately Preterm and Late-Preterm Infants. J Infect Dis. 2016;213(8):1340-7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv587>.
8. Lannon SMR, Adams Waldorf KM, Fiedler T, Kapur RP, Agnew K, Rajagopal L, et al. Parallel detection of lactobacillus and bacterial vaginosis-associated bacterial DNA in the chorioamnion and vagina of pregnant women at term. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2019;32(16):2702-10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1446208>.
9. Lukanović D, Batkoska M, Kavšek G, Druškovič M. Clinical chorioamnionitis: where do we stand now? Front Med. 2023;10:1191254. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023>.
10. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez ÁJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(6):848-69. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.044>.

Belén González Fernández¹ 
Sonsoles Garcinuño Pérez¹ 
Laura Sánchez-de Prada¹ 
Ignacio Eiros-Bachiller² 
José Antonio Brizuela Sanz³ 
José M. Eiros¹ 

Absceso en psoas secundario a infección de endoprótesis aortica abdominal por *Listeria monocytogenes*

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

²Servicio de Radiología General y Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

³Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Article history

Received: 17 November 2023; Revision Requested: 2 January 2024; Revision Received: 13 January 2024;

Accepted: 6 February 2024; Published: 20 February 2024

Estimado Editor:

Listeria monocytogenes es un microorganismo ampliamente distribuido en el medio ambiente siendo un patógeno humano de reconocida importancia, que origina principalmente, cuadros no invasivos en individuos inmunocompetentes. Puede ocasionar casos graves que, aunque poco frecuentes, engloban endocarditis, infección aórtica, infecciones del sistema nervioso central y sepsis. Las personas con mayor riesgo de padecer una infección invasiva son los neonatos, las embarazadas, los pacientes de edad avanzada y aquellos con una inmunidad celular alterada [1].

La infección de una endoprótesis vascular por *L. monocytogenes* es una entidad muy infrecuente, a pesar de la predisposición de este patógeno y su elevada afinidad por el endotelio vascular, así como por el epitelio artificial, lo que condiciona una elevada mortalidad. Clásicamente, el paradigma del tratamiento de una infección protésica consiste en la retirada del material protésico infectado asociado a antibioterapia [2-4]. En la mayoría de las ocasiones, se trata de un procedimiento de alto riesgo con una elevada morbilidad perioperatoria.

Los cuadros de infección del injerto aórtico por *L. monocytogenes* descritos en la literatura médica son escasos, siendo el primer reporte descrito en el año 1965 [5]. Mediante una búsqueda efectuada en PubMed, a través de la literatura inglesa y empleando los términos "endovascular, aortic, aneurysm graft, *L. monocytogenes*" hemos sido capaces de revisar casos descritos y sólo once han sido demostrados en el contexto de injerto de aorta endovascular. El objetivo de la presente contribución es exponer un caso de periaortitis abdominal por *L. monocytogenes* tras una reparación endovascular por un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal tratado con éxito de forma

preservada con drenaje directo del saco aórtico y tratamiento antibiótico a largo plazo, al tiempo que efectuamos una revisión de la literatura. Nuestro caso es, hasta donde conocemos, el decimosegundo caso de periaortitis abdominal por *L. monocytogenes* asociada a un injerto vascular [6].

Describimos el caso de un varón de 76 años de edad con antecedentes personales de hipertensión, dislipemia y artritis reumatoide. Como antecedentes quirúrgicos, refiere una endoprótesis bifurcada tipo "Endurant II" implantada en el año 2018 a consecuencia de un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. En el seguimiento posterior no mostró ninguna complicación hasta que en el año 2021 se realizó una RMN para control de su artritis reumatoide y se observó un absceso en el psoas izquierdo, con extensión en pared aórtica infrarrenal posterior.

Debido a que nuestro paciente estaba asintomático y tras valorar el elevado riesgo quirúrgico que suponía la cirugía, se optó por realizar tratamiento conservador por parte del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y Radiología Intervencionista, quienes realizaron un drenaje percutáneo del absceso y enviaron las muestras obtenidas al Servicio de Microbiología (Figura 1). Al paciente se le administró tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (ampicilina asociada a gentamicina iv) hasta conocer el resultado del antibiograma: *L. monocytogenes* sensible a penicilina. Asimismo, se caracterizó fenotípicamente: serotipo 4b; ST-3001; CC1. Los hemocultivos resultaron negativos. El paciente fue dado de alta con amoxicilina oral prescrita durante 12 semanas.

La última tomografía computarizada, realizada un año después del diagnóstico de la infección, mostraba persistencia de un mínimo foco de migración leucocitaria a nivel de la aorta abdominal infrarrenal. No se documentaron cambios gammagráficos relevantes con respecto al estudio previo, lo que sugiere resolución completa del absceso adyacente al músculo psoas izquierdo (Figura 2).

La infección de endoprótesis abdominal tras una aneu-

Correspondencia:
Belén González Fernández
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Avenida Ramón y Cajal, 3, 47003, Valladolid
E-mail: bgonzalezfer@saludcastillayleon.es



Figura 1 | SPECT-CT donde se aprecian focos de migración leucocitaria sobre absceso de psoas izquierdo adyacente a la aorta.

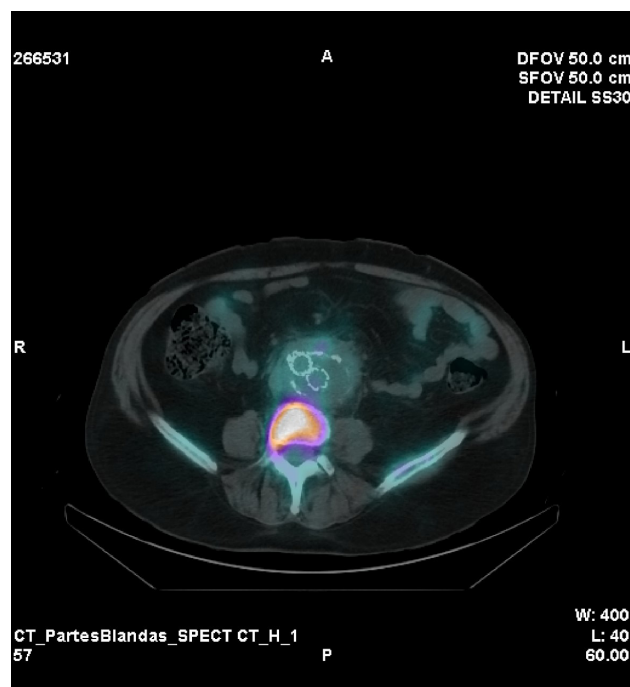


Figura 2 | Imagen de SPECT-CT en la que se objetiva la resolución completa del absceso adyacente al musculo psoas izquierdo.

risma de aorta abdominal es un evento infrecuente y *L. monocytogenes* es un agente causal poco común que asocia una elevada morbilidad (25-88%) [7]. Con independencia del hallazgo microbiológico, resultan sorprendentes dos hechos. En primer término, la ausencia de sintomatología en nuestro paciente, aun teniendo en cuenta el grado de inmunodepresión que éste presentaba por su patología de base (artritis reumatoide de carácter crónico y su tratamiento asociado). En segundo lugar, y como aspecto más discutible, la evolución favorable sin necesidad de retirar el material protésico infectado ni recambio valvular.

Debido a los pocos casos descritos en la literatura, la estrategia terapéutica no está bien definida. Clásicamente, el paradigma del tratamiento de una infección protésica consiste en la retirada del material protésico infectado y drenaje adicional asociado a antibioterapia. En pacientes con presentación insidiosa o alto riesgo quirúrgico podría ser interesante, como opción terapéutica inicial, instaurar un tratamiento antimicrobiano prolongado con preservación del injerto asociado a una estrecha vigilancia [8,9].

Parece oportuno establecer un diagnóstico etiológico para iniciar terapia antibiótica específica, evitando el uso precipitado de antimicrobianos, coadyuvante al tratamiento quirúrgico cuando este sea necesario. Sería interesante delimitar el alcance de estos pacientes y realizar protocolos consensuados y de colaboración basados en la evidencia científica entre las distintas especialidades médico-quirúrgicas para recomendar

un tratamiento óptimo en eficacia y duración.

FINANCIACIÓN

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





CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBIOGRAFÍA

1. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O'Gara PT, Lockhart PB, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(20):e412-e460. doi: 10.1161/CIR.0000000000000457.
2. Van Noyen R, Reybrouck R, Peeters P, Verheyen L, Vandepitte J. *Listeria monocytogenes* infection of a prosthetic vascular graft. Infection. 1993; 21(2):125-126. doi: 10.1007/BF01710749.
3. Saleem BR, Berger P, Zeebregts CJ, Slart RH, Verhoeven EL, van den Dungen JJ. Periaortic endograft infection due to *Listeria monocytogenes* treated with graft preservation. *J Vasc Surg*. 2008; 47(3):635-637. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.029.

4. Heikkinen L, Valtonen M, Lepäntalo M, Saimanen E, Järvinen A. In-frarenal endoluminal bifurcated stent graft infected with *Listeria monocytogenes*. *J Vasc Surg*. 1999; 29(3):554-556. doi: 10.1016/s0741-5214(99)70285-5.
5. Navarrete-Reyna A, Rosenstein DL, Sonnenwirth AC. Bacterial Aortic Aneurysm Due to *Listeria Monocytogenes*: First Report of an Aneurysm Caused by *Listeria*. *Am J Clin Pathol*. 1965; 43(5):438-444. <https://doi.org/10.1093/ajcp/43.5.438>.
6. Ma JW, Hu SY, Lin TC, Tsai CA. Psoas abscess associated with aortic endograft infection caused by bacteremia of *Listeria monocytogenes*: A case report and literature review (CARE Complaint). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(45):e17885. doi: 10.1097/MD.00000000000017885.
7. Lee JE, Cho WK, Nam CH, Jung MH, Kang JH, Suh BK. A case of meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* in a healthy child. *Korean J Pediatr*. 2010; 53(5):653-656. doi: 10.3345/kjp.2010.53.5.653.
8. Murphy EH, Szeto WY, Herdrich BJ, Jackson BM, Wang GJ, Bavaria JE, et al. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2013; 58(5):1179-1185. doi: 10.1016/j.jvs.2013.04.040.
9. Saleem BR, Meerwaldt R, Tiellu IF, Verhoeven EL, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg*. 2010; 200(1):47-52. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.018.

Xabier Larrea Urtaran¹
Anna Dordà Benito¹
Laura Gratacós Santanach¹ 
Elisabet Nogué Pujadas¹ 
Raquel Aguilar Salmeron¹ 
Xavier Salgado Serrano² 

Paciente con alergia a medicamentos antituberculosos de primera línea

¹Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.

²Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.

Article history

Received: 27 November 2023; Revision Requested: 2 February 2024; Revision Received: 2 February 2024;
Accepted: 6 February 2024; Published: 23 February 2024

Estimado editor:

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad mundial, aproximadamente 1,6 millones de personas al año, con una incidencia en el 2022 de 10,6 millones [1]. En España, en 2021 se notificaron 7,61 casos nuevos por cada 100.000 habitantes [2].

El tratamiento de primera línea es una combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en una fase intensiva de dos meses de duración, seguido de una fase de continuación de entre 4 y 10 meses con isoniazida y rifampicina [3].

En el caso de bacterias resistentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los fármacos en tres grupos estableciendo preferencias de utilización según la efectividad y seguridad (Tabla 1) [4].

Otro motivo de utilización de fármacos de segunda línea es la presencia de alergias a medicamentos (AM). Las AMs suponen el 15% de las reacciones adversas a medicamentos. Para diagnosticarlas, se suelen realizar pruebas cutáneas, como parches cutáneos, *prick test* (PT) y pruebas intradérmicas (PI), así como test de provocación (TDP) [5].

Presentamos el caso de una mujer de 60 años diagnosticada de reactivación de tuberculosis pulmonar que presentó alergia en forma de *rash* cutáneo al iniciar tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La paciente ingresa de forma programada para la reintroducción de los antituberculosos de manera progresiva (cada 72 horas).

La paciente presentaba alergia a ceftriaxona y levofloxacino. Como antecedentes patológicos presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar y tuberculosis pulmonar tratada en 2014.

Presentaba tos con expectoración mucopurulenta y disnea a esfuerzos basales con fiebre ocasional en los últimos dos meses. En la exploración física se observó roncus y espiración alargada a la auscultación respiratoria, hepatalgia y probable hepatomegalia.

Se realizaron tres cultivos de esputo siendo positivos por *Mycobacterium tuberculosis* sensible a rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. En la radiografía de tórax se observó una lesión cavitada en lóbulo superior derecho.

Debido a su historial de AM se planifica como pauta: etambutol 25 mg/kg/24h + pirazinamida 25 mg/kg/24h + linezolid 600 mg/12h por 15 días y posteriormente 600 mg/24 h + clofazimina 100 mg/24h + delamanid 100 mg/12h.

El día 0, se inició tratamiento con pirazinamida sin presentar ningún tipo de alergia. Posteriormente, el día +3 se ini-

Tabla 1 Grupos de fármacos recomendados para uso en tuberculosis multiresistentes y esquema de tratamiento.

Grupo	Fármacos
Grupo A (incluir los tres fármacos)	Levofloxacino o moxifloxacino
	Linezolid
	Bedaquilina
Grupo B (añadir uno o dos fármacos)	Clofazimina
	Cicloserina o terizidona
Grupo C (añadir para completar la pauta y cuando no se pueden utilizar fármacos de los grupos A y B).	Etambutol
	Delamanid
	Pirazinamida
	Imipenem-cilastatina o Meropenem
	Amikacina
	Etionamida o protionamida
	Ácido p-aminosalicílico

Correspondencia:
Xabier Larrea Urtaran
Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.
Avinguda de França, S/N
17007, Girona
E-mail: xabilarre@gmail.com

Tabla 2 Pruebas de alergias realizadas.

Fármaco	PT	PI1	PI2	Resultado
Isoniazida	60 mg/mL	0,6 mg/mL	6 mg/mL	Positiva PI1
Rifampicina	60 mg/mL	0,06 mg/mL	6 mg/mL	Positiva PT
Pirazinamida	250 mg	-	-	Negativo
Etambutol	100 mg/mL	0,1 mg/ml	1 mg/ml	Negativo
Levofloxacino	5 mg/mL	-	-	Positivo PT
Ciprofloxacino	1 mg/mL	0,02 mg/mL	-	Negativo

PT: prick test; PI1: prueba intradérmica 1; PI2: prueba intradérmica 2

ció el etambutol. El día +4 presentó un cuadro clínico asociado a una posible reacción alérgica (dificultad respiratoria, que se auto limitó persistiendo un leve *rash* eritematoso urticariforme en tronco superior). Se suspendió la administración de etambutol y se valoró realizar pruebas de alergias correspondientes antes de reintroducir el tratamiento.

En el laboratorio de farmacotecnia se fabricaron las pruebas de alergia consensuadas con el servicio de alergología (Tabla 2) [6], siguiendo las guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [7].

Se confirmó alergia a isoniazida, rifampicina y levofloxacino. Debido a la posible alergia presentada por la paciente a etambutol, éste se sustituyó por amikacina.

El día +7 se introdujo clofazimina, el día +10 delamanid, el día +13 linezolid y el día +15 amikacina, sin incidencias. El día +25 la paciente fue dada de alta con tratamiento antituberculoso domiciliario.

Recibió tratamiento durante 12 meses. Durante los dos primeros recibió cinco fármacos (amikacina, clofazimina, delamanid, pirazinamida y linezolid) y en los 10 meses posteriores siguió el mismo tratamiento con excepción de la amikacina.

Al finalizar el tratamiento, se realizaron tres cultivos de esputo siendo negativos y radiografía de tórax que mostró la resolución de las lesiones.

Respecto a la seguridad del tratamiento, presentó erupciones cutáneas (que se controlaron con antihistamínicos y corticoides), pigmentación de la piel y polineuropatía.

La confirmación de las AMs nos permite definir el tratamiento farmacológico con mayor seguridad.

En la literatura hay casos descritos de AM a antituberculosos, pero no se dispone de consenso en cuanto al abordaje a seguir. Por ello, en nuestro caso, se utilizó un esquema de tratamiento recomendado para *M. tuberculosis* multiresistente aunque fuese una bacteria sensible, siguiendo las recomendaciones de la OMS y guías clínicas [4,8,9].

Una de las limitaciones del caso fue que no se pudo confirmar la alergia a etambutol, ya que las pruebas cutáneas no presentan un 100% de sensibilidad o especificidad. El método

definitivo para establecer si un paciente puede tolerar un medicamento es el TDP [10]. A la paciente no se le realizó ya que estaba en tratamiento con otros cinco fármacos bien tolerados.

Durante el tratamiento ambulatorio, la paciente presentó reacciones dermatológicas que fueron controlados con antihistamínicos y corticoides. El tratamiento se mantuvo valorando beneficio riesgo dada la buena tolerancia de estos fármacos durante el ingreso.

En conclusión, las AMs suponen un problema de seguridad y condicionan el tratamiento a seguir. La utilización de pruebas diagnósticas a AM ayuda a establecer el tratamiento antituberculoso efectivo siguiendo las recomendaciones de la OMS, y de forma segura en un caso complejo de una paciente con varias alergias a antituberculosos de primera línea.

FINANCIACIÓN

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





CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2021. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2023 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe_Vigilancia%20TB_%202021.pdf
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642-1656. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019. [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Ramos B, Feal B, García M. Pruebas de alergia y desensibilizaciones. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2021 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:https://grupos-detrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-02_VOL9.pdf
6. Lobera T, Padial MA, Guerrero MA, Audicana MT, García JL. Concentraciones de principios activos y excipientes empleados para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas. En: Dávila JJ. Coordinador. Tratado de Alergología Tomo II. Madrid: Ergon; 2016.

7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Guia-BPP3.pdf>
8. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(9):501-509. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.006.
9. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93-e142. DOI: 10.1164/rccm.201909-1874ST.
10. Audicana MT, Ortega N, Lobera T, Blanca-López N, De la Parte B, García I, et al; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (Drug Allergy Committee). Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation Tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):385-403. DOI: 10.18176/jiaci.0681.

Domingo Fernández Vecilla¹ 
Mary Paz Roche Matheus^{2,7} 
María Carmen Nieto Toboso^{2,7}
Roberto Mongil Escudero³
Victor Miguel Martínez³
Itxaso Lombide Aguirre⁴
Josu Mirena Baraia-Etxaburu Artetxe⁴ 
Fernando Díez Renovales⁵
Jaume Rosselló Soria⁶
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{2,7} 

Secondary lumbosacral echinococcosis as presumptive sequelae of other primary locations

¹Microbiology Service. University Hospital Marqués de Valdecilla. Marqués de Valdecilla Research Institute (IDIVAL). Cantabria, Spain

²Clinical microbiology service. Basurto University Hospital. Bilbao, Spain.

³Traumatology and orthopaedics service of Basurto University Hospital, Bilbao, Spain.

⁴Infectious diseases service of Basurto University Hospital, Bilbao, Spain.

⁵Radiodiagnosis service of Basurto University Hospital, Bilbao, Spain.

⁶Pathology service of Basurto University Hospital, Bilbao, Spain.

⁷Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Bilbao, Spain.

Article history

Received: 8 December 2023; Revision Requested: 12 January 2024; Revision Received: 15 January 2024;

Accepted: 6 February 2024; Published: 23 February 2024

Sir,

A 62-year-old patient attended the emergency department due to increased pain in the lumbosacral spine in the last 2 months. At the examination, she presented worsening of her previous motor and sensory deficits in the lower extremities. The patient presented with a medical history of interest was hydatidosis with pulmonary cysts that required surgery at the age of 12 years and later liver cysts operated on at the age of 30 years. About 20 years ago she was diagnosed with lumbosacral hydatidosis with intolerance to albendazole due to hepatic toxicity, requiring a total of 13 surgical interventions (including arthrodesis of L1-L2-L3 vertebrae). Despite all these interventions, she presented poor clinical evolution with chronic low back pain and incomplete paraplegia.

A computed tomography (CT) scan of the lumbosacral region was performed, which showed a known multicystic lesion from L4 to S1 compressing the sacral canal and conjunctival foramina. A magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine was also conducted (Figure 1A and B), showing signs of osteolysis on L5 vertebrae with anterior displacement of the intersomatic devices, severe anterolisthesis and vertebral hydatidosis at L4-L5-S1. Clinical and radiological findings were consistent with progression of known lumbosacral hydatidosis, so the patient was admitted for surgery and intravenous (IV) treatment. Revision surgery of lumbosacral arthrodesis (L1-L3 vertebrae) and iliac screws was conducted. Unilocular cysts (Figure 1C) consistent with hydatid cysts were removed in the lumbar spine together with previous osteosynthesis material and lumbar arthrodesis. Samples were taken from the cysts (Figure 1D) for microbiology and pathological anatomy.

Protoscoleces and hooklets consistent with *E. granulosus*-complex were observed on saline wet mount (Figure 2C

and D) in microbiology laboratory. Hyalinized and calcified fibrous wall with structures compatible with hydatidosis were also observed using hematoxylin and eosin stain (Figure 2A and B). She received 1200 mg/12 h of oral praziquantel with no associated albendazole (due to previous episodes of hepatotoxicity). The patient improved her condition, being discharged with 1200 mg/12 h of oral praziquantel for three months. The patient improved significantly after three months, returning to baseline symptoms and improvement of the previous motor and sensory deficits. A lumbosacral CT was conducted six months after the admission with significant decrease of the collection size in subcutaneous cellular tissue in this area.

Cystic echinococcosis (CE) or hydatid disease is a parasitic zoonosis caused in humans by the larval stage of *Echinococcus granulosus sensu lato*, which includes five species: *E. granulosus sensu stricto*, *Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi* or *Echinococcus canadensis*, belonging to the cestode class. This disease is considered one of the 20 neglected tropical diseases by the World Health Organization [1]. CE has a global distribution, with higher prevalence in Mediterranean countries, North and East Africa or China, among others. Casulli *et al.* reported the incidence of cases in many European countries in a recent article. In Spain, the incidence in the period 1997–2020 was one case per 100,000 inhabitants, while in the period 2017–2019 it was 0.56 cases per 100,000 inhabitants, with a total of 10,675 reported cases and a decreasing trend since 1997 [1]. In Spain, the number of cases of CE seem to be underdiagnosed for two reasons: (a) only symptomatic patients are studied; and (b) reporting of cases to the epidemiological surveillance systems remain suboptimal. The review by Zabala *et al.* highlights this deficiency of the current European and Spanish reporting systems due to the disparity of cases reported in the literature compared to those declared [2]. CE is transmitted within the domestic domain, with dogs, foxes or wolves participating as definitive hosts, small ruminants as intermediate hosts and humans as accidental hosts [3]. Transmission to humans can occur by hand-

Correspondence:
Domingo Fernández Vecilla
Microbiology Service. University Hospital Marqués de Valdecilla. Marqués de Valdecilla
Research Institute (IDIVAL). Cantabria, Spain.
E-mail: domingofvec@gmail.com

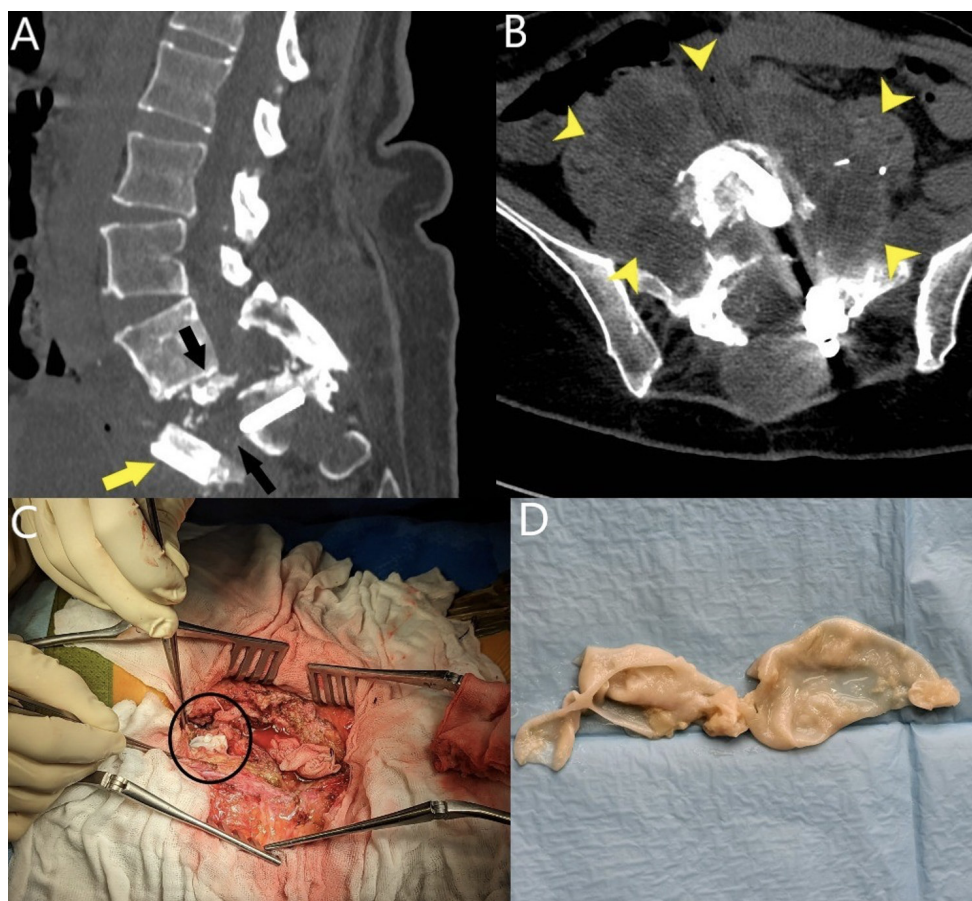


Figure 1 A: Osteolysis of the L5 vertebral body (black arrows), spondylolisthesis and displacement of the intervertebral device (yellow arrow). B: Multiple perivertebral hydatid cysts (yellow arrow head). C: Removal of hydatid cysts by instillation of hypertonic saline. D: Macroscopic aspect of hydatid cyst removed during spinal surgery.

to-mouth transfer or contamination with embryonated eggs of *E. granulosus sensu lato*.

Hydatid disease is usually asymptomatic until a complication occurs such as anaphylactic reaction after cyst rupture or mass effect on surrounding structures, and it is frequently an incidental finding. Most patients present with a single cystic lesion located in a single organ, most typically the liver (in up to 70% of cases) followed by the lungs as the second most common organ involved [4]. Rarely, *E. granulosus* can affect other organs such as abdominal or pleural cavities, kidney, brain or bones, among others [5, 6]. It can occur in primary form, exclusively in an extra-hepatic organ, concomitant with hepatic and pulmonary hydatidosis, or by peritoneal seeding secondary to rupture of an intra-abdominal hepatic hydatid cyst. Since the patient in this case had a history of previous hepatic and pulmonary hydatidosis, it is most likely that secondary seeding was present during some of the cystectomies. Spinal hydatidosis is rare, accounting for 0.5%-1% of total

cases, however, these account for up to 45% of total cases of CE affecting bone sites [7], with lower dorsal and lumbar regions as the most frequently affected sites, while involvement of cervical and sacral vertebrae is anecdotal [8]. The usual presentation includes symptoms of spinal cord compression as radiculopathy or myelopathy [9], and/or local pain due to destructive bone lesions or pathological fracture [10]. Alveolar echinococcosis (AE) caused by *Echinococcus multilocularis* should be considered in the presence of cysts due to their similarities with CE. AE occurs mainly in northern hemisphere, including central and northern Europe, Central Asia, northern Russia, northern Japan, north America, among other countries. AE is very rare in Spain, in fact, only two cases have been reported in the literature [11]. *E. multilocularis* forms multivesiculated cystic mass and shows peripheral infiltration with central necrosis, which resembles invasive malignant tumors. Whereas *E. granulosus* grows slowly to form unilocular cyst that expand and crowd the affected organs and tissues [12], being consistent with this case.

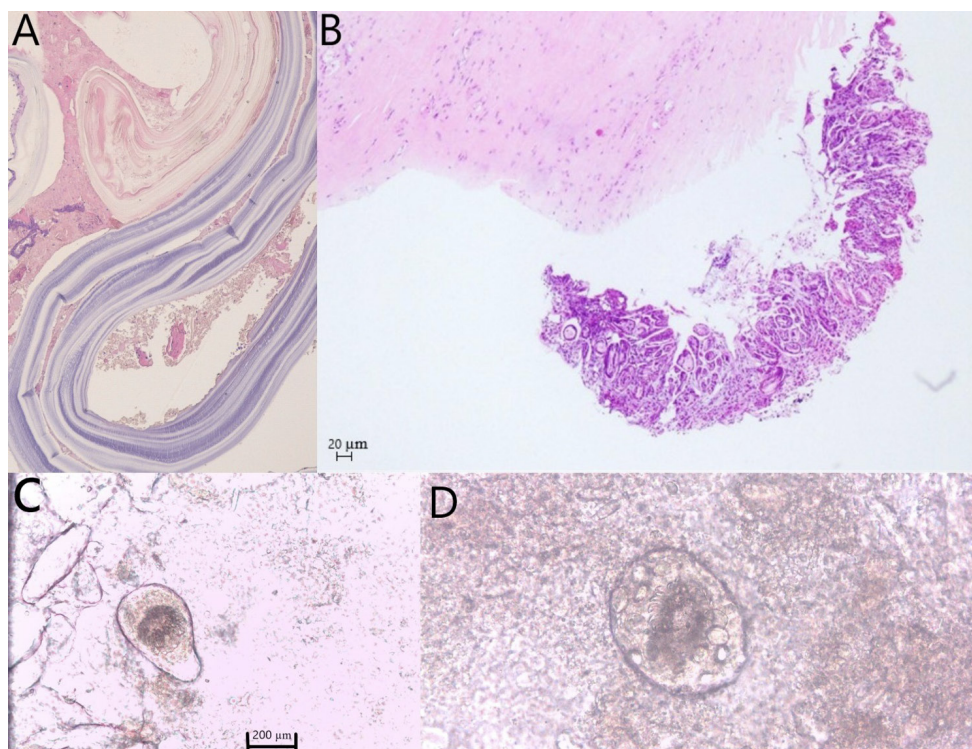


Figure 2

A: hematoxylin and eosin stain (H&E, x 400). Example of the layers of the hydatid cyst, with intermingled fibrinohematic tissue. On the right, the middle lamellar layer is identified and, loosely, disintegrated strips of the inner layer. **B:** 4x H&E stain. Histological section showing fragment nucleate germinal layer from which the brood capsule arises with proliferative vesicles artifacted by diathermy. **C and D:** multiple protoscoleces and hooklets consistent with the *E. granulosus* cestode were observed in saline wet amount from the clinical specimens.

CE diagnosis is fundamentally based on epidemiological history, clinical findings, serological tests and imaging studies. In fact, this disease has few specific imaging features: a non-enhancing cystic lesion with no proportionate oedema, the water lily sign and presence of multiple daughter cysts [13]. CT scan and MRI are techniques of choice for extra-abdominal cysts and as a form of pre-surgical assessment. ELISA, indirect haemagglutination and latex agglutination can be used for detection of serum antibodies [14]. The result have to be confirmed by a high specificity serological test such as Western Blot if the result is positive or if false negative is suspected. In this case, the patient presented medical history of hepatic and pulmonary hidatidosis, therefore the serological tests were not performed because it did not contribute anything to the diagnosis. Confirmation of cases is given by identification of parasite structures in the microscopic examination of the hydatid cyst fluid or in the histological samples, as well as by identification of its genome in invasive samples [15].

Treatment of CE is based on three important points: use of antiparasitics, surgery or percutaneous drainage (PAIR),

although the latter is contraindicated in cases of pulmonary cysts. In spinal hydatidosis, surgery is the treatment of choice with decompression of a compromised spinal cord and stabilization of a compromised spinal column [16]. Although it often does not prevent disease progression, it has been shown to prolong survival in some cases. Intraoperative use of benzimidazoles derivatives in the pre-, peri-, and postoperative is currently considered the treatment standard of spinal CE [7]. Monotherapy with albendazole have showed good results in patients with inoperable disease, in fact, el-Mufti M *et al.* reported a cure rate of 53% at a minimal follow-up time of two years with albendazole [17]. In addition, treatment with PAIR or radiotherapy could be useful in patients with extensive diseases, but up to now, its role remains undefined [7, 16]. Recurrence rates of spinal CE are high, especially in cases with vertebral bone involvement. Follow-up of the cases should be carried out every six months during the first two years with imaging and serological tests. Despite significant advances, spinal echinococcosis remains associated with a high degree of morbidity, disability and mortality.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Casulli A, Abela-Ridder B, Petrone D, Fabiani M, Bobić B, Carmena D *et al*. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEmE project. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar;23(3):e95-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00638-7.
- Zabala A, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Bosch-Nicolau P, Escollà-Vergé L, Espinosa-Pereiro J, Molina I. Imported cystic echinococcosis in Spain: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Oct 1;115(10):1184-1189. doi: 10.1093/trstmh/tra022.
- Armiñanzas C, Gutiérrez-Cuadra M, Fariñas MC. Hydatidosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(3):116-124.
- Agudelo Higuera NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. *J Clin Microbiol*. 2016 Mar;54(3):518-23. doi: 10.1128/JCM.02420-15.
- Sioutis S, Reppas L, Bekos A, Soulioti E, Saranteas T, Koulalis D, Sapkas G, Mavrogenis AF. Echinococcosis of the spine. *EFORT Open Rev*. 2021 Apr 1;6(4):288-296. doi: 10.1302/2058-5241.6.200130.
- Fernández Vecilla D, Saiz Camín M, Díaz de Tuesta Del Arco JL. Chronic cough in an immigrant patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;S2529-993X(23)00149-1. doi:10.1016/j.eimce.2023.05.001
- Abbassioun K, Amirjamshidi A. Diagnosis and management of hydatid cyst of the central nervous system: Part 2: Hydatid cysts of the skull, orbit, and spine. *Neurosurg Q*. 2001;11:10-6.
- Song X, Liu D, Wen H. Diagnostic pitfalls of spinal echinococcosis. *J Spinal Disord Tech*. 2007 Apr;20(2):180-5. doi: 10.1097/01.bsd.0000211288.37013.42.
- Ashraf A, Kirmani AR, Bhat AR, Sarmast AH. A rare case of recurrent primary spinal echinococcosis. *Asian J Neurosurg*. 2013 Oct;8(4):206-8. doi: 10.4103/1793-5482.125679.
- Mansfield BS, Pieton K, Pather S. Spinal Cystic Echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Jan;100(1):9-10. doi: 10.4269/ajtmh.18-0588.
- Herrador Z, Siles-Lucas M, Aparicio P, Lopez-Velez R, Gherasim A, Garate T, Benito A. Cystic Echinococcosis Epidemiology in Spain Based on Hospitalization Records, 1997-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 22;10(8):e0004942. doi: 10.1371/journal.pntd.0004942.
- Ahn CS, Kim JG, Han X, Kang I, Kong Y. Comparison of *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus granulosus* hydatid fluid proteome provides molecular strategies for specialized host-parasite interactions. *Oncotarget*. 2017 Sep 8;8(57):97009-97024. doi: 10.18632/oncotarget.20761.
- Kovoor JM, Thomas RD, Chandrashekhar HS, Jayakumar PN, Pillai S, Shankar SK. Neurohydatidosis. *Australas Radiol*. 2007 Oct;51(5):406-11. doi: 10.1111/j.1440-1673.2007.01860.x. PMID: 17803790.
- Ito A, Craig PS. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. *Trends Parasitol*. 2003 Sep;19(9):377-81. doi: 10.1016/s1471-4922(03)00200-9.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010 Apr;114(1):1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001.
- Neumayr A, Tamarozzi F, Goblirsch S, Blum J, Brunetti E. Spinal cystic echinococcosis--a systematic analysis and review of the literature: part 2. Treatment, follow-up and outcome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Sep 19;7(9):e2458. doi: 10.1371/journal.pntd.0002458.
- el-Mufti M, Kamag A, Ibrahim H, Taktuk S, Swaisi I, Zaidan A, Sameen A, Shimbish F, Bouzghaiba W, Haasi S, et al. Albendazole therapy of hydatid disease: 2-year follow-up of 40 cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1993 Jun;87(3):241-6. doi: 10.1080/00034983.1993.11812762.