

Presentación

Francisco Javier Candel^{1,2}
Ana Belén García-García¹
Marina Peñuelas¹
Ana García-Alvarez³
Flavia Chiarella¹
Laura López-González¹
Cristina García-Salguero¹
Clara Lejárraga¹
Iciar Rodríguez-Avial¹

Actualización en Patología Infecciosa 2016

¹Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos incrementa su impacto sanitario, social y económico. A todos los niveles (estatal, autonómico y local) surgen iniciativas para poder contener el problema de las resistencias. La actualización de este año 2016, estudia aspectos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de las bacterias multirresistentes, así como los recursos para su abordaje terapéutico, desde los fármacos antiguos hasta los modernos, desde las combinaciones terapéuticas hasta la optimización con programas de stewardship. Desde el punto de vista de la infección fúngica se plantean escenarios con nuevas especies de levaduras o nuevos contextos clínicos en hongos filamentosos. En el ámbito pediátrico se analizan homologías y diferencias con la Infección fúngica invasiva del adulto. Por último, en el ámbito de la parasitología, se revisa el tratamiento de la malaria grave importada o el de aquella resistente a antipalúdicos.

Palabras clave: Enfermedades Infecciosas, conceptos actuales

Update in Infectious Diseases 2016

ABSTRACT

Antimicrobial resistance increases its health, social and economic impact. In all areas (state, regional and local), initiatives to try to contain the problem of resistance arise. In the update of this year 2016, we study microbiological, epidemiological and clinical aspects of multi-resistant bacteria, as well as resources for therapeutic approach, from ancient to

modern drugs from therapeutic combinations to optimization Stewardship programs. In the case of fungal infection, we analyze clinical scenarios with different species in yeast or new clinical settings in filamentous fungi. Taking paediatric population, homologies and differences with adults in invasive fungal infection were compared. Finally in the field of parasitology, treatment of severe malaria imported or that resistant to anti-malarial drugs were reviewed.

Key words: Infectious diseases, current concepts

INTRODUCCIÓN

El pasado mes de enero tuvo lugar en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid el "IV Curso de Actualización en Patología Infecciosa y Antimicrobianos de Uso Clínico". Se trata de una actividad científica que fue acreditada por la Comunidad de Madrid y que goza del aval científico de la SEIMC, de la SEQ y de la SMMC. Ante una asistencia multidisciplinar, compuesta por más de 450 médicos residentes y adjuntos jóvenes de todas las especialidades relacionadas con la infección, los profesores realizaron una puesta al día de los aspectos más relevantes sobre bacteriología, micología y parasitología.

El presente suplemento de la revista recoge los resúmenes de las conferencias impartidas en el curso presencial. Además incluye el cuestionario con el que se evaluó a los alumnos y una hoja de respuestas acertadas para poder contrastar los resultados. Se han agrupado las revisiones bajo tres grandes epígrafes, bacteriología, micología y parasitología, para garantizar un mayor carácter docente.

BACTERIOLOGÍA

Infección por grampositivos resistentes. La Dra. Cencenado presentó datos sobre la epidemiología de la infección por grampositivos resistentes. En diversos estudios se ha podido demostrar en la infección por *S. aureus*, la emergencia de

Correspondencia:
Francisco Javier Candel González.
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.
Avda Doctor Martín Lágos s/n28040 Madrid. Spain.
E-mail: fj.candel@gmail.com

cepas con resistencia de alto nivel a vancomicina (cepas GISA y hGISA), que aunque son muy poco frecuentes, anulan a vancomicina como opción terapéutica¹. En lo que respecta a linezolid, la resistencia es prácticamente anecdótica a nivel mundial pero se han descrito brotes de cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid en todo el mundo, con mayor frecuencia en Estados Unidos, España y Japón. Los estafilococos coagulasa negativa (ECN) presentaron mayores tasas de resistencias a todos los antimicrobianos evaluados, con la excepción de la vancomicina, observándose en los últimos años una emergencia de la resistencia a linezolid en ECN principalmente en aislados procedentes de unidades de cuidados intensivos. En relación a los enterococos, la resistencia a linezolid es anecdótica (inferior al 1%), sin embargo es más frecuente la existencia de cepas de enterococo resistentes a la daptomicina².

En relación a la terapia empírica de la infección por grampositivos resistentes el Dr. González del Castillo revisó la infección de piel y partes blandas (IPPB) y neumonía socio-sanitaria. En cuanto a IPPB se prestó especial relevancia a que la selección del antibiótico debe basarse en descartar la infección necrotizante, valorar la gravedad y comorbilidad del paciente y determinar el riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)³. En relación a la neumonía, el Dr. González puso interés en la correlación entre la etiología, la comorbilidad, la situación funcional basal del paciente, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibidos, el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia. Aunque en el paciente institucionalizado, *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, se puede observar mayor incidencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con patología respiratoria crónica y mayor aislamiento de enterobacterias en pacientes con deterioro funcional⁴.

En relación a la terapia dirigida y dado el incremento progresivo de las resistencias a meticilina, se ha incrementado uso de vancomicina, dando lugar a un aumento progresivo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a este fármaco. Como consecuencia, se ha descrito la aparición de cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (CMI 4-8 mg/L) y heteroresistencia, asociadas con un mayor riesgo de fracaso terapéutico al usar vancomicina. El riesgo de fracaso durante el tratamiento con vancomicina impulsa la búsqueda de marcadores pronósticos de la respuesta al tratamiento, como por ejemplo la disfunción del gen *agr*¹, así como el desarrollo de terapias alternativas a vancomicina (daptomicina, linezolid y trimetoprim-sulfametoxazol), o las nuevas formulaciones anti-SARM como ceftarolina, telavancina, dalbavancina y fosfato de tedizolid, e incluso la búsqueda de sinergias antimicrobianas⁵.

Infección por gramnegativos resistentes. Entrando en la epidemiología de la infección por gramnegativos resistentes, El Dr Cantón comentó un tema que preocupa especialmente como es el desarrollo de resistencias entre los bacilos gramnegativos. Para combatir esta situación se ha implantado un Plan Nacional de lucha contra la Resistencia. Este problema se ha asociado fundamentalmente a los clones de alto riesgo

(CAR)^{6,7}, que debido a la alta presión antibiótica a la que son sometidos, son capaces de acumular y transferir numerosos genes de resistencia. Entre los microorganismos que más problemas están produciendo podemos destacar las enterobacterias portadoras de BLEE y las portadoras de carbapenemasas (EPC). En España, las primeras EPC fueron de tipo VIM e IMP, pero actualmente nos enfrentamos a un aumento drástico de OXA-48 desde su descubrimiento en 2009⁸.

La realidad de las infecciones por bacterias multirresistentes y la falta de un tratamiento óptimo para su abordaje es el principal tema que trata el Dr. Maseda, ya que estudios demuestran que más del 21% de las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos resistentes, con el correspondiente impacto sanitario⁹. Debido a estas razones, el tratamiento empírico de la infección intraabdominal complicada o de la infección del tracto urinario (ITU) es un desafío hoy día. Frente a esta perspectiva el Dr. Maseda nos presentó dos nuevas alternativas terapéuticas: ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. Ceftolozano es una cefalosporina antipseudomónica derivada de ceftazidima y asociada a un inhibidor de β -lactamasa (tazobactam) que le confiere una superior actividad *in vitro* frente a especies de *Pseudomonas* sp. El segundo es también un derivado de ceftazidima, pero asociada a otro inhibidor (avibactam), con un perfil activo frente a enterobacterias portadoras de carbapenemasas tipo KPC. Ambas alternativas son activas frente a las BLEE.

En terapia dirigida, el efecto sinérgico de colistina, incluso la triple combinación de la misma con un carbapenem más rifampicina, es una de las muchas ideas recaladas por el Dr. Martínez frente a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. La revisión de varios estudios referentes a neumonía asociada a ventilación mecánica sugieren la nebulización de colistimetato, reduciendo así la morbimortalidad y el tiempo de curación. Ensayos clínicos en pacientes con esta patología, nos muestran la correlación de una dosis doble de tigeciclina con un aumento en la tasa de curación o mayor supervivencia. También se hizo mención al uso de los aminoglucosidos nebulizados, por su efecto clínico beneficioso derivado de su alta concentración en la vía bronquial, y por la reducción de la resistencia a estos antibióticos administrados por vía intravenosa¹⁰.

Ceftolozano-tazobactam se planteó como tratamiento de elección frente a *P. aeruginosa* multirresistente, siempre asociado a otro fármaco antipseudomónico en pacientes críticos o neumonía nosocomial. Entre otras combinaciones posibles se plantó la asociación de un carbapenem antipseudomónico, fosfomicina o rifampicina, incluso en terapia triple. En el caso de infecciones graves causadas por *A. baumannii*, se considera de elección sulbactam a dosis altas, dado que en estudios observacionales esta pauta ha resultado tan eficaz como colistina y es menos tóxica¹¹. El aumento de enterobacterias productoras de carbapenemasas es un problema bien conocido, y el uso monoterapia con cualquier antibiótico activo *in vitro* se ha asociado con una mayor mortalidad que la terapia combinada con un carbapenem y al menos otro antibiótico activo. En los regímenes combinados, las carbapenemas parecen ser eficaces si la CMI es ≤ 8 mg/L y la combinación triple de carbapenémico,

tigeciclina y colistina o aminoglucósido podría ser especialmente efectiva¹².

Infección por micobacterias resistentes. El Dr. Santiago Moreno presentó la situación epidemiológica y los nuevos fármacos y esquemas terapéuticos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB). La MDR-TB se ha convertido en un problema a nivel mundial alcanzando un 3,3% de los nuevos casos diagnosticados. Las escasas opciones terapéuticas disponibles dificultan el manejo de esta enfermedad, la cual debe incluir en su esquema de tratamiento al menos 4 fármacos de actividad conocida. Entre las nuevas opciones podemos destacar: linezolid, con excelente actividad *in vitro*¹³, pero cuyo problema es el desarrollo de efectos tóxicos en tratamientos prolongados; delamanib que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular y la respiración celular; y bedaquilina (TMC207) que inhibe la ATP sintetasa de la bacteria¹⁴.

Recursos terapéuticos frente a microorganismos multirresistentes. El desarrollo de nuevos antibióticos activos frente a bacterias resistentes no es proporcional al incremento de dichas resistencias. Esto ha propiciado la reutilización, a mayores dosis, de antibióticos casi abandonados como fosfomicina, colistina y tigeciclina, que se han reivindicado como tratamiento de elección, sobre todo en combinación¹². Afortunadamente, también se han incorporado al mercado una serie de antibióticos que vienen a presentar una alternativa más efectiva y menos tóxica para el tratamiento de algunas infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes (ceftazidima/avibactam para Enterobacterias productoras de carbapenemasas, ceftolozano/tazobactam para *Pseudomonas* sp.) y cocos grampositivos (dalbavancina, tedizolid, ceftarolina).

El Dr. Martínez Sagasti, planteo en su conferencia que los antimicrobianos activos frente a bacterias multirresistentes (MDR) deben reservarse para el tratamiento dirigido por antibiograma y para el tratamiento empírico, a las dosis más altas posibles, del paciente neutropénico o en shock séptico en el que exista alta sospecha de MDR basada en detección de factores de riesgo y el conocimiento de la epidemiología local. Cuando la sospecha es de BLEE, los carbapenémicos son la mejor opción¹². En los casos de shock séptico, la asociación de antibióticos incluyendo un betalactámico puede ser más beneficiosa que la monoterapia; y cuando nos enfrentamos a carbapenemasas, la combinación antibiótica incluyendo un carbapenem y/o colistina parece ser superior a la monoterapia¹⁵. Por tanto, para elegir la mejor combinación y dosificación antibiótica es necesaria una visión interdisciplinar de la infección.

Con el fin de mejorar el pronóstico de las infecciones graves, cuya mortalidad asociada sigue siendo inadmisibles, y reducir el problema de las resistencias bacterianas, que evolucionan de forma dramática, es necesario una mayor implicación de la administración y un mayor nivel de conciencia social. Sin embargo, a pesar de ello, la puesta en marcha de los PROA aparece como la mejor opción para desplegar políticas de antibióticos más efectivas y ecológicas¹⁶. Se trata de programas liderados por expertos en enfermedades infecciosas y tratamiento antimicrobiano que tienen como objetivos principales mejorar la

efectividad de la antibioterapia y reducir la exposición a antibióticos¹⁷, para reducir así la emergencia y desarrollo de las resistencias, mediante la asesoría individual y colectiva de la calidad del tratamiento de las infecciones graves y mediante medidas intervencionistas de desescalada y acortamiento de la duración de los tratamientos¹⁸. Así, para abordar con mejores garantías el reto de las resistencias microbianas es necesario consolidar los PROA con profesionales expertos que sean capaces de mejorar los resultados clínicos, de conseguir mayor apoyo institucional, de integrarse en redes corporativas que compartan estos objetivos y que incluyan la alianza con la Industria Farmacéutica.

MICOLOGÍA

En la parte dedicada a la actualización sobre levaduras, se presentó la candidiasis intraabdominal como la segunda forma de candidiasis invasora más frecuente asociada a una elevada mortalidad en el paciente crítico. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos la mortalidad asociada a candidiasis no ha descendido de manera significativa¹⁹. En las últimas décadas se está observando un cambio epidemiológico importante apreciándose un incremento en las especies de *Candida* no *albicans*. El diagnóstico y el tratamiento precoz están asociados con un mejor pronóstico. La clave para mejorar el mismo radica en el uso conjunto de scores predictivos que permitan la identificación de pacientes que se beneficiarían de un tratamiento anticipado, así como en la utilización de técnicas diagnósticas independientes de cultivo. Es por ello que se necesiten instaurar nuevos métodos diagnósticos: la detección combinada mediante ELISA, la hibridación con sondas PNA-FISH, la espectrometría de masas MALDI-TOF o las técnicas de detección de ácidos nucleicos. El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe realizarse mediante la administración de una equinocandina. Hay evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos^{20, 21}.

La actualización sobre hongos filamentosos trató dos aspectos emergentes: los nuevos nichos de la infección por hongos filamentosos y la infección fúngica en el ámbito pediátrico. Aunque clásicamente la aspergilosis pulmonar invasiva (API) se asocia a pacientes inmunodeprimidos por neoplasias hematológicas, trasplantes de progenitores hematopoyéticos y trasplantes de órgano sólido, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia en pacientes no neutropénicos con patologías como EPOC o cirrosis descompensada²². En estos pacientes la antibioterapia de alto espectro y el uso de corticoides, entre otros, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de API. La falta de sospecha y la inespecificidad de la clínica, diferente a la de pacientes neutropénicos, conllevan un retraso en el diagnóstico, lo que resulta en tasas de mortalidad superiores a las encontradas en API de pacientes neutropénicos. Debido a que las estrategias en la detección de esta infección en pacientes neutropénicos no son aplicables en estos pacientes, se han propuesto algunos algoritmos de diagnóstico más especí-

ficos²³. Anfotericina B y voriconazol (especialmente combinado con anidulafungina) son los antifúngicos de elección en el tratamiento^{24,25}.

Los principales grupos de riesgo en infección fúngica invasora (IFI) pediátrica son los recién nacidos prematuros, niños con patologías hemato-oncológicas, receptores de trasplante e ingresados en cuidados intensivos. En ellos, al igual que en población adulta, la afectación del sistema inmune y el frecuente uso de antibióticos favorecen la colonización y la infección fúngica²⁶. Los principales especies causantes de IFI en pediatría son *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Aspergillus fumigatus*²⁷. La mortalidad se mantiene ligeramente inferior a la observada en adultos en candidiasis invasora, pero en aspergilosis invasora es elevada y similar. La clínica es comparable a la encontrada en adultos, aunque es más inespecífica, sobre todo en neonatos. En cuanto al diagnóstico hay que destacar la baja sensibilidad de los hemocultivos, la limitación en el uso de biomarcadores, y el uso de la PCR, técnica que se perfila adecuada, rápida y sensible en estos pacientes. Los protocolos de tratamiento son similares a los de adultos, pero existe menor grado de evidencia y recomendación²⁸, siendo necesarias la monitorización y la realización de más estudios de farmacocinética y seguridad. Destacan por su uso en estos pacientes flucanazol, voriconazol, micafungina y anfotericina B liposomal.

PARASITOLOGÍA

La actualización en Parasitología corrió a cargo del Profesor López-Vélez, que trató aspectos relacionados con el abordaje actual de la malaria grave importada y con la resistencia a antipalúdicos. En el abordaje terapéutico de la malaria grave importada el Dr. López-Vélez esquematizó el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de esta forma grave de enfermedad. Resumió la definición de malaria grave como una emergencia diagnóstica y terapéutica con gran impacto a nivel mundial por incidencia y mortalidad. Además, comentó que en España, la gran mayoría de los casos de malaria se diagnostican en inmigrantes que viajan a ver a la familia, durante los dos meses siguientes al retorno de la zona endémica y principalmente por *Plasmodium falciparum* (80%). También se describen casos de malaria grave producidos por *P. vivax* y *P. knowlesi*²⁹.

La prueba de laboratorio de referencia es la detección de parásitos mediante frotis y gota gruesa en la sangre periférica del paciente. Los test de diagnóstico rápido (TDR) detectan antígenos maláricos circulantes mediante inmunocromatografía. La presentación clínica de la malaria grave es muy polimorfa y puede progresar rápidamente, por ello es de importancia crucial un correcto diagnóstico, tratamiento, así como la implementación de medidas de soporte precoz.

El manejo ideal del paciente con malaria grave es la en la UCI y consta de tratamiento antiparasitario y de soporte. El tratamiento con artesunato iv es superior al de quinina iv. El artesunato iv se administrará preferiblemente durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación

oral antes. A continuación se administrará una pauta completa del tratamiento combinado (dihidroartemisinina-piperquina o artemeter-lumefantrina o atovaquona-proguanil) por vía oral. También se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro en aquellos casos de malaria con criterios de gravedad (síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock, acidosis), o en aquellos casos en los que se sospeche sobreinfección bacteriana (leucocitosis o foco infeccioso identificable). Además, deben realizar hemocultivos previos al inicio del tratamiento³⁰.

Al finalizar la ponencia, el Dr. López-Vélez explicó que la malaria durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de anemia materna grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal. Sin embargo, no existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de muchos antipalúdicos en el embarazo, en especial en el primer trimestre. Los únicos fármacos considerados seguros en el primer trimestre son la quinina, la cloroquina, la clindamicina y el proguanil. Los fármacos derivados de la artemisinina son seguros y eficaces en el segundo y tercer trimestre de embarazo. El tratamiento de elección de la malaria grave en el primer trimestre es la combinación de quinina iv más clindamicina iv. A pesar de ello, hay suficiente experiencia e información como para administrar artesunato iv durante el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestre el artesunato iv es la pauta de elección en la malaria grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:99-139.
2. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. <http://hws.vhebron.net/epine/>.
3. González del Castillo J, Isernia V, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. "Approach for initial treatment of skin and soft tissue infection". *Clin Infect Dis* 2015; 60:169-171.
4. Llopis Roca F, Ferré Losa C, Juan Pastor A, Martín-Sánchez FJ, Semper Montes G, Jacob Rodríguez J, et al. Análisis de los resultados de gestión de las unidades de corta estancia españolas según su dependencia funcional. *Emergencias* 2015;27:109.
5. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014;36(10):1317-33.
6. Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:315-25.
7. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.
8. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national

- level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):17-23.
9. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC infectious diseases* 2015;15:313.
 10. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:239-49.
 11. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
 12. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al, Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). "Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 337. e1- 337. e21.
 13. Tato M, de la Pedrosa EG, Cantón R, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 75-8.
 14. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307: 223-7.
 15. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707.
 16. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1445-50.
 17. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Aznarte P, Rojo-Martina M, Tapia A, Javier R. The search for efficiency of antibiotic stewardship programmes. 26th ECCMID Congress; Amsterdam 2016. Presentation Number: EV0714
 18. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
 19. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
 20. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22.
 21. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-8.
 22. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 870-7.
 23. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD?" *Rev Esp Quimioter* 2016; 29(4):175-82.
 24. Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18: 458.
 25. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760-9.
 26. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51: e38-e45
 27. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015; 45:189-98.
 28. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
 29. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
 30. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012; 11: 328.