Revista Española de Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429
Volumen 30
Número 4
Agosto 2017
Páginas: 245 - 304

Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera

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 2017
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
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

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 la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, 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 escrito bien a la Sociedad Española de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)
J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)
J. M. Aguado (Madrid)
L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
E. Carreras (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
J. J. Castón (Ciudad Real)
R. Cisterna (Bilbao)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
J. Cordero (Madrid)
P. Courvalin (Francia)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
J. De la Torre (Córdoba)
A. Delgado (Bilbao)
A. Domínguez-Gil Hurlé (Salamanca)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)
S. M. Finegold (Estados Unidos)
J. Fortún (Madrid)
X. Garau (Barcelona)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarellou (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
B. Isidoro (Madrid)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)
J. Liñares (Barcelona)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa Garcia (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
L. Martínez Martínez (Santander)
E. Maseda (Madrid)
T. Mazzei (Italia)
M. A. Menéndez (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid))
R. Meyer (Estados Unidos)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
A. Navarro (Madrid)
V. Navarro (Alicante)
R. Negroni (Argentina)
C. E. Nord (Suecia)
A. Novelli (Italia)
V. Olmo (Las Palmas)
A. Orero (Madrid)
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
J. Parra (Granada)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
J. Sabbaj (Guatemala)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
J. I. Santos (México)
M. A. Sanz (Valencia)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
P. M. Shah (Alemania)
D. Sevillano (Madrid)
A. Soriano (Barcelona)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Tomasz (Estados Unidos)
J. R. Toral Revuelta (Madrid)
J. Tuells (Alicante)
C. Vallejo (Oviedo)
K. Ueno (Japón)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 4
Agosto 2017

Revisión

Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias 245
Agustín Julián-Jiménez, Francisco Javier Candel, Juan González-Del Castillo, en representación del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias)

Originales

Impacto del programa de intervención en bacteriemia en pacientes adultos 257
Esperanza Merino, Elena Caro, José M. Ramos, Vicente Boix, Adelina Gimeno, Juan Carlos Rodríguez, Gerónima Riera, Patricio Más-Serrano, José Sanchéz-Paya, Sergio Reus, Diego Torrús, Joaquín Portilla

Descolonización de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* en cirugía de artroplastia por fractura de cadera 264
José Mª Barbero, Juan Romanyk, Alfonso Vallés, Miguel Ángel Plasencia, Eduardo Montero, Joaquín López

Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave 269
Juan Marco Figueira-Gonçalves, Natalia Bethencourt-Martín, Lina Inmaculada Pérez-Méndez, David Díaz-Pérez, Cristina Guzmán-Sáenz, Pedro Viña-Manrique, Arturo José Pedrero-García

Terapia antibiótica domiciliaria endovenosa en pacientes mayores de 80 años con endocarditis infecciosa 276
Xabier Kortajarena, Miguel Ángel Goenaga, Maialen Ibarguren, Harkaitz Azkune, Maria Jesus Bustinduy, Ana Fuertes, Oihana Ibarguren, Muskilda Goyeneche, Rebeca Garcia, GAMEGI Group Hospital Universitario Donostia

Descriptivo de *Hafnia alvei* aisladas en coprocultivo: aproximación a su valoración en clínica 280
Mónica de Frutos, Eva López, Rosa Aragón, Luis López-Urrutia, Carmen Ramos, Marta Domínguez-Gil, Lourdes Viñuela, Sonsoles Garcinuño, José María Eiros

Original breve

Derrame pleural debido a *Parvimonas micra*. Descripción de un caso y revisión de la literatura de 30 casos 285
Fernando Cobo, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro, Luis Aliaga-Martínez, José María Navarro-Marí

Profilaxis post-exposición frente VIH, ¿utilizamos adecuadamente nuestros recursos? 293
Rosa Escudero-Sánchez, Christian J. Kurt Meier-de-Taboada, Emma Bartolome-García, Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan, Juan Emilio Losa-García

Cartas al Director

Herpes zóster en zona perianal y perineal en paciente pediátrico inmunodeprimido 297
Laura Sante, Beatriz Castro, Ana de Lucio, María Lecuona

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 30
Número 4
Agosto 2017

Cartas al Director

Utilidad de la resistencia a piperacilina/tazobactam como factor predictor de carbapenemasa OXA-48 en enterobacterias 299
Martín Grados, Susana Fernández, Noelia Lara, Juan-Ignacio Alós

Neumonía por *Burkholderia cepacia*, ¿supone la cirrosis hepática un factor predisponente? 301
Inés Alía-Moreno, Verónica Opio-Maestro, Pierina Monasterios-Maestra, Elena San-Miguel-Amelivia, Guillermo Castillo-López, Beatriz de-Cuenca-Morón

Influencia de la fase preanalítica en la cuantificación de la carga viral: aprendiendo de la experiencia 303
María Gil-Fortuño, María Dolores Tirado-Balaguer, Susana Sabater-Vidal, Bárbara Gomila-Sard, Rosario Moreno-Muñoz

Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

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

30 GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2017 Gilead Sciences, Inc.

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 4
August 2017

Review

Usefulness of biomarkers to predict bacteraemia in patients with infection in the emergency department 245
Agustín Julián-Jiménez, Francisco Javier Candel, Juan González-Del Castillo, en representación del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias)

Originals

Impact of a stewardship program on bacteraemia in adult inpatients 257
Esperanza Merino, Elena Caro, José M. Ramos, Vicente Boix, Adelina Gimeno, Juan Carlos Rodríguez, Gerónima Riera, Patricio Más-Serrano, José Sanchéz-Paya, Sergio Reus, Diego Torrús, Joaquín Portilla

Decolonization for *Staphylococcus aureus* carriers in arthroplasty surgery after hip fracture 264
José Mª Barbero, Juan Romanyk, Alfonso Vallés, Miguel Ángel Plasencia, Eduardo Montero, Joaquín López

Impact of 13-valent pneumococal conjugate polysaccharide vaccination on exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction 269
Juan Marco Figueira-Gonçalves, Natalia Bethencourt-Martín, Lina Inmaculada Pérez-Méndez, David Díaz-Pérez, Cristina Guzmán-Sáenz, Pedro Viña-Manrique, Arturo José Pedrero-García

Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis in patients over 80 years 276
Xabier Kortajarena, Miguel Ángel Goenaga, Maialen Ibarguren, Harkaitz Azkune, Maria Jesus Bustinduy, Ana Fuertes, Oihana Ibarguren, Muskilda Goyeneche, Rebeca Garcia, GAMEGI Group Hospital Universitario Donostia

A descriptive study of *Hafnia alvei* isolated from stool samples: an approach to its clinical assessment 280
Mónica de Frutos, Eva López, Rosa Aragón, Luis López-Urrutia, Carmen Ramos, Marta Domínguez-Gil, Lourdes Viñuela, Sonsoles Garcinuño, José María Eiros

Brief Reports

Pleural effusion due to *Parvimonas micra*. A case report and a literature review of 30 cases 285
Fernando Cobo, Javier Rodríguez-Granger, Antonio Sampedro, Luis Aliaga-Martínez, José María Navarro-Marí

Post-exposure prophylaxis against HIV, do we use our resources appropriately? 293
Rosa Escudero-Sánchez, Christian J. Kurt Meier-de-Taboada, Emma Bartolome-García, Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan, Juan Emilio Losa-García

Letters to the editor

Shingles perianal and perineal area in immunosuppressed paediatric patient 297
Laura Sante, Beatriz Castro, Ana de Lucio, María Lecuona

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 30
Number 4
August 2017

Letters to the editor

Usefulness of piperacillin/tazobactam resistance as a predictor of OXA-48 carbapenemase in Enterobacteriaceae 299
Martín Grados, Susana Fernández, Noelia Lara, Juan-Ignacio Alós

Is hepatic cirrhosis a predisposing factor for *Burkholderia cepacia* pneumonia? 301
Inés Alía-Moreno, Verónica Opio-Maestro, Pierina Monasterios-Maestra, Elena San-Miguel-Amelivia, Guillermo Castillo-López, Beatriz de-Cuenca-Morón

Influence of pre-analytical phase in viral load quantification: learning with the experience 303
María Gil-Fortuño, María Dolores Tirado-Balaguer, Susana Sabater-Vidal, Bárbara Gomila-Sard, Rosario Moreno-Muñoz

Agustín Julián-Jiménez[1]
Francisco Javier Candel[2]
Juan González-Del Castillo[3]
en representación del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias)

Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias

[1]Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Toledo, España.
[2]Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid, España.
[3]Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid, España.

RESUMEN

El 14,3% de los pacientes que se atienden en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso. En el 14,6% de ellos se obtienen hemocultivos (HC) con una rentabilidad del 20%, mientras que se consideran contaminantes en un 1% y del 1-3% de los HC positivos se corresponden a pacientes dados de alta ("bacteriemia oculta"). El mayor número de bacteriemias confirmadas proceden de las muestras de los pacientes con ITU seguido de las NAC. La sospecha y la detección de bacteriemia tiene un importante significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.). Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH se ha convertido en el objetivo de muchos autores que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII), ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos. La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la capacidad y el valor diagnóstico para predecir bacteriemia de los principales BMRII en los pacientes con infección atendidos en los SUH. Y así, a partir de ella, generar distintas recomendaciones que ayuden a definir el papel que pueden tener éstos en la mejora de la indicación de obtención de los HC, así como en la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico, pruebas complementarias y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.).

PALABRAS CLAVE: Servicio de urgencias. Bacteriemia. Biomarcadores. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Lactato. Proadrenomedulina. Presepsina.

Correspondencia:
Agustín Julián-Jiménez
Servicio de Urgencias – Unidad de Docencia, Formación e Investigación.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Avda. de Barber nº 30. C.P: 45.004. Toledo. España.
Teléfono: 925269200-ext 48560. - Fax: 925269372
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

Uselfulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department

ABSTRACT

Between all patients attended in the Emergency Department (ED), 14.3% have an infectious disease diagnosis. Blood cultures (BC) are obtained in 14.6% of patients and have a profitability of 20%, whereas 1% are considered as contaminated and 1-3% of positive cultures correspond to discharge patients ("hidden bacteraemia"). The highest number of confirmed bacteraemias comes from the samples of patients with urinary tract infections, followed by community-acquired pneumonia. The suspicion and detection of bacteraemia have an important diagnostic and prognostic significance and could modify some important making-decisions (admission, BC request, administration of appropriate and early antimicrobial, etc). Therefore, finding a predictive model of bacteraemia useful and applicable in ED has become the objective of many authors that combine different clinical, epidemiological and analytical variables, including infection and inflammatory response biomarkers (IIRBM), as they significantly increase the predictive power of such models. The aim of this review is to highlight the evidence showed in recent published articles, to clarify existing controversies, and to compare the accuracy of the most important IIRBM to predict bacteremia in patients attended due to infection in the ED. Finally, to generate different recommendations that could help to define the role of IIRBM in improving the indication to obtaining BC, as well as in immediate decision-making in diagnosis and treatment (early and adequate antibiotic treatment, complementary tests, other microbiological samples, hemodynamic support measures, need for admission, etc.)

KEYWORDS: Emergency department. Bacteraemia. Biomarkers. Procalcitonin. C-reactive protein. Lactate. Proadrenomedullin. Presepsin.

INTRODUCCIÓN

El 14,3% de los pacientes que se atienden en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso, siendo el más frecuente el de origen respiratorio (4,6%), y entre ellos un 1,35% por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y en segundo lugar (3,2%) la infección del tracto urinario (ITU)[1]. Se toman muestras para estudios microbiológicos en el 43,3% de los pacientes, donde predomina la extracción de hemocultivos (HC), que se obtiene en el 14,6% de todos los pacientes con infección[1]. La rentabilidad diagnóstica se cifra en el 20%, mientras que los considerados contaminantes en un 1%[2]. El 1-3% de los HC positivos (HC+) extraídos se corresponden a pacientes dados de alta ("bacteriemia oculta")[2,3]. El mayor número de bacteriemias confirmadas proceden de las muestras de los pacientes con ITU, siendo el aislamiento más frecuente el de *Escherichia coli* (35% de los HC+ extraídos en el SUH)[2,4-5]. En segundo lugar se sitúa la NAC, donde *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente aislado (75% de ellas)[2,6,7]. Un dato relevante es que el 51% de las NAC y el 36% de las ITU que se diagnostican en los SUH lo son en pacientes con ≥70 años[1,4,6], ya que en este subgrupo poblacional es más difícil establecer el diagnóstico[8], encontrar la indicación adecuada de extraer HC[9], se presentan con mayor gravedad clínica[10] y las tasas de bacteriemia[11] y mortalidad a corto y largo plazo[12] son superiores.

En la valoración del paciente con infección es muy importante la sospecha y la detección de la bacteriemia[13], ya que ésta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.)[14,15]. Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios, y sus consecuencias, se ha convertido en el objetivo de muchos autores[16,17] que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII)[18], ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos[19].

En este escenario clínico, en la última década, se ha acentuado la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para intentar establecer y predecir, ante la sospecha de infección grave, incluso en la primera valoración del paciente en el SUH[20] o triaje dirigido[21], un diagnóstico precoz, el pronóstico, la gravedad y, junto con la posible etiología bacteriana, la sospecha de bacteriemia (al ser estos factores claramente determinantes del pronóstico y la mortalidad del proceso)[22,23]. Así, en los últimos años se han publicado múltiples estudios, revisiones y metaanálisis que confirman la utilidad de lo BMRII en los SUH[24,25]y específicamente para detectar bacteriemia[26,27], que han incluido a la proteína C reactiva (PCR)[24-29], las interleucinas (IL) 6 y 8[30-32], el lactato[24,33-36], la proadrenomedulina (proADM)[37,38], la presepsina[39-41], copeptina[42], el dímero D[43], el pro-péptido atrial natriurético (proANP)[44-46], el receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1)[44,47], el receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR)[27,48] y moléculas de adhesión (selectinas)[49], entre otros[50]. Pero entre todos los BMRII destaca la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir infección bacteriana[24,25,51,52], poder orientar hacia el patógeno causante de la infección[7,25], su evolución clínica (a sepsis grave y shock séptico)[53,54], la posibilidad de bacteriemia[5,7,9,18,24,25,57-59] y la mortalidad[25,54].

La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la capacidad y el valor diagnóstico para predecir bacteriemia de los principales BMRII en los pacientes con infección atendidos en los SUH. Y así, a partir de ella, generar distintas recomendaciones que ayuden a definir el papel que pueden tener éstos en la mejora de la indicación de obtención de los HC[24,25], así como en la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas[60] (administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico[61,62], solicitud de pruebas complementarias y otras muestras microbiológicas[63], intensidad del soporte hemodinámico[64], necesidad de ingreso[65], etc.).

ESTRATEGIA DE LA REVISIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Para realizar esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en las plataformas de bases de datos que los autores creyeron más relevantes (*PubMed, Web of Sciencie, Scopus y EMBASE*) empleando y combinando como palabras clave: ("infección") y ("bacteriemia") y ("biomarcadores" o "procalcitonina" o "proteína C reactiva" o "presepsina" o "interleucinas" o "adrenomedulina" o "lactato").

Se utilizaron filtros para seleccionar los artículos solo de pacientes adultos (> 14 años) y los relacionados con los SU, en idiomas inglés y español, desde 2005 hasta diciembre de 2016. Se escogieron los artículos relevantes, entre los encontrados en la búsqueda, a criterio de los autores, en relación con la capacidad o utilidad de los distintos BMRII para predecir o detectar la existencia de bacteriemia en los HC obtenidos en la primera atención de los pacientes en el SUH.

Se excluyeron los artículos elaborados con pacientes de planta de hospitalización o en medicina intensiva. Se amplió la búsqueda manualmente a otros artículos que se consideraron de interés. De esta forma se encontraron 1.289 resultados, de los cuales se seleccionaron inicialmente 113 artículos (editoriales, cartas científicas, originales, originales breves, revisiones y metaanálisis). En última instancia se eligieron 54 artículos que cumplían con los objetivos de la revisión.

IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA DE BACTERIEMIA: MODELOS PREDICTIVOS

La obtención de HC es una práctica creciente en la valoración inicial de los pacientes con sospecha de infección en el SUH[66]. Sin embargo, sus indicaciones están poco definidas y consensuadas. Su obtención constituye un motivo de controversia, ya que comparadas con el resto de pruebas habituales

en urgencias, requieren un mayor tiempo para su obtención, una buena técnica para evitar contaminaciones y carecen de utilidad diagnóstica inmediata[67]. A pesar de ello la sospecha y confirmación de bacteriemia en el SUH tiene un importante significado diagnóstico, terapéutico y pronóstico, ya que es este dispositivo el primer eslabón asistencial, lo que resulta crucial para la atención precoz, adecuada y de calidad que determinará la evolución del enfermo e incluso su mortalidad[68]. Por ello, ante una fundada sospecha, esta situación obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (ingreso del paciente, extraer HC y otras muestras microbiológicas oportunas, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.)[13,19]. Así se justifica el gran interés por encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH, lo que se ha convertido en el objetivo de muchos autores desde que Shapiro et al.[16] publicaron su propuesta (tabla 1), que sin duda se ha convertido durante estos años, y tras ser validada[69], en una de las referencias más importantes para los SUH[67]. Según este modelo de decisión, estaría indicada la extracción de HC cuando se cumplan un criterio mayor o, al menos, dos menores. El modelo consigue una sensibilidad (S) del 94% (IC 95%: 89%-99%) y una especificidad (E) del 48% (IC 95%: 42%-53%), con un área bajo la curva-ROC (ABC) de 0,83[16].

Otros modelos recientes[63,70], aunque útiles, no consiguen alcanzar el rendimiento del modelo de Shapiro[16]. Así, un estudio multicéntrico colombiano define un modelo, que incluye temperatura ≥ 38°C, plaquetas < 150.000/mm^3 y una puntuación <15 de la escala del coma de Glasgow, con el que se obtiene un ABC de 0,68 (IC95%: 0,65-0,72)[70].

Tabla 1 **Factores pronósticos de bacteriemia en el servicio de urgencias.**

CRITERIOS MAYORES	Temperatura > 39,4°C (3 puntos)
	Sospecha clínica de endocarditis (3 puntos)
	Portador de catéter vascular (2 puntos)
CRITERIOS MENORES	Temperatura 38,3 – 39,3°C (1 punto)
	Edad > 65 años (1 punto)
	Tiritona (1 punto)
	Vómitos (1 punto)
	PAS < 90 mmHg (1 punto)
	Neutrofilia > 80% (1 punto)
	Leucocitos > 18.000/mm3 (1 punto)
	Porcentaje de cayados > 5% (1 punto)
	Trombopenia < 150.000 plaquetas/mm^3 (1 punto)
	Creatinina > 2 mg/dl (1 punto)
RIESGO	**- Alto: > 5 puntos** (HC+: 15-25 %)
	- Moderado: 2-5 puntos (HC+: 7-9 %)
	- Bajo: 0-1 punto (HC+: < 1 %)

PAS: presión arterial sistólica. HC+: hemocultivos positivos
Adaptado de Shapiro et al[16]

Por otra parte, se ha comprobado que cuando se incluyen los BMRII a estos modelos se incrementa significativamente su poder predictivo. La propuesta de Tudela et al[18]., que relacionó variables clínicas, analíticas y el índice de comorbilidad de Charlson, tras el análisis de regresión, define dos variables significativas (índice de Charlson ≥ 2 y una PCT >0,4 ng/ml, 1 y 2 puntos, respectivamente) con las que se establecieron 4 grupos de probabilidad creciente de bacteriemia y con un ABC de 0,80 y un valor predictivo negativo (VPN) del 95,3% (IC 95%: 90,8-97,6) para "descartar" la existencia de bacteriemia. En otro trabajo, un grupo español[68] añadió como un "nuevo criterio mayor" a los de los de Shapiro et al.[16] el objetivar una PCT > 2 ng/ml, con lo que reclasificó a los pacientes mejorando la predicción de HC+ en los nuevos grupos de «riesgo moderado» y «riesgo alto» (del 8,9% al 12%) y (del 16% a 24%), respectivamente.

BIOMARCADORES

Se conoce como BMRII a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyas concentraciones (habitualmente séricas) se constituyen en indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica provocado por un proceso infeccioso. Su utilidad puede ser diagnóstica y pronóstica[25,71], y asimismo sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento (a modo de guía para indicar, cambiar o cesar la terapia antibiótica)[25]. Para ser útil, el BMRII debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente con infección y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH[24]. No obstante, nunca puede sustituir ni a la exploración física y anamnesis, ni a las pruebas complementarias y microbiológicas que sean pertinentes[25]. En el caso de la predicción de bacteriemia, el BMRII útil debería ser capaz de identificar en el propio SUH a los pacientes con una elevada probabilidad (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos) de la existencia de bacteriemia y de la etiología bacteriana del cuadro[25]. Por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la infección bacteriana (frente a otras causas de respuesta inflamatoria sistémica o gravedad clínica) permitiendo el inicio del tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado[72-74]. Idealmente buscaremos a aquellos BMRII que nos ofrezcan una mayor S, E y VPN, para asegurar las decisiones clínicas. Con ello podremos estratificar el riesgo de mala evolución, aparición de complicaciones y mortalidad (a corto, medio y largo plazo) de forma independiente[24,25] o en combinación con los modelos predictivos[18], convirtiéndose en verdaderas y valiosas herramientas de ayuda para la toma de decisiones que no pueden esperar. Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente (algunos BMRII precisan ser ajustados en ancianos como la PCR o la proADM, por ejemplo), del tipo de patógeno, del punto de corte (PC) elegido (que determinará la S, E, VPP y VPN, según nos interese)[25], se deben tener en cuenta otros factores importantes a la hora de interpretar los

Tabla 2 **Estudios que evalúan la capacidad predictiva de bacteriemia de la procalcitonina en pacientes adultos de más de 15 años con infección en los SU.**

Estudio Año publicación	Pacientes (número y tipo) Estudio	Procalcitonina punto de corte en ng/ml	Rendimiento pronóstico	Comentarios en relación al valor pronóstico de bacteriemia de la procalcitonina
S. Riedel[76] 2011	367 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,147	ABC : 0,79 (IC 95%: 0,74-0,83) S:75%; E: 80%; VPP:17%; VPN:98%	Los autores concluyen que con un PC < 0,1 ng/ml la PCT es "capaz de descartar la existencia de bacteriemia" en el SUH, con un VPN del 98,2%, aunque para aumentar la E habría que elevar el PC
MH. Kim[79] 2011	300 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,4	ABC : 0,77 (IC 95%: 0,71-0,82) S:74%; E:66%; VPP:24%; VPN:95%	Estudio diseñado para predecir la existencia de bacteriemia frente a infección local en pacientes con sepsis.
M. Tromp[59] 2012	342 Sospecha de infección Prospectivo	0,253	ABC : 0,80 (IC 95%: 0,75-0,84) S:89%; E:58%	La PCT consigue el mejor rendimiento que la IL-6, LPS y PCR con diferencias significativas. La combinación de varios BMRII no mejora a la PCT. Con un PC de 1 ng/ml obtiene E: 78%
EL. Tsalik[78] 2012	336 Infección/sepsis Prospectivo	0,5	ABC: 0,83 S: 72,6%; E: 69,5%	Estudio para relacionar PCT con criterios de sepsis, SG y SS que encuentra la relación entre bacteriemia con la PCT en pacientes con sepsis: 0,18 ng/ml (0,06-0,66) frente a 2,3 ng/ml (0,5-20) estableciendo PC de seguridad en 0,5 ng/ml
AJ. Loonen[27] 2014	140 Sepsis Prospectivo	2	ABC: 0,80 (IC 95%: 0,70-0,91) S: 55%; E:86%; VPP:44%; VPN:90%	Compara el rendimiento de PCT, que es superior significativamente, con la PCR, el recuento leucocitario y suPAR.
M. Naffaa[31] 2014	40 Infección Prospectivo	1,49	ABC: 0,85 S: 100%; E: 63%	En el análisis multivariante (con datos clínicos y otros BMRII) solo PCT mantiene la significación con OR 12,15 (IC 95%: 1,29-114).
A. Julián[38] 2014	127 NAC Prospectivo	0,95	ABC: 0,95 (IC 95%: 0,89-1) S:93%; E:90%; VPP:73%; VPN: 98%	Además, con un PC > 0,85 ng/ml se consigue para predecir etiología por *S. pneumoniae* una ABC de 0,92 y S:89%; E: 85%; VPP:62%; VPN: 97%
A. Julián[7] 2014	474 NAC Prospectivo	0,95	ABC: 0,98 (IC 95%: 0,90-0,99) S:94%; E:91%; VPP:69%; VPN:97%	Además, con el mismo PC (0,95 ng/ml) se consigue para predecir etiología por *S. pneumoniae* una ABC de 0,98 y S:94%; E:91%; VPP:67%; VPN: 98%
S. Laukemann[58] 2015	1.083 Infecciones Prospectivo	0,1 0,25 1	ABC: 0,80 (IC 95%: 0,70-0,91) que aumenta a 0,83 cuando se combina con los criterios de Shapiro (tabla 1)	En el análisis multivariante solo PCT (no PCR, ni el recuento de leucocitos) mantiene la significación, para un PC >1 ng/ml con OR 89,27 (IC 95%: 12,26-650,16).
SY. Kim[83] 2015	3.305 Infección Prospectivo	0,1 1 2	ABC: 0,93 (IC 95%: 0,90-0,96) Para PC de 1 ng/ml: S:75%; E:65%; VPP:33%; VPN: 92%	El rendimiento diagnóstico del modelo PCR ≥ 100 mg/L mas recuento leucocitos ≥ 7500/mm^3 más Temperatura ≥ 38°C se incrementa de 0,78 a 0,93 (rendimiento mostrado en columna anterior)
A. Julián[5] 2015	328 Infecciones urinarias Prospectivo	0,52 1,16	ABC: 0,99 (IC 95%: 0,98-1) Para PC de 1,16 ng/ml: S:100%; E:97%; VPP:84%; VPN: 100%	La PCT consigue el mejor rendimiento que la PCR, lactato y recuento de leucocitos con diferencias significativas. Para un PC ≥ 0,52 ng/ml también se consigue un excelente rendimiento con S:97%; E:85%, VPP:61%; VPN: 99%
C. Leli[39] 2016	92 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,5	ABC: 0,87 (IC 95%: 0,77-0,97)	Se compara con presepsina siendo el ABC de esta menor (0,77; IC95%: 0,67-0.87) y también obtiene el mejor rendimiento para detectar DNAemia con un ABC de 0,88 (IC95%: 0,78-0,98)

SU: servicio de urgencias; ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PC: punto de corte; PCR: proteína C reactiva; LPS: lipopolisacárido; BMRII: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; OR: odds ratio; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

valores de cada BMRII. Ejemplo de esto último es considerar si el enfermo ha tomado antimicrobianos durante las 72 horas previas (un tratamiento adecuado puede disminuir las concentraciones)[75] y el tiempo de evolución de la sintomatología y de la posible agresión bacteriana. Junto a ello, la propia cinética de los BMRII condicionará su utilidad y determinará cuáles de ellos son los más indicados en los SUH[25].

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE BACTERIEMIA DE LOS BIOMARCADORES

Procalcitonina. La PCT, es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón, pero muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana con/sin sepsis con/sin bacteriemia. En condiciones normales su concentración es casi indetectable (<0,05 ng/ml)[25]. Sus concentraciones se relacionan con el grado de respuesta inflamatoria local y sistémica, la carga bacteriana y/o la concentración de endotoxina[24,25]. Por su cinética se considera muy adecuada para su utilización en los SUH, ya que se eleva significativamente en el torrente sanguíneo a las 2-6 horas tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encontrarán a las 12-36 horas, ya que tiene una semivida de alrededor de 24 horas[25].

Dentro de sus reconocidas utilidades en el paciente con infección en el SUH destaca su capacidad de predecir bacteriemia concomitante[24,25]. En este sentido, el PC, que sigue siendo la gran controversia, varía desde 0,1 ng/ml hasta 2 ng/ml según los autores, pero siempre obtiene el mejor rendimiento de los distintos BMRII comparados, y en casi todos los casos con un VPN ≥94% y E >90%[25]. Por otro lado, un aspecto muy interesante de este BMRII es que su valor pronóstico se mantiene en los ancianos, así como en los enfermos onco-hematológicos y neutropénicos, con insuficiencia renal, cirrosis, o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas[25].

En la actualidad desde que se dio a conocer la propuesta de nuevas definiciones de sepsis y de una escala de despistaje sencilla para los SUH, el qSOFA (quick SOFA)[73], defensores y detractores de éstas frente a los criterios de gravedad clínicos clásicos (sepsis, sepsis grave-SG- y shock séptico-SS-)[72], están intentando definir el papel e importancia de los BMRII en los procesos infecciosos graves, lo que aún no se ha conseguido ni consensuado. Existe una relación demostrada entre la mortalidad, la gravedad de situación clínica del paciente de acuerdo con los criterios de sepsis, SG y SS[2,25], la confirmación de bacteriemia posterior y los valores de PCT en el momento de la extracción de los HC[2,68]. Cisneros et al[2] comunicaron que la frecuencia de bacteriemia aumentaba con la gravedad del cuadro clínico, desde el 17-31%, en pacientes con criterios de sepsis, al 25-35% en los casos SG y el 30-45% cuando existía SS. En otro estudio similar[19], realizado en 984 pacientes con sospecha de bacteriemia atendidos en urgencias, se obtuvieron HC+ en el 1% de los casos con PCT <0,5 ng/ml, el 8% si la PCT era de 0,5-2 ng/ml, el 20% si >2 ng/ml y el 46% si era >10 ng/ml. También se encontraron diferencias significativas relacionando la existencia de bacteriemia con la situación clínica, de forma que los pacientes con sepsis tuvieron el 13% de bacteriemia confirmada, con SG el 28% y con SS el 38%[19].

Aunque son múltiples los estudios publicados en la última década y distintos los resultados sobre el poder predictivo de la PCT para detectar o descartar bacteriemia (tabla 2), uno de los trabajos más relevantes publicados recientemente es un metaanálisis[57] que incluye 58 estudios con 16.514 pacientes (3.420 con bacteriemia), donde el PC en los distintos estudios varía de 0,1 a 17 ng/ml. Establece para todos los casos un ABC de 0,79 con un PC óptimo de 0,5 ng/ml, para una S del 76% (IC 95%: 72-80) y una E del 69% (IC 95%: 64-72). Dentro de la totalidad de casos establece subgrupos donde destaca la menor ABC obtenida en los inmunodeprimidos/neutropénicos, de 0,71, una S del 66% (IC 95%: 54-76) y una E del 78% (IC 95%: 71-83). Por el contrario, el ABC más alta, de 0,88, se obtiene en los pacientes de cuidados intensivos, con una S del 89% (IC 95%: 79-94) y una E-del 68% (IC 95%: 57-77). Para el subgrupo de los 1.425 enfermos del SUH los resultados fueron: ABC de 0,78 con S del 76% (IC 95%: 69-82) y E del 68% (IC 95%: 61-75).

A pesar de la concordancia de todos los resultados, Hoengl et al[77] hacen referencia a que el PC de 0,1 ng/ml puede tener algún falso negativo, ya que encontraron que el 7% de pacientes con HC+ tenían una determinación inicial <0,1 ng/ml y el 80% de los HC+ tenían > 1 ng/ml. Por tanto, no debemos olvidar valorar si el enfermo ha tomado antibióticos, si existe repercusión sistémica (SRIS), el tiempo desde el inicio de la agresión bacteriana, etc.

Otro interesante estudio[29] con 3.343 pacientes (10% con bacteriemia), además de mostrar una muy superior capacidad predictiva de bacteriemia de la PCT sobre la PCR, también obtiene un ABC de 0,86 para distinguir entre HC+ considerados contaminantes de los verdaderos HC+, lo que aporta otra posible utilidad a la PCT. En este mismo sentido Watanabe et al[80] acaban de publicar un trabajo donde encuentran diferencias significativas entre HC+ y HC con aislamiento de *Staphylococcus epidermidis y Staphylococcus lugdunensis* considerados contaminantes en los que la PCT es siempre <0,5 ng/ml. Oksuz et al.[81] también confirmaron estos hallazgos con el mismo PC, de forma que ante el aislamiento de estos patógenos se establecería que serían definidos como contaminantes.

Por otro lado, algunos estudios además de predecir la existencia de HC+ también han buscado las situaciones o el PC que pudiera predecir el patógeno cultivado. En este sentido destaca el publicado por Oussalah et al[82]. llevado a cabo en 67 centros en Francia con 35.343 casos y 2.699 resultados de HC+ (7,6%), que establece distintas ABC para gramnegativos, enterobacterias, grampositivos y *Escherichia coli*. De esta forma, en función de la concentración de PCT se establece una probabilidad mayor del 90% de que el patógeno pueda ser sospechado. Así, una PCT≤ 0,4 ng/ml tendría un VPN para gramnegativos del 98,9%, incluyendo las enterobacterias (99,2%), para anaerobios del 99,9% y del 98,4% para grampositivos. Por el otro lado, una PCT ≥ 10 ng/ml se asocia con un OR 5,98 (IC 95%: 5,20-6,88) para gramnegativos, y un OR 3,64 (IC 95%: 3,11-4,26) para grampositivos, con un VPN para descartar bac-

teriemia y fungemia del 99,99%. Esto resulta muy interesante para establecer tratamientos empíricos en ciertos procesos en el SUH como ITUs, NAC, infecciones intraabdominales, etc. En esta línea, un estudio español[7] sobre 474 NAC (17,9% con HC+) llegó a establecer que con una PCT ≥0,95 ng/ml se consigue una ABC para predecir bacteriemia por *S. pneumoniae* de 0,98 (IC 95%: 0,90-0,99), con un VPN del 98,8%. E incluso se encontraron diferencias significativas en función de los serotipos de *S. pneumoniae,* de forma que los serotipos 7F, 19A, 3 y 1 (p=0,008) tenían concentraciones medias más altas respecto al resto, más frecuencia de evolución a shock séptico y una mortalidad superior.

A partir de la evidencia acumulada sobre todo lo comentado de la capacidad de la PCT para predecir bacteriemia y el rendimiento conseguido de la extracción de HC en los SUH, se propone una actualización de las recomendaciones de indicación de extracción de HC[25] considerando los criterios de sepsis clásicos[72] y los nuevos (Sepsis-3)[73] (tabla 3).

Proteína C reactiva. La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. Clásicamente ha sido el BMRII de referencia hasta que se demostró la mayor capacidad diagnóstica (de infección bacteriana) y pronóstica (bacteriemia y mortalidad) de la PCT, por lo que se recomienda cuando esta última no está disponible. Eso sí, su valor como variable esta por encima de la temperatura o el recuento leucocitario. También plantea muchas otras limitaciones, fundamentalmente consecuencia de su lenta cinética, que puede originar falsos negativos al inicio de la infección, y el retardo en su aclaramiento. El hígado continua varios días sintetizando PCR a pesar de haber cesado la agresión bacteriana tras un adecuado tratamiento y resolución del cuadro clínico, por lo que no es de utilidad para la monitorización de la respuesta terapéutica. Además, sus valores normales dependen de la edad, sexo y raza, por lo que habría que ajustar e interpretar sus concentraciones séricas en cada paciente[35]. La PCR de alta sensibilidad (hsPCR) ha mostrado conseguir una mayor E para el diagnóstico de infección bacteriana, pero continua obteniendo menor rendimiento que la PCT. Así, uno de los trabajos con mayor potencia[81], realizado con 809 pacientes con síndrome febril en el SUH a los que se tomaron HC, confirmó la diferencia significativa entre el rendimiento de la PCR, con un ABC de 0,60 (IC 95%: 0,53-0,66), una S del 66% y una E del 9,5%, frente al obtenido por la PCT, con un ABC de 0,75 (IC 95%: 0,70-0,80), una S del 68% y una E del 93,2%, para PC de 5 mg/dl y 0,5 ng/ml, respectivamente. En la misma línea, Jeong et al[29], sobre 3.343 pacientes, encuentra también diferencias significativas similares, al presentar la PCR un ABC de 0,65 y la PCT de 0,85, y Laukemann et al.[58] que obtiene ABC de 0,64 para PCR y 0,80 para PCT. E incluso algún estudio, como el de Loonen et al.[27] no le confiere ninguna capacidad a la PCR para predecir bacteriemia en el SUH al obtener un ABC de 0,45.

Cuando se compara con estudios de procesos específicos como en la NAC[7] o en las ITU[5], también el rendimiento es significativamente superior para la PCT y nulo o muy deficiente para la PCR. En las ITU, se observó un ABC de 0,53 (0,43-0,62) con p=0,49 y para la NAC un ABC 0,63 (0,57-0,70) con p<0,05.

Lactato. Considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, el lactato está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con infección grave en los SUH[72,73]. Pero pocos son los estudios que han valorado su poder pronóstico de bacteriemia, aunque cuando se ha estudiado los resultados de los distintos trabajos coinciden mostrando

Tabla 3 **Recomendaciones de toma de hemocultivos en el servicio de urgencias en función de la probabilidad de bacteriemia.**

Situación clínica	Concentraciones de procalcitonina (ng/ml)		
	<0,1	0,1-0,5	> 0,5
	Bajo riesgo bacteriemia	Moderado riesgo bacteriemia	Alto riesgo bacteriemia
No criterios clásicos sepsis[a] qSOFA ≤ 1[b]	No	Valorar individualmente[c]	SI
Criterios de sepsis[a]	Valorar individualmente[c]	SI	SI
Sepsis grave-shock séptico[a] qSOFA ≥ 2[b]	SI	SI	SI

[a]Criterios de Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más infección[72]. SRIS con 2 de los 4 criterios: Temperatura > 38°C o < 36°C; leucocitosis > 12.000 o <4.000/mm^3 o >10% cayados; taquipnea >20 respiraciones por minuto (rpm) o $PaCo_2$< 32mmHg; y taquicardia > 90 latidos por minuto. Sepsis grave: sepsis con disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión (hiperlactacidemia). Shock séptico: hipotensión persistente a pesar de reposición de fluidos que precisa vasopresores

[b]qSOFA: quick - Sequential Organ Failure Assessment[73]. Criterios: alteración nivel de consciencia con escala del coma de Glasgow ≤ 13, Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm

[c]Valorar posibles falsos positivos: inicio agresión bacteriana < 6 horas, toma previa de antibióticos en las 72 horas previas, foco infección localizado, tipo de proceso infeccioso y situación basal y epidemiológica del paciente (neutropenia, inmunodepresión, etc.)

una capacidad inferior significativamente a la PCT, pero también superior a la de la PCR[5,36,38]. Posiblemente es el reflejo de la relación existente entre el mayor número de pacientes que tienen hipoperfusión e hipotensión cuando existe bacteriemia respecto a los que no la presentan. Pereira et al[36] publican un ABC para el lactato de 0,71 y para la PCR de 0,70. Por otro lado, Julián et al., en pacientes con NAC[38]y con ITU[5], confirman ABC de 0,86 y 0,84, para un PC de > 3 mmol/L de lactato, y la relación existente entre HC+, lactacidemia y los casos con hipotensión.

Interleucinas. Se sintetizan por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierten, junto al factor de necrosis tumoral (FNT) α, en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda (PCR, PCT)[24,25]. Las IL-6 e IL-8 destacan como las citoquinas con mayor S y E para poder predecir la bacteriemia, pero su rendimiento es menor que otros BMRII. Además, su vida media corta (2-3 horas) y su inestabilidad ofrecen grandes limitaciones para los SUH[25]. Así, Anand et al[32], con un PC de 219,85 pg/ml de IL-6 solo consigue una S del 47% y un VPN del 42%. Naffaa et al[31] confirman su escaso poder predictivo (ABC de 0,61) frente a la PCT (ABC de 0,85).

Péptidos natriuréticos. El precursor del péptido natriurético atrial (proANP) ha sido evaluado como predictor de bacteriemia en pacientes con el diagnóstico de pielonefritis encontrando un rendimiento similar al de la PCR (ABC 0,69 y 0,66, respectivamente) pero inferior de nuevo a la PCT (ABC 0,78)[45]. Por otro lado, una revisión sistematica[46] de distintos biomarcadores para identificar endocarditis bacteriana otorga una posible utilidad, a confirmar, para el proANP en combinación con otros biomarcadores.

Supar. Son numerosos ya los estudios que evalúan el diagnóstico de sepsis y pronóstico de mortalidad del receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (supar)[48], pero escasos para predecir bacteriemia. loonen et al.[27] observaron que, como ocurre con otros BMRII, es superior a la PCR (ABC de 0,77 frente a 0,48) pero menor de forma muy evidente a la PCT (0,80).

Presepsina. El receptor soluble subtipo CD14 o presepsina ha sido reconocido y validado como marcador para el diagnóstico de sepsis e infección bacteriana[39,40]. Puede ser un prometedor BMRII para sospechar bacteriemia, pero los buenos resultados de Romualdo et al[41], que con un PC de presepsina de 729 pg/ml obtiene un ABC de 0,75 y un VPN de 94%, parecido al de la PCT (ABC 0,78) y superior a PCR (ABC 0,60), deberán ser validados en futuros estudios.

Otros biomarcadores. En este apartado se incluyen BMRII de distintos tipos que no están disponibles para los SUH en la gran mayoría de los centros y que no tienen el nivel de evidencia o los resultados comparables, y por tanto la utilidad ni el valor para los SUH, que los descritos anteriormente. No obstante, algunos de ellos sí tienen un papel reconocido en la valoración del paciente con fiebre, infección o sepsis en los SUH[25], como la proADM[38], el sTREM1[47], el dímero D[43] o moléculas de adhesión como las selectinas[49].

PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA DE LOS BIOMARCADORES EN SITUACIONES ESPECIALES

Algunos procesos, por su importancia cuantitativa (ITU y NAC) o bien por su importancia cualitativa (pacientes ancianos, inmunodeprimidos y neutropénicos)[25], donde las manifestaciones clínicas son más inespecíficas y el pronóstico más incierto y difícil, merecen algunas consideraciones especiales.

Neumonía. La existencia de bacteriemia confirmada en los pacientes con NAC en el SUH se encuentra entre el 10-25%, dependiendo de los criterios utilizados para extraer HC[9] y la gravedad del paciente[7,84]. En más del 75-80% de las NAC con bacteriemia se confirma *S. pneumoniae* como el patógeno causal[7,38]. Se han publicado numerosos estudios y revisiones que señalan la utilidad de los BMRII, especialmente de la PCT, que muestra una capacidad muy superior respecto a los otros BMRII (PCR, proADM, lactato)[7,38,84-86]. Por ello, encontrar un PC de PCT que pueda descartar la existencia de bacteriemia en la NAC ha sido empeño de distintos autores, aunque las propuestas varían considerablemente en un intervalo entre 0,10-2 ng/ml[7,25,38,84-86].

En relación con las pocas publicaciones que comparan la PCT con la hsPCR, hay que destacar que aunque ésta última aumenta su E y VPP frente a la PCR, y hay diferencias significativas entre los valores de las NAC con y sin bacteriemia (91,28 ± 67,34 mg/L frente a 180,72 ± 98,29 mg/L; p<0,01), continua siendo inferior al de la PCT[87]. Resultados similares son los obtenidos por Schuetz et al[88], en cuyo estudio la PCT consigue ser significativamente superior [ABC 0.84 (IC 95%: 0.74-0.93)] a la PCR [ABC 0.67 (IC 95%: 0.56-0.78)] y el recuento de leucocitos [ABC 0.66 (IC 95%: 0.55-0.78)]. En este mismo sentido, un primer estudio[38] de un grupo español sobre 127 pacientes (23% con HC+) obtiene, con un PC de PCT ≥ 0,95 ng/ml, un gran rendimiento, superior a PCR, recuento de leucocitos, proADM y lactato, con ABC 0,95 (IC95%: 0,89-1), S del 93%, E del 90%, VPP del 73% y VPN del 98%. Este mismo grupo diseñó entonces un estudio[7] para confirmar dichos resultados. Incluyeron 474 pacientes, hubo 85 (17,9%) casos con HC+, y 75 (88,4%) de ellos con aislamiento de *S. pneumoniae*. La mortalidad a los 30 días de la NAC con/sin bacteriemia fue del 25,9% y del 2,3%, respectivamente (p<0,001). De estos resultados se traduce la importancia pronóstica de la sospecha de bacteriemia[19,25]. En este segundo estudio[7] se obtuvieron resultados muy similares respecto a la PCT, que se mostró superior al resto de BMRII utilizando un PC ≥ 0,95 ng/ml [ABC 0,98 (IC95%: 0,91-0,99), p<0,001; S del 94%; E del 91%; y VPN >98%]. Cuando se analizaron solo los casos de NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* utilizando un PC ≥ 0,95 ng/ml los resultados fueron muy parecidos con ABC de 0,97 (IC95%: 0,90-0,99), una S del 95%, una E del 91% y un VPN del 99%.

Infección del tracto urinario. El interés de los BMRII en las ITU en los SUH[89]se ha centrado en distinguir las infecciones no complicadas de los casos de pielonefritis agudas (PNA) y las sepsis de origen urológico. Van Nieuwkoop et al.[90], en un estudio de 581 pacientes adultos, encontraron que para distinguir una ITU no complicada de una PNA con una PCT > 0,25 ng/ml se obtenía una S del 95% (IC 95%: 0,89-0,98) y una E del 50% (IC 95%: 0,46-0,55), por lo que una PCT >0,25ng/ml debe hacer sospechar PNA, y valores >1 ng/ml bacteriemia y sepsis urológica[25,90]. En este estudio, con un PC > 0,25 ng/ml de PCT, consigue una S del 95% (IC 95%: 89%-98%) y E del 50% (IC 95%: 46%-55%) para sospechar bacteriemia. No obstante, no se ha aclaró algo cuestionado desde hace años, y es *a qué pacientes con ITU se les debería indicar la extracción de HC*[9,91]. Julián et al[5] (ver tabla 2) recomiendan obtener HC en los pacientes con ITU siempre que la PCT sea > 1 ng/ml, ya que establecen que para un PC ≥ 1,16 ng/ml el rendimiento es muy importante con una S del 100%, una E del 97%, un VPN del 100%, y un ABC de 0,99 (IC95%: 0,98-1). En esa línea Ha et al.[92], con un PC de 1,63 ng/ml de PCT en pacientes con PNA, consigue predecir bacteriemia con un ABC de 0,74 (IC95%: 0,66-0,82), una S del 62%, una E del 81%, un VPP del 81% y un VPN del 61%. Por otra parte, esas concentraciones de PCT (como de proADM > 1,42 ng/ml) predicen mayor mortalidad y evolución a shock séptico[93].

Inmunodeprimidos, neutropenia febril y ancianos. Recientemente un trabajo de revisión[94] ha resaltado la importancia de los BMRII en los pacientes con neutropenia febril para, primero detectar infección bacteriana y, segundo, predecir bacteriemia, con la importancia para estos de la administración adecuada y precoz de la pauta antibiótica[95] y del aislamiento del patógeno en el HC[9]. En esta situación el PC debe ser muy bajo y la S y el VPP el mayor que se pueda obtener y , siempre, ante la duda sacar HC y administrar el tratamiento[25]. En un estudio sobre 285 episodios de neutropenia febril de bajo riesgo en el SUH con un 7,8% de HC+, tras el análisis multivariante, solo la PCT ≥ 0,5 ng/ml (OR 4,7; IC 95%: 1,38-16,29) y la frecuencia respiratoria ≥ 24 (OR 4,1; IC 95%: 1,20-13,63) mantuvieron su significación frente a otros BMRII y datos clínicos[96]. De la misma forma, un reciente metaanálisis establece que la PCT es el BMRII con mayor capacidad de diagnosticar infección bacteriana OR 11,5 (IC 95%: 7,6-17,3)[97]. Los enfermos con este perfil atendidos por infección en el SUH han aumentado en la última década, del 1,3% al 4,3%[1], por lo que es fundamental comprobar que la PCT tiene el mismo rendimiento que en el resto de pacientes adultos y ancianos. En todos ellos con un PC ≥ 0,55 ng/ml se consigue un ABC de 0,94 (neutropénicos) y 0,95 (ancianos) con S del 91% y 92%, E del 89% y 88%, VPP del 73% y 70% y VPN del 96% y 97%, respectivamente[98]. En cuanto a los pacientes ancianos, también se confirma que la PCR no tiene ningún poder predictivo y la PCT con un PC de 0,38 ng/ml consigue un ABC de 0,81 con una S del 96% y un VPN > 98%[11], resultados superponibles en la mayoría de trabajos (tabla 2). No obstante, algunos autores incluso recomiendan bajar el PC a solo 0,2 ng/ml porque se consiguen resultados menores pero "seguros" para los ancianos[99].

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En la valoración del paciente con infección es muy importante la sospecha y la detección de bacteriemia, ya que ésta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.). Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios, y sus consecuencias, se ha convertido en el objetivo de muchos autores que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los BMRII, ya que estos aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos. Entre todos los BMRII destaca la PCT como el factor predictivo individual con mayor rendimiento.

A partir del análisis de la evidencia acumulada en esta revisión sobre la capacidad de la PCT para predecir bacteriemia y el rendimiento conseguido de la extracción de HC en los SUH, se proponen unas recomendaciones prácticas iniciales de extracción de HC en los SUH (tabla 3). En todo paciente con concentraciones > 0,5 ng/ml se deberían obtener HC, independientemente del proceso infeccioso y su situación clínica, situación basal y edad. Cuando la PCT se encuentra entre 0,1-0,5 ng/ml solo en caso de la no existencia de criterios de sepsis clásicos y nuevos (Sepsis-3), se deberá valorar individualmente. Cuando la PCT sea < 0,1 ng/ml también habría que hacer una valoración individual si existieran criterios de SRIS. Y en el caso de no existencia de criterios de sepsis (clásicos y actuales), si el proceso no lo requiere y la PCT < 0,1 ng/ml no estarían indicados la obtención de los HC.

En un futuro próximo, combinaciones de PCT con otros BMRII, como la presepsina y el lactato mejorarán los modelos predictivos de bacteriemia, lo que nos permitirá mejorar el manejo de los pacientes con infección grave en el SUH.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el artículo

CONFLICTO DE INTERESES

AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Boehringer, Esteve, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Roche, Thermo Scientific Biomarkers, B.R.A.H.M.S. AG y Biomerieux.

FJC ha participado en reuniones organizadas por MSD, Pfizer, Astellas, Gilead, Novartis, Astra-Zeneca, Tedec Meiji, Angelini, Bayer, GSK y ERN

JGC ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Boehringer, GSK, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Thermo Scientific Biomarkers, Laboratorios Rubio, Rovi, LeoPharma, Sanofi, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Novo Nordisk y Angelini.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. Emergencias 2013; 25:368-78.
2. Cisneros Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25: 111-30.
3. Mòdol JM, Tudela P. Bacteriemia oculta o bacteriemia en pacientes adultos dados de alta desde Urgencias. Med Clin (Barc) 2014; 142: 111-3.
4. Gálvez San RománJL, Jiménez Hidalgo C, Portillo Cano MM, García Sánchez M, Navarro Bustos C, Julián-Jiménez A, et al. (En representación del grupo INFURG-SEMES). Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. An Sist Sanit Navar. 2016; 39: 370-6.
5. Julián-Jiménez A, Gutiérrez Martín P, Lizcano Lizcano A, López Gurrero MA, Barroso Manso A, Heredero Gálvez E. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias. Actas Urol Esp. 2015; 39: 502-10.
6. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir MS. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. An Sist Sanit Navar. 2013; 36: 387-95.
7. Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2014; 142: 285-92.
8. Martín-Sánchez FJ, González del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios? Emergencias. 2015; 27: 73-4.
9. Tudela P, Giménez M, Mòdol JM. Hemocultivos en los servicios de urgencias, ¿hacia un nuevo enfoque? Med Clin (Barc). 2016; 146: 455-9.
10. Almena Quilis A, Millán Soria J, Sorando Serra R, Cano Cano MJ, Llorens Soriano P, Beltrán Sánchez A. Proyecto PIPA: consenso de recomendaciones y propuestas de mejora para el manejo del paciente anciano con sospecha de infección en los servicios de urgencias de la Comunidad Valenciana. Emergencias. 2015; 27: 87-94.
11. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. J Am Geriatr Soc. 2010; 58: 518-22.
12. Gamazo del Río JJ, Gallardo Rebollal MS, Aller García O, Aguirre Larracoechea U, Ortega Marcos ME, Sánchez Fernández M. Infecciones en urgencias: grado de cumplimiento con las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaing y su influencia en la evolución. Emergencias. 2015; 27:406-7.
13. Julián-Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 594-5.
14. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. J Emerg Med. 2016; 51: 529-39.
15. Chiarella F, González-Del Castillo J, Candel FJ, García-Lamberechts, Nuñez-Orantos MJ, et al. Key issues in the infected patient care in the Emergency Department. Rev Esp Quimioter. 2016; 29: 318-27.
16. Shapiro N I, Wolfe R E, Wright S B, Moore R, Bates D W. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. J Emerg Med 2008; 35: 255-64.
17. Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes F A. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 150-8.
18. Tudela P, Lacoma A, Pract C, Mòdol J M, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. Med Clin (Barc) 2010; 135: 685-90.
19. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta E J, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2011; 137: 426-7.
20. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. Med J Aust. 2016; 204: 73.e1-7.
21. Carballo Cardona C. Triaje avanzado: es la hora de dar un paso adelante. Emergencias. 2015; 27: 332-5.
22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Med 2013; 39: 165-228.
23. Monclús Cols E, Capdevilla Reniu A, Roedberg Ramos D, Pujol Fontrodona G, Ortega Romero M. Manejo de la sepsis grave y shock séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. Emergencias. 2016; 28: 229-34.
24. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2012; 139: 33-7.
25. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32: 177–90.
26. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e2264
27. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. PLoS One. 2014; 9: e87315.
28. Chotirmall SH, Callaly E, Lyons J, O'Connell B, Kelleher M, Byrne D, et al. Blood cultures in emergency medical admissions: a key

patient cohort. Eur Jf Emer Med 2016, 23:38–43-

29. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. Clin Chim Acta. 2012; 413: 1731-6.
30. Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. Shock. 2000; 14: 95-100.
31. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. Am J Emerg Med. 2014; 32: 448-51.
32. Anand D. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. J Crit Care. 2015; 30: 218:e7-12.
33. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Bloob lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. Scand J Trauma Resus Emerg Med. 2011; 19: 74.
34. Julián-Jiménez A, Márquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores-Chacartegui M. Capacidad del lactato y la procalcitonina para predecir bacteriemia y mortalidad en urgencias. Med Clin (Barc). 2014; 143: 330-1.
35. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. Ann Emerg Med. 2011; 57: 291–5.
36. Pereira JM, Teixeira-Pinto A, Basílio C, Sousa-Dias C, Mergulhão P, Paiva JA. Can we predict pneumococcal bacteremia in patients with severe community-acquired pneumonia? J Crit Care. 2013; 28: 970-4.
37. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Crit Care. 2005; 9: R816–24.
38. Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32: 225-35
39. Leli C, Ferranti M, Marrano U, Al Dhahab ZS, Bozza S, Cenci E, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteriemia and bacterial DNAaemia in patients with suspected sepsis. J Med Microbiol. 2016; 65: 713-9.
40. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. Clin Chim Acta. 2016; 460: 93-101.
41. Romualdo LG, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response decisión in the Emergency Department. Clin Biochem. 2014; 47: 505-8.
42. Carrillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. Med Int Mex. 2013; 29: 380-7.
43. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. Eur J Inter Med. 2015; 26: 782-6.
44. Esposito S, Di Gandi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia. PloS ONE 2016; 11: e0163262.
45. Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, Quinquis L, Schmidt J, Kierzek G, et al. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? Biomarkers. 2011; 16: 355-63.
46. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. Int J Cardiol. 2016; 202: 564-70.
47. Su L, Liu D, Chai W, Liu D, Long Y. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016; 6: e010314.
48. Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. SuPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. Int J Antimicrob Agents. 2015; 46: S33-S34.
49. Kung CT, Hsiao SY, Su CM, Tsai TC, Cheng HH, Tsai NW, et al. Serum decisión molecules as predictors of bacteremia in adult severe sepsis patients at the emergency department. Clin Chim Acta. 2013; 421:116-20.
50. Kauppi AM, Edin A, Ziegler I, Mölling P, Sjöstedt A, Gylfe Å, et al. Metabolites in Blood for Prediction of Bacteremic Sepsis in the Emergency Room. PloS One. 2016; 11: e0147670
51. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 206–17.
52. De Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. Crit Care Med. 2010; 38: 457-63.
53. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y de la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias 2009; 21: 23-7.
54. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: Systematic review and meta-analysis. Shock. 2015; 43: 212-21.
57. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteriemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 474-81.
58. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e2264
59. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin

measurement. J Infect. 2012; 65: 292-301.

60. Ruiz-Ruiz FJ, Ferreras-Amez JM. Acerca de las oportunidades de mejora en el manejo de la sepsis grave y el *shock* séptico en urgencias. Emergencias 2016; 28: 422-28.
61. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:173-80.
62. Candel F.J, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. Rev Esp Quimioter. 2016; 29: 55-68.
63. Chotirmall SH, Callaly E, Lyons J, O'Connell B, Kelleher M, Byrne D, et al. Blood cultures in emergency medical admissions: a key patient cohort. Eur J Emerg Med. 2016;23:38–43.
64. Almela Quilis A, Millán Soria J, Alonso Íñigo JM, García Bermejo P. Monitorización hemodinámica no invasiva o mínimamente invasiva en el paciente crítico en los servicios de urgencias y emergencias. Emergencias. 2015; 27:386-95.
65. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuena-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias.Arch Bronconeumol. 2013; 49: 230-40.
66. Tomás Vecina S, Mozota Duarte J, Ortega Marcos M, Ruiz Navarro MG, Borillo V, San Juan Gago L, et al. Estudio sobre la reducción de eventos adversos en pacientes y problemas de bioseguridad de los profesionales derivados de la aplicación de catéteres vasculares en urgencias. Emergencias. 2016; 28: 89-96.
67. Ibero Esparza C, Regidor Sanz E, Díaz Pedroche C, García de Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos? Rev Clin Esp. 2010; 210: 559-66.
68. Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Cabezas-Martínez A. Utilidad de los hemocultivos en los servicios de urgencias. Rev Clin Esp. 2011; 211: 609-10.
69. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AMW, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: An external validation of a clinical ecisión rule. CONSIDER Sepsis Network. Eur J Emerg Med. 2016; 23: 44–9.
70. Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes F A. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 150-8.
71. Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69: 89–95.
72. Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". Intensive Care Med. 2003; 29: 530-8.
73. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801-10.
74. Tejedor Fernández M, Ferrer Higueras MJ, Tejedor Benítez R. Seguridad del paciente, resultados clínicos y eficiencia en los servicios de emergencias. Emergencias 2016; 28: 141-2.
75. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttorp N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – Influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. Clin Chim Acta. 2010; 411: 1929-34.
76. Riedel S, Meléndez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 135: 182-9.
77. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Prueller F, Grisold AJ, Leitner E, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. Int J Clin Pract. 2014; 68: 1278-81.
78. Tsalik EL, Jaggers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. J Emerg Med. 2012; 43: 97-106.
79. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. Yonsei Med J. 2011; 52: 276-81.
80. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. Int J Gen Med. 2016; 9: 325-31.
81. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differantiating to contamination from bacteremia. Braz J Microbiol. 2015; 45: 1415-21.
82. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). Medicine (Baltimore). 2015; 94: e1774
83. Kim SY, Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK. Procalcitonin in the assessment of bacteriemia in emergency department patients: results of a large retrospective study. Ann Clin Biochem. 2015; 52: 654-9.
84. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without Streptococcus pneumoniae. Infection. 2009; 37: 358-64.
85. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacaín R, et al. Predictors os severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. PLoS ONE 2016; 11: e0145929
86. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest. 2010; 138: 121-9.
87. Ho Park J, Hee Wee J, Pill Choi S, Hoon S. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. Am J Emerg Med. 2012; 30: 1248-54.
88. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2013; 26: 159-67.
89. Stalenhoef JE, Van Dissel JT, van Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. Curr Opin Infect Dis. 2015; 28:106-11
90. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groene-

veld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. Crit Care. 2010; 14: R206.

91. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteriemia in complicated acute pyelonephritis. Am J Med Sci. 2006; 332: 175-80.
92. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. Scand J Clin Lab Invest. 2013; 73: 444-8.
93. Van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 1048-54.
94. Richter ME, Neugebauer S, Engelmann F, Hagel S, Ludewig K, La Rosée P, et al. Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. Infection. 2016; 44: 175-86.
95. Monclús Cols E, Nicolás Ocejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias. 2015; 27: 50-4.
96. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Lim KS, Kim W, Lee JL. Predictive factors of bacteriemia in low-risk patients with febrile neutropenia. Emerg Med J. 2012; 29: 715-9.
97. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2015; 23: 2863-72.
98. Julián-Jiménez A, Moreno-Alonso F, Morales-Casado MI, Muñoz-López D. Utilidad de procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en el paciente anciano o con inmunodepresión. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 365-8.
99. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. Acad Emerg Med. 2004; 11: 393–6.

Impact of a stewardship program on bacteraemia in adult inpatients

Esperanza Merino[1]
Elena Caro[1]
José M. Ramos[2,3]
Vicente Boix[1,3]
Adelina Gimeno[4]
Juan Carlos Rodríguez[3,4]
Gerónima Riera[5]
Patricio Más-Serrano[5]
José Sanchéz-Paya[3,6]
Sergio Reus[1,3]
Diego Torrús[1,3]
Joaquín Portilla[1,2,3]

[1]Infectious Diseases Unit, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain.
[2]Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain.
[3]Universidad Miguel Hernández de Elche. Campus of San Joan d'Alacant, Alicante, Spain.
[4]Department of Microbiology, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain.
[5]Department of Hospital Pharmacy, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain.
[6]Department of Preventive Medicine, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, Spain.

ABSTRACT

Background. Bloodstream infections (BSIs) are associated with considerable morbidity and mortality among inpatients. The aim of this study was to evaluate the impact of a stewardship program on clinical and antimicrobial therapy-related outcomes in patients with bacteraemia.

Methods. Single-centre, before-and-after quasi-experimental study in adult inpatients. Over 1 January 2013 to 31 June 2013 all patients aged 18 years or older with a bacteraemia (intervention group, N=200) were compared to a historical cohort (1 January 2012 to 31 December 2012) (control group, N=200).

Results. Following blood culture results and adjusting for potential confounders, the stewardship program was associated with more changes to antibiotic regimens (adjusted odds ratio [ORa]: 4.6, 95% CI 2.9, 7.4), more adjustments to antimicrobial therapy (ORa: 2.4, 95% CI 1.5, 3.8), and better source control in the first five days (ORa 1.6, 95% CI: 1.0, 2.7). In the subgroup that initially received inappropriate empiric treatment (n=138), the intervention was associated with more antibiotic changes (OR: 3.9, 95% CI: 1.8, 8.5) and a better choice of definitive antimicrobial therapy (OR 2.3 95% CI: 1.2, 4.6). There were also more antibiotic changes in the subgroups with both Gram-negative (OR: 2.8, 95% CI: 1.6, 4.9; n=217) and Gram-positive (OR: 4.6, 95% CI: 1.8, 9.9; n=135) bacteraemia among those receiving the intervention, while the Gram-positive subgroup also received more appropriate definitive antimicrobial therapy (OR: 3.9, 95% CI: 1.8, 8.8).

Conclusion: The stewardship program improved treatment of patients with bacteraemia and appropriateness of therapy.

Key words: Stewardship, Bacteraemia; Anti-bacterial agents; Therapeutic use; Gram-negative bacterial infections; Gram-positive bacterial infections; Hospitalization.

Correspondence:
José Manuel Ramos
Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Calle Pintor Baeza, 12; 03010 Alicante. Spain.
Phone: +34 965933000
E-mail: jramosrincon@yahoo.es.

Impacto del programa de intervención en bacteriemia en pacientes adultos

RESUMEN

Introducción. Las bacteriemias están asociadas con una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de un programa de intervención clínica y de terapia antimicrobiana en pacientes con bacteriemia.

Material. Estudio en un centro tipo cuasi-experimental pre y post-intervención en pacientes adultos hospitalizados. Desde 1 enero 2013 a 31 junio 2013, todos los pacientes mayores de 18 años en los que se identificaba una bacteriemia (grupo de intervención) se compararon con una cohorte histórica de bacteriemia (1 enero 2012 a 31 diciembre 2012) (grupo control).

Resultados. Se incluyeron 200 pacientes en cada grupo. Después de ajustar por los posibles factores de confusión y tras conocer el resultado de los hemocultivos, el grupo de intervención tuvo más cambios de antibióticos (Odds ratio ajustada [ORa]: 4,6, intervalo de confianza [IC] 95%: 2,9-7,4), mayor adecuación del tratamiento antibiótico (ORa: 2,4, IC 95%: 1,5-3,8) y mayor control de la infección en los primeros cinco días (ORa 1,6, IC 95%: 1,0-2,7). En el subgrupo de pacientes que seguían un tratamiento inadecuado cuando se identificó el microorganismo en el hemocultivo (n =138), la intervención se asoció con un mayor cambio de antibiótico (OR: 3,9, IC 95%: 1,8-8,5) y una mejor elección final del antibiótico (OR: 2.3; IC 95%: 1.2-4.6). En el subgrupo de bacteriemia por gramnegativos (n=217), el programa de intervención en bacteriemia se asoció con un mayor cambio de antibiótico (OR: 2,8; IC 95%: 1,6-4,9) y en el subgrupo de bacteriemia por microorganismos grampositivos (n=135), el programa de intervención indujo un mayor cambio en el uso de antibióticos (OR: 4,6, IC 95%: 1,8-9,9) y una mejor elección final del tratamiento (OR: 3,9; 95% CI: 1,8-8,8).

Conclusión. El programa de intervención en bacteriemia mejoró el tratamiento de los pacientes con bacteriemia y la adecuación del mismo.

Palabras clave: Programa de control; bacteriemia; agentes antibacterianos, terapéutica, infecciones por gramnegativas, infección por gramnegativos, hospitalización

INTRODUCTION

Bloodstream infections (BSI) are associated with considerable levels of morbidity and mortality among inpatients despite improvements in antimicrobial therapy and supportive care[1]. Rapid identification of the pathogen is essential for choosing an appropriate antimicrobial therapy, while prompt initiation of treatment can improve patient outcomes and decrease healthcare expenditures[2-4]. In contrast, delays in microbiological diagnosis undermine clinicians' capacity to choose the best treatment, needlessly exposing patients to broad-spectrum antimicrobials that increase the risk of antibiotic resistance in different isolates[5].

In this context, antimicrobial stewardship programs (SPs) incorporating real-time review and intervention can improve patient outcomes compared to simple reporting of microbiology results[6-10]. The aim of this study was to evaluate the impact of an SP on clinical and antimicrobial therapy-related outcomes in patients with BSIs.

METHODS

Study design and setting. This was a single-centre, before-and-after quasi-experimental study in adult inpatients with bacteraemia. The study took place at the Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), a tertiary, 755-bed acute care teaching hospital in Alicante (Spain), covering a population of 274,271 inhabitants. The hospital has all medical and surgical specialties and is a referral centre for a portion of Alicante province (pop. 1.9 million) in certain surgical (vascular, thoracic, cardiac, and plastic surgery) and medical (clinical haematology, endocrinology) specialties. In 2013 there were a total of 30,838 admission, 141,246 emergencies, 21,178 surgical interventions and 193,045 stays (mean: 6.26 days). Average occupancy rate was 70.04%, with a rotation index of 40.84.

Participants. All adult inpatients (aged ≥18 years) with BSI, identified by both traditional microbiological techniques (Gram, culture and antibiogram by micro dilution; Walk Away, Beckman, USA) and new techniques (MALDI-TOF; Bruker, Germany) from a blood culture, with rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using GeneXpert (Cepheid, USA). We compared BSI cases diagnosed from 1 January 2013 to 31 June 2013 (intervention group following implementation of the antimicrobial SP) versus a random sample of a historical cohort (1 January 2012 to 31 December 2012) (control group). We excluded patients with an active BSI transferred from another hospital and those in the Intensive Care Unit and the Infectious Disease Unit. Additional exclusion criteria were BSI due to contaminant microorganism, death in the first 24 hours, and transfer to another centre without clinic follow-up (figure 1). We choose 200 episodes during intervention group and other 200 episodes from historical cohort as control group (with randomized exclusion from all BSI). All participants in the intervention group gave their informed consent. Informed consent was not required from the control group due to the retrospective nature of this study arm. The institutional review board of the hospital approved the study.

Pre-intervention period (control group). Attending physicians were notified of positive Gram stain results from blood cultures and they carried out the clinical evaluation of the patient, the diagnostic process and the determination of the antimicrobial therapy. Consultation to the Infectious Diseases Unit only occurred upon explicit request from the attending physician.

We collected variables related to the episodes of bacteraemia during this control period (clinical, microbiological, treatment and outcome data) from a retrospective database.

Intervention group (stewardship program). In January 2013, an SP was launched at the HGUA, involving two infectious diseases physicians, two infectious disease pharmacists, two microbiologists and two preventive medicine physicians. One of their functions was an intervention on bacteraemia. An SP member from the Microbiology Unit communicated in real time for all adult patients with positive blood cultures of bacteria and yeast. An SP member from the Infectious Diseases Unit received the information, then performed a clinical evaluation of the patient, contacting the attending physician and providing recommendations for diagnostic evaluation and antimicrobial therapy according to the evidence-based institutional guidelines. These recommendations were updated as the results of the Gram stain; organism identification and antimicrobial susceptibility testing became available. Acceptance of these recommendations by the patient's attending physician was verified at 24–48 hours, and if this was granted, the patient was clinically monitored until resolution of the infectious process. For each episode of BSI, investigators collected microbiological, treatment and outcome variables during hospitalization and up to 60 days after discharge on a data collection sheet.

Outcomes. We measured definitive effective and optimal antimicrobial therapy, changes of treatment after results of BSI, time on infectious focus in the first five days of the intervention, cure of BSI, 30-day all-cause mortality, recurrence of same BSI and length of hospitalization > 10 days.

Data collection. We collected demographic and clinical data from medical records and stored them in a database, including *patient identification data*: age, sex, unit of admission, and date of entry; *microbiological variables*: date of blood culture, number of positive cultures, rise time, resistance profile, and date of any subsequent blood cultures; *clinical variables*: principal diagnosis, comorbidity, immunosuppression (corticosteroids, chemotherapy, immunosuppressive disease, presence of prosthesis or endovascular catheterization); *bacteraemia variables*: community, health-related

or nosocomial bacteraemia and origin; *treatment variables*: empiric treatment (indication and dosing), targeted therapy, duration, relevant toxicity, source control (catheter removal, surgery or percutaneous drainage); and *evolution variables*: clinical outcomes, complications, length of hospital stay, readmission due to bacteraemia, mortality during admission and at three months.

Definitions. When coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) or other skin flora microorganisms were recovered from one out of two or more sets of collected blood cultures, we deemed these to be contaminant, except for patients with suspected infection of central venous catheters or surgically implanted prosthetic material.

We considered appropriate empiric antibiotic therapy to be prompt administration (≤24 h of index blood culture sampling) of an antimicrobial agent to which the isolate was susceptible on the final susceptibility report. We based susceptibility interpretations on the published Clinical and Laboratory Standards Institute cutoffs for that period, as reported by the microbiology laboratory. Selection of antimicrobial therapy was at the discretion of the attending physician.

Definitive effective and optimal antimicrobial therapy was assessed. We considered *effective* definitive therapy to be when the microorganism was susceptible to treatment according to final susceptibility report. *Optimal* definitive therapy was defined as the antibiotic of choice for the isolated microorganism on the final report.

We considered length of stay to begin following blood culture positivity for BSI and excluded from our analysis patients who died in the hospital. We defined infection-related mortality according to the attending physician's criteria.

For patients in whom pathogen(s) not included in evidence-based guidelines were identified, an infectious diseases specialist of SP decided on the most appropriate empiric therapy. We classified interventions as (a) broadening or initiating coverage, (b) narrowing antimicrobial coverage to target the isolated organism, (c) discontinuing therapy or (d) other.

The SP team recorded all recommended interventions and prescriber acceptance rates, as well as the timing of the intervention in relation to Gram stain, organism identification, and antimicrobial susceptibilities during the intervention period.

Statistical analysis. We performed all statistical analyses using SPSS software, version 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois). Demographic data were analyzed using descriptive statistics; outcomes with categorical data, by the U-Mann Whitney test; and outcomes with dichotomous data, by Pearson's χ^2 test. We adjusted outcome variables for potential confounders, selected based on significant ($P < 0.05$) differences between groups on the bivariate model, and we used the adjusted odds ratio (ORa) to measure association. After that, we conducted a stratified analysis to assess clinical outcomes in patients with Gram-positive and Gram-negative organisms and in those receiving inappropriate empiric antibiotic treatments. We used the OR to measure association.

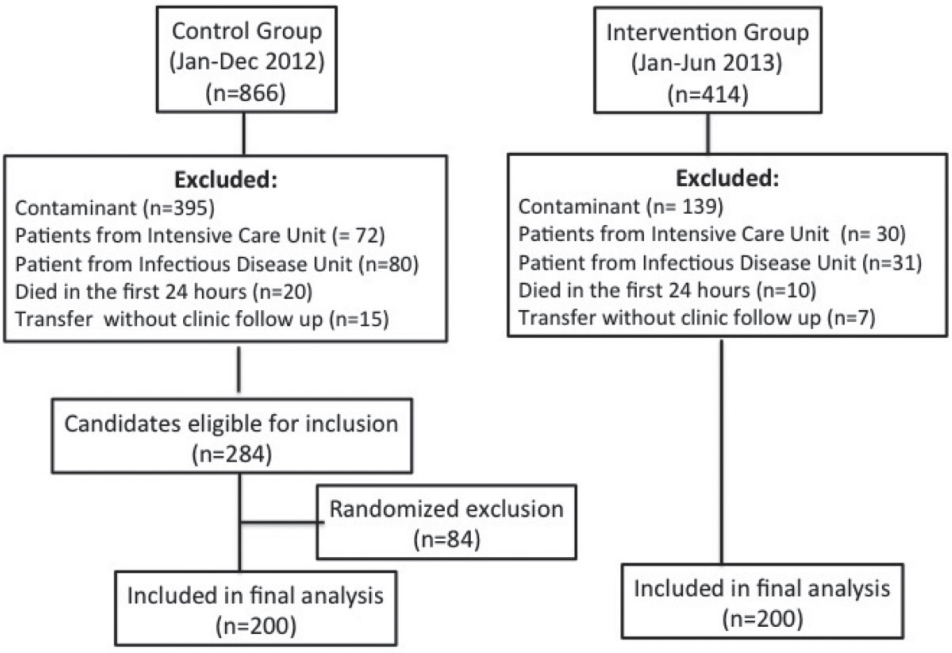

Figure 1 | **Flowchart of study participants**

Table 1 Participant characteristics

Baseline demographics	Intervention group (N=200)	Control group (N=200)	p-value
Sex, male	115 (57.5)	113 (56.5)	0.840
Mean age ± SD (years)	66.6 ± 17.0	66.7 ± 17.2	0. 961
Surgical admission	49 (24.5)	32 (16.0)	**0.023**
Type of acquisition			0.864
Community acquired	90 (45)	90 (45)	0.995
Health care	51 (25.5)	55 (27.5)	0.864
Hospital acquired	59 (29.5)	55 (27.5)	0.731
Immunosuppression	114 (57)	114 (57)	0.540
Charlson Index >=3	104 (52)	82 (41)	**0.018**
McCabe Index, mean ± SD	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.932
Comorbidities	124 (62)	129 (64.5)	0.339
Central venous catheter	54 (27)	56 (28)	0.455
Nasogastric tube	6 (3%)	8 (4%)	0.393
Urinary catheterization	43 (21.5)	34 (17)	0.155
Mechanical ventilation	17 (8.5)	3 (1.5)	**0.001**
Surgery previous	17 (8.5)	2 (1.5)	**0.001**
Antibiotic therapy previous	74 (37)	92 (46)	**0.042**
Septic shock	66 (33)	46 (23)	**0.017**
Origin of the infection			0.273
Genitourinary	53 (26.5)	60 (30)	0.438
Respiratory	22 (11)	31 (15.5)	0.412
Foreign device	46 (23)	33 (16.5)	0.102
Skin and soft tissue infection	15 (7.5)	11 (5.5)	0.873
Intra-abdominal	52 (26)	58 (29)	0.523
Other	12 (6)	7 (3.5)	0.723
Organism distribution			
Gram-negative organisms	97 (48.5)	120 (60)	**0.020**
Gram-positive organisms	76 (38)	59 (29.5)	0.073
Yeast	9 (4.5)	3 (1.5)	0.139
Poly-microbial cultures	18 (9)	18 (9)	0.995
Microorganism resistant	26 (13)	29 (14.5)	0.386
Inadequate empiric antibiotic treatment	73 (36.5)	65 (32.5)	0.231

Notes: data are n (%), unless otherwise stated. SD: standard deviation

RESULTS

A total of 400 patients with positive blood cultures were included, 200 in each group (figure 1).

Comparison of epidemiological characteristics. There were no differences between groups in sex, mean age, McCabe index, immunosuppression factors, central venous catheter, urinary catheter or previous surgery (table 1). The patients in the intervention group had a higher Charlson Index, more bacteraemia from surgical services, more mechanical ventilation, more previous surgery and more sepsis/septic shock, while Gram-negative aetiology was less frequent. The inappropriateness of empiric treatment was similar in both groups (32% vs 35%).

After controlling for potential confounders (variables with p value <0.05 in between-group comparison), the intervention group was independently associated with antibiotic change following blood cultures (ORa: 4.6, 95% CI 2.9, 7.4), appropriate choice of definitive treatment (ORa: 2.4, 95% CI 1.5, 3.8) and early source control (< 5 days) (ORa: 1.6, 95% CI 1.0, 2.7) (table 2). Carbapenems were changed in 79% and glycopeptides in 86% of the intervention group. We did not observe differences in mortality, complications (at 30 or 60 days) or length of stay between groups.

In the subgroup that initially received inappropriate empiric treatment (n=138), the SP was associated with more antibiotic change following BSI results (82.2% vs. 53.8%; OR: 3.9; p < 0.001) and higher final optimal antimicrobial therapy (72.6 vs. 53.8%; OR: 2.3; p = 0.022). The intervention was also associated with more antibiotic changes in the subgroups with both Gram-negative (61.5% vs. 35.8%; OR: 2.8; p < 0.001) and Gram-positive (84.2% vs. 57%; OR: 4.6; p < 0.001; n = 135) bacteraemia, while the Gram-positive subgroup also received more appropriate final antimicrobial therapy (81.6% vs. 49.2%; OR: 3.9; p < 0.001) (table 3).

DISCUSSION

We report the implementation of an SP at a 700-bed university-affiliated teaching hospital in the first 200 BSI cases attended. Different studies have recommended using changes in antimicrobial resistance patterns associated with antimicrobial SP as a potential outcome measure for program assistance of bacteraemia[11,12]. In our study the SP was associated with 4.6 times better odds of antibiotic change

Table 2 **Clinical and treatment-related outcomes of participants in stewardship program (intervention group) and control group.**

	Intervention group	Control group	P-value	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted p-value
Effective definitive antimicrobial therapy	184 (92)	182 (91)	0.72	1.33 (0.62, 2.85)	0.46
Optimal definitive antimicrobial therapy	151 (75.5)	116 (58)	<0.001	2.41 (1.52, 3.83)	<0.001
Antibiotic changes following BSI results	145 (72.9)	80 (40)	<0.001	4.62 (2.89, 7.39)	<0.001
Infection focus < 5 days	64 (32)	40 (20)	0.006	1.65 (1.01, 2.76)	0.046
Cure of BSI	174 (87)	174 (87)	0.998	1.24 (0.64, 2.40)	0.51
30-day all-cause mortality	42 (21)	41 (20.5)	0.998	0.85 (0.49, 1.47)	0.58
Recurrence of same BSI	3 (1.5)	2 (1.0)	0.921	1.21 (0.44, 1.67)	0.82
Length of hospitalization[a] > 10 days	85 (42.5)	86 (43)	0.919	1.08 (0.70, 1.65)	0.72

Notes: data are n (%). BSI: bloodstream infection, OR: odds ratio; CI: confidence interval.

[a]Length of hospitalization was defined as time from blood culture positivity to discharge.

***Odds ratio (OR) adjusted for: surgical admission, Charlson Index ≥ 2, mechanical ventilation, antibiotic therapy previous ventilation, surgery previous, gram-negative organism**

after the results of BSI, 2.4 times better odds of receiving optimal antimicrobial therapy, and 1.7 times the odds that the infection focus lasted under five days post-intervention. Moreover, in all subgroup analyses performed, we observed a significant increase in antibiotic changes and in administration of optimal definitive antimicrobial therapy in patients receiving the intervention.

These data are also consistent with a recent systematic review and meta-analysis assessing the effects of rapid pathogen identification (MALDI-TOF) plus SP for managing BSI[13]. The availability of real-time information, framed within an active SP, can reduce time to appropriate therapy and the length of hospital stay[13,14]. On the other hand, in our study the average stay did not decrease with the SP, unlike in other studies analyzing stewardship programs in the United States [3,4].

The literature also contains examples of other studies where SPs have decreased inappropriate antimicrobial prescribing in Gram-positive bacteraemia, especially—as in our study—CoNS. Nagel and colleagues found a decreased need for additional vancomycin therapeutic drug monitoring in people with blood cultures contaminated by CoNS[15]. We did not measure this variable, having excluded the bacteraemia where CoNS could be a blood culture contaminant. However, although our SP was not designed for this purpose, we are seeing a decrease of inappropriate antimicrobial treatment following the intervention.

As this study reports only on the first months of the antimicrobial SP, it was not possible to assess the potential impact of the intervention on the resistance rates of *P. aeruginosa* to carbapenems, ciprofloxacin and amikacin, or the contribution to decreasing the detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Clostridium difficile* colitis, as in others studies[9,16,17]. Other authors have also reported a decrease in adverse reactions to antimicrobials[16,17].

Data from a large set of studies show that inappropriate antibiotic treatment carries numerous risks, including an increased risk of hospital mortality[10]. Although we did not detect any reduction in recurrence or mortality due to bacteraemia, this may be attributable in part to our exclusion of patients admitted in the intensive care unit and to the common use of empiric treatment with broad-spectrum drugs. Indeed, using infection-related mortality indicators in infectious diseases is controversial, as cases of death are often multifactorial, which hinders accurate estimation[18]. In any case, it is crucial to couple broad-spectrum empiric antimicrobial therapy with similar de-escalation and duration of therapy processes in order to limit the emergence of antimicrobial resistance[19,20].

This study has several limitations. The study design was not a randomized controlled study but a quasi-experimental before-and-after study. Moreover, we did not assess the cost effectiveness of the intervention[21,22], although several studies have found cost reductions after implementing antimicrobial SPs, with long-term cost savings compared to traditional approaches[9,16,23], even after a 7-year period[16]. From the hospital perspective, these interventions are also cost effective[3].

This pilot study showed that the SP recommendations for non-critically ill adult inpatients with BSI had good acceptability, especially regarding drug treatment. This is consistent with the acceptance of multidisciplinary infectious diseases teams seen elsewhere[8]. Other potential advantages of a multidisciplinary infectious disease team approach (not covered here) include better management of patients with suspected or diagnosed invasive fungal diseases or associated BSI[24,25].

The SP had a positive impact on both management and clinical outcomes in patients with BSI, resulting in more rapid control of the source of bacteraemia, improved treatment (adequacy of treatment), and better use of antibiotics. We encourage the expansion of antimicrobial stewardship initiatives to improve patient outcomes, facilitate adherence to quality assurance measures, promote comprehensive disease management, and ensure appropriate use of antimicrobial agents.

Table 3 **Clinical and treatment-related subgroup outcomes: inadequate empiric antimicrobial treatment, bloodstream infections (BSI) due to Gram-negative and Gram-positive organisms.**

Outcome	Inadequate empiric antibiotic treatment (n=138)				Gram-negative organisms (n=217)				Gram-positive organisms (n=135)			
	Intervention group (n=73)	Control group (n=65)	P-value	OR (95% CI)	Intervention group (n=97)	Control group (n=120)	P-value	OR (95% CI)	Intervention group (n=76)	Control group (n=59)	P-value	OR (95% CI)
Effective definitive antimicrobial therapy	62 (84.9)	49 (75.4)	0.158	1.84 (0.78, 4.32)	87 (89.7)	112 (93.3)	0.333	0.62 (0.23, 1.64)	72 (94.7)	55 (93.2)	0.71	1.30 (0.33, 5.4)
Optimal definitive antimicrobial therapy	54 (72.6)	35 (53.8)	**0.022**	2.27 (1.18, 4.61)	64 (66)	73 (60.8)	0.435	1.24 (0.72, 2.18)	64 (84.2)	34 (57.0)	**<0.001**	3.92 (1.75, 8.76)
Antibiotic changes following BSI results	60 (82.2)	35 (53.8)	**<0.001**	3.95 (1.82, 8.50)	59 (61.5)	43 (35.8)	**<0.001**	2.85 (1.63, 4.95)	62 (81.6)	29 (49.2)	**<0.001**	4.58 (1.75, 9.92)
Infection focus < 5 days	22 (30.1)	16 (24.6)	0.479	1.32 (0.20, 2.80)	28 (28.9)	22 (18.3)	0.067	1.80 (0.71, 3.42)	27 (35.5)	13 (22)	0.089	1.95 (0.89, 4.23)
Cure of BSI	60 (82.2)	56 (86.6)	0.526	0.74 (0.29, 1.87)	90 (92.8)	105 (87.5)	0.20	1.83 (0.71, 4.70)	65 (85.5)	51 (86.4)	0.88	0.92 (0.35, 2.47)
30-day all-cause mortality	20 (27.4)	13 (20)	0.309	1.50 (0.68, 3.34)	18 (18.0)	23 (19.2)	0.90	0.96 (0.48, 1.90)	15 (19.7)	12 (20.3)	0.93	0.96 (0.41, 2.25)
Length of hospitalization[a] > 10 days	35 (47.9)	36 (55.4)	0.383	0.74 (0.37, 1.45)	58 (39.2)	57 (47.5)	0.219	0.71 (0.41, 1.22)	36 (47.7)	20 (33.9)	0.11	1.75 (0.86, 3.54)

Notes: data are n (%). OR: odds ratio; CI: confidence interval.

[a]Length of hospital stay was defined as time from blood culture positivity to discharge.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

REFERENCES

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309–17.
2. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant Staphylococcus aureus/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2010;51:1076–80.
3. Liew YX, Lee W, Kwa AL, Chlebicki MP. Cost effectiveness of an antimicrobial stewardship programme. Int J Antimicrob Agents. 2015;46:594-5.
4. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al.. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. Clin Infect Dis. 2013;57:1237-45.
5. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. Expert Opin Pharmacother. 2015;16:159-77.
6. Ly T, Gulia J, Pyrgos V, Waga M, Shoham S. Impact upon clinical outcomes of transplant of PNA FISH-generated laboratory data from the clinical microbiology bench to bedside in real time. Ther Clin Risk Manag 2008;4:637–40.
7. Morrill HJ, Gaitanis MM, LaPlante KL. Antimicrobial stewardship program prompts increased and earlier infectious diseases consultation. Antimicrob Resist Infect Control. 2014;3:12.
8. Cairns KA, Doyle JS, Trevillyan JM, Horne K, Stuart RL, Bushett N, et al. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2016;71:3276-83.
9. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds --before-after comparative two-year trial in Japan. J Pharm Policy Pract. 2014;7:10.
10. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2015;15:395.
11. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159–77.
12. Stevens V, Dumyati G, Fine S, Fisher SG, van Wijngaarden E.. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:42–8.
13. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;64:15-23.
14. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. J Infect. 2014;69:216-25.
15. Nagel JL, Huang AM, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Lassiter J, et al. Impact of antimicrobial stewardship intervention on coagulase-negative *Staphylococcus* blood cultures in conjunction with rapid diagnostic testing. J Clin Microbiol. 2014;52:2849-54.
16. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. Int J Antimicrob Agents. 2015;46:140-9.
17. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. Curr Opin Infect Dis. 2011;24 Suppl 1:S11-20.
18. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. PLoS One. 2013;8:e72476.
19. Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. BMC Infect Dis. 2016;16:751.
20. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. Clin Microbial Infect 2016;22:960-7.
21. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 33:338-45.
22. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:4840-52.
23. Yam P, Fales D, Jemison J, Gillum M, Bernstein M. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital. Am J Health Syst Pharm. 2012;69:1142-8.
24. Ben-Ami R, Halaburda K, Klyasova G, Metan G, Torosian T, Akova M. A multidisciplinary team approach to the management of patients with suspected or diagnosed invasive fungal disease. J Antimicrob Chemother. 2013;68 Suppl 3: iii25-33.
25. Donnelly JP. A multidisciplinary approach to managing invasive fungal disease. Introduction and aims. J Antimicrob Chemother. 2013;68 Suppl 3:iii3-4.

José Mª Barbero[1]
Juan Romanyk[2]
Alfonso Vallés[3]
Miguel Ángel Plasencia[3]
Eduardo Montero[4]
Joaquín López[1]

Descolonización de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* en cirugía de artroplastia por fractura de cadera

[1]Servicio de Medicina Interna. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.
[2]Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.
[3]Servicio de Cirugía Ortopédica .y Traumatología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.
[4]Servicio de Medicina Interna. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

RESUMEN

Introducción. *Staphylococcus aureus* es el principal agente causal de las infecciones de prótesis articulares. La descolonización de los pacientes portadores es eficaz en la prevención de las infecciones de las artroplastias electivas. El objetivo de este trabajo es evaluar si también lo es en las artroplastias tras fractura de cadera.

Métodos. Estudio de intervención en pacientes con fractura de cadera e indicación de artroplastia desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015, con un protocolo de detección y descolonización de *S. aureus* con mupirocina intranasal y lavado corporal con clorhexidina. Se comparó con un control histórico de pacientes intervenidos entre enero de 2009 y diciembre de 2010.

Resultados. Durante la fase de intervención se realizó el estudio de colonización de *S. aureus* a 307 pacientes, de los cuales 87 fueron positivos (28,3%). Completaron el período de estudio 267 pacientes, de los que dos desarrollaron infección por *S. aureus*, frente a seis de 138 en el grupo control (0,7% vs 4,3%, RR 0,1, p=0,03).

Conclusión. En nuestro estudio, la descolonización de *S. aureus* en pacientes con fractura de cadera disminuyó la incidencia de infección de prótesis articular por este microorganismo.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; infecciones relacionadas con prótesis; portadores nasales; fractura de cadera

Correspondencia:
José Mª Barbero Allende.
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).
Servicio de Medicina Interna.
c/ Fray Luis de León 5A, 3ºC, 28012, Madrid.
Tfno: 664487902
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

Decolonization for *Staphylococcus aureus* carriers in arthroplasty surgery after hip fracture

ABSTRACT

Introduction. *Staphylococcus aureus* is the main causative agent of joint prosthesis infections. The decolonization of the carriers is effective in the prevention of the infections of the elective arthroplasties. The aim of this study is to evaluate if it is also in arthroplasties after hip fracture.

Methods. Study in patients with hip fracture who underwent joint prosthesis from January 2011 to December 2015 with a protocol of *S. aureus* detection-decolonization with intranasal mupirocin and chlorhexidine baths. Patients between January 2009 and December 2010 were the comparison group.

Results. In the intervention period, the study of colonization of S. aureus was performed in 307 patients, of whom 87 were positive (28.3%). The study period was completed by 267 patients, of whom two developed *S. aureus* infection, compared to six of 138 in the control group (0.7% vs 4.3%, RR 0.1, p = 0.03).

Conclusion. In our study, *S. aureus* decolonization in patients with hip fracture decreased the incidence of joint prosthesis infection by this microorganism.

Key words: *Staphylococcus aureus*; prosthesis- related infections; nasal carriage; hip fracture

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es el principal agente causante de las infecciones de prótesis articulares (IPA) en la mayoría de las series, también de las que se implantan tras fractura de cadera[1,2]. Estudios de descolonización con mupirocina y clorhexidina en pacientes portadores han conseguido disminuir las infecciones quirúrgicas por *S. aureus*[3].

En nuestro centro, a los pacientes con indicación de cirugía de artroplastia se les realiza un test de screening de colonización nasal de *S. aureus* y se les administra antes de la cirugía tratamiento erradicador si son portadores. En el primer año de aplicación de este protocolo se consiguió una reducción del 79% de los casos de IPA por *S. aureus*, pero no alcanzó la significación estadística en los casos de artroplastia por fractura de cadera[4].

El objetivo de este trabajo es evaluar específicamente la eficacia de la descolonización de *S. aureus* en pacientes con fractura de cadera e indicación de prótesis articular.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de intervención con grupo de control histórico en pacientes con fractura de cadera e indicación de tratamiento quirúrgico mediante prótesis articular, parcial o total, en el Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). Se excluyeron los pacientes a los que se indica otro tipo de cirugía como clavo gamma o tornillos canulados. Se utilizó como grupo de control los pacientes intervenidos entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010. El período de intervención incluye desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Se definió la IPA con los criterios de la Sociedad de Infección Musculoesquelética[5]. Se incluyeron como casos de IPA aquellos que se presentaron en los primeros 12 meses tras la cirugía. Se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron en los 12 meses posteriores a la intervención.

Protocolo de intervención. A los pacientes con fractura de cadera se les realizaba, el primer día de ingreso, un estudio de detección de colonización nasal de *S. aureus* mediante cultivo de exudado nasofaríngeo. Las torundas nasales se inoculaban en el medio de cultivo selectivo agar manitol salado (Thermo Fisher Scientific), incubándose durante 48 horas. A las colonias con aspecto sospechoso se les realizó pruebas adicionales (DNASA; espectofotometría de masas) para su identificación definitiva. Los pacientes con resultado positivo fueron tratados con mupirocina tópica intranasal 2 veces al día y lavado corporal diario con clorhexidina jabonosa durante 5 días.

Todos los pacientes, tanto del grupo de intervención como de control, siguieron el protocolo estándar de prevención de IPA recomendada por la Asociación Americana de Cirujanos Ortopédicos con profilaxis preoperatoria con cefazolina o vancomicina en caso de alergia a betalactámicos[6].

Análisis estadístico. La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las variables categóricas las describimos con el porcentaje y su IC 95%. Las diferencias de medias las analizamos mediante la *t* de Student y el análisis de las variables categóricas mediante el cálculo del Riesgo Relativo (RR). La significación estadística se estableció en $p<0.05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, EEUU).

Tabla 1 **Datos comparativos de los pacientes del grupo control e intervención.**

	Control n = 172	Intervención n = 384	Diferencia/ RR (IC 95%)	p
Edad en años (IC 95%)	81,9 (80,5 a 83,2)	82,6 (81,7 a 83,5)	-0,8 (-2,4 a 0,9)	ns
Mujeres (%)	124 (72,1%)	293 (76,3%)	1,2 (0,8 a 1,9)	ns
Índice de Charlson (IC 95%)	4,8 (4,3 a 5,2)	4,7 (4,5 a 4,9)	0,1 (-0,3 a 0,5)	ns
Diabetes mellitus (%)	36 (20,9%)	113 (29,4%)	1,5 (1 a 2,4)	0,04
Enfermedad reumática crónica (%)	2 (1,2%)	6 (1,6%)	1,3 (0,3 a 6,8)	ns
Obesidad (%)	31 (18%)	58 (15,1%)	0,8 (0,5 a 1,3)	ns
Institucionalizados en residencia (%)	34 (19,8%)	103 (26,8%)	1,5 (0,9 a 2,3)	ns
Demencia (%)	68 (39,5%)	135 (35,1%)	0,8 (0,6 a 1,2)	ns
Enfermedad renal crónica (%)	10 (5,8%)	16 (4,1%)	0,4 (0,3 a 1,6)	ns
Malignidad (%)	9 (5,2%)	18 (4,7%)	0,9 (0,4 a 2)	ns
ASA>2 (%)	123 (71,5%)	261 (67,9%)	1 (0,7 a 1,4)	ns
Prótesis parciales (%)	136 (79,1%)	290 (75,5%)	1 (0,9 a 1,2)	ns
Prótesis totales (%)	36 (20,9%)	94 (24,5%)	0,9 (0,6 a 1,2)	ns
Pérdidas por exitus (%)	34 (19,8%)	55 (14,3%)	0,7 (0,4 a 1,1)	ns

RR: riesgo relativo; IC intervalo de confianza; ASA: Asociación Americana de Anestesiología; ns: no significativo.

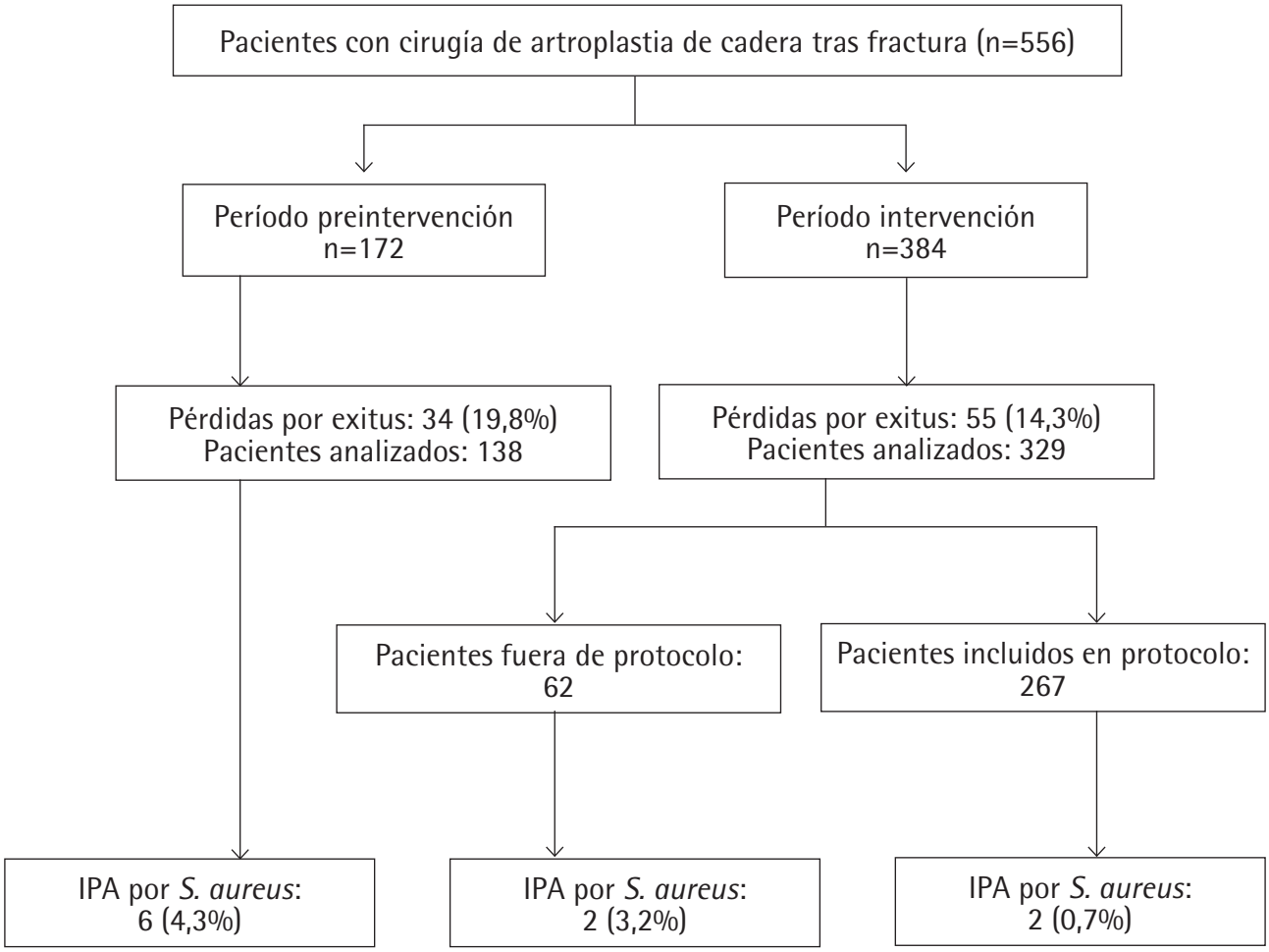

Figura 1 | **Incidencia de IPA por *S. aureus* en los períodos control e intervención.**

RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron un total de 556 artroplastias tras fractura de cadera, de las que 417 eran mujeres (75%). Se excluyeron del análisis 89 pacientes que fallecieron en los primeros 12 meses tras la cirugía.

En el período control, 138 pacientes completaron el tiempo de estudio, de los cuales 10 desarrollaron IPA (incidencia 7,2%), seis de ellas por *S. aureus* (4,3%). En el período de intervención se indicaron 384 prótesis de cadera tras fractura de la misma. En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes comparados con el grupo control. Se realizó el estudio de colonización de *S. aureus* en 307 pacientes (79,9%). El cultivo fue positivo en 87 casos (28,3%), de los que 16 eran resistentes a meticilina (18,3%). En 83 de los 87 positivos, el resultado del cultivo no estuvo disponible hasta después de la intervención (rango 1-3 días), por lo que no pudo iniciarse el tratamiento descolonizador antes de la misma.

De los pacientes del grupo de intervención a los que se realizó el test y completaron el período de seguimiento (n= 267), 12 desarrollaron IPA (incidencia 4,5%), un 37,5% menos que en el grupo control (RR 0,6, IC 95% 0,3 a 1,4, *p* no significativa). En dos de las IPA estuvo implicado *S. aureus* (0,7%), lo que supone un descenso del 83,7% respecto al período control (RR 0,1, IC 95% 0,03 a 0,8, *p*=0,03). En estos dos casos el cultivo de screening había resultado negativo. De los pacientes del período de intervención a los que no se les realizó el test (62), por el motivo que fuese, dos sufrieron IPA por *S. aureus* (3,2%) (figura 1).

DISCUSIÓN

El riesgo de infección de las prótesis implantadas en el contexto de una fractura de cadera es mayor que tras una cirugía electiva y en ambos casos *S. aureus* es el agente causante más frecuente[2,7,8]. Por otro lado, es bien conocido que la colo-

nización por este microorganismo es el principal factor patogénico para el desarrollo de la infección[9]. En nuestro estudio, la tasa de colonización por *S. aureus* fue similar en ambos grupos de estudio (implantación tras fractura y cirugía electiva)[4], aunque hubo mayor porcentaje de cepas resistentes a meticilina en el primero, probablemente debido a la superior tasa de pacientes institucionalizados.

La descolonización con mupirocina intranasal (principal reservorio de *S. aureus*) y baños corporales de clorhexidina se ha visto que disminuye la tasa de infección de la herida quirúrgica[3,4]. Los tiempos de la cirugía electiva permiten hacer un cultivo, ver su resultado y realizar la descolonización antes del acto quirúrgico, pero no ocurre lo mismo en el caso de las fracturas de cadera. Aunque desde el punto de vista patogénico parece evidente que la descolonización debe ser anterior la cirugía, en los casos de urgencia no es factible salvo mediante PCR[3] en tiempo real, técnica no disponible en la mayoría de los hospitales de nuestro país. No obstante, también se han descrito otros factores postoperatorios que se han relacionado con la infección como drenajes, hematomas, grapas, etc., cuyo riesgo de infección puede reducirse con la descolonización postoperatoria[10].

En nuestro caso, a pesar de que en la mayoría de casos se aplicó el protocolo de erradicación después de la cirugía, se consiguió una reducción de la incidencia de IPA por *S. aureus* similar a lo que se ha demostrado en las artroplastias electivas[11].

Hubo dos casos de infección por *S. aureus* que tuvieron cultivo negativo, lo cual pudo deberse a un falso negativo por error en la técnica, a una posible colonización en un lugar diferente a las fosas nasales[12] y también a partir de una colonización exógena a través del personal sanitario[10].

Aproximadamente el 20% de los pacientes del periodo de intervención no fueron incluidos en el protocolo por problemas logísticos relacionados con la urgencia del procedimiento, a diferencia de la cirugía electiva donde es más fácil la protocolización dentro de un circuito preoperatorio estandarizado. En estos pacientes la incidencia de IPA por *S. aureus* fue similar a la del grupo control, lo cual reafirma la utilidad de la descolonización, aunque esta se realice después de la cirugía.

Las limitaciones más importantes de este trabajo son la ausencia de aleatorización, que el grupo de control es una cohorte histórica y el escaso número de infecciones observadas. Sin embargo, la incidencia de IPA por *S. aureus* en los pacientes del período de intervención que no siguieron el protocolo fue similar a la del grupo control (figura 1), mientras que ninguno de los pacientes a los que se les administró el tratamiento erradicador (aun haciéndolo después de la cirugía) desarrolló IPA.

En conclusión, un protocolo de detección y erradicación del estado de portador de *S. aureus* en pacientes con fractura de cadera e indicación de artroplastia parece ser eficaz en la prevención de la IPA, aunque la descolonización se realice después de la intervención.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariza A, Gorane E, Murillo M. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26:380-90.
2. Del Toro MD, Nieto I, Guerrero F, Corzo J, del Arco A, Palomino J, *et al*; PJIG-SAEI/REIPI group. Are hip hemiarthroplasty and total hip arthroplasty infections different entities? The importance of hip fractures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33:1439-48.
3. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2010; 362:9-17.
4. Barbero JM, Romanyk J, Montero E, Vallés A, Melgar V, Agudo R, Gete L, López J. Resultados de una intervención de descolonización de *Staphylococcus aureus* en pacientes portadores a los que se les indica una prótesis articular. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33:95-100.
5. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Valle CJ, *et al*. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:2992–4.
6. Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup; American Academy of Orthopaedic Surgeons; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Nurse Anesthetists; American College of Surgeons; American College of Osteopathic Surgeons; American Geriatrics Society; American Society of Anesthesiologists; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society of Health-System Pharmacists; American Society of PeriAnesthesia Nurses; Ascension Health; Association of periOperative Registered Nurses; Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; Infectious Diseases Society of America; Medical Letter; Premier; Society for Healthcare Epidemiology of America; Society of Thoracic Surgeons; Surgical Infection Society. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004; 38:1706-15.
7. Barbero JM, Montero E, Vallés A, Plasencia MA, Romanyk J, Gómez J. Infección de prótesis articular en el paciente con fractura de cadera. Diferencias frente a la infección de prótesis electiva. Rev Esp Quimioter 2016; 29:273-7.
8. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg Br 2005; 87:844-50.
9. Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of *Staphylococcys aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:319-23.

10. Manian FA. The role of postoperative factors in surgical site infections: time to take notice. Clin Infect Dis 2014; 59:1272-6.
11. Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough RL 3rd, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. J Arthroplasty 2011; 26:1501-7.
12. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis 2005; 5:751-62.

Juan Marco Figueira-Gonçalves[1]
Natalia Bethencourt-Martín[1]
Lina Inmaculada Pérez-Méndez[2,3]
David Díaz-Pérez[1]
Cristina Guzmán-Sáenz[1]
Pedro Viña-Manrique[1]
Arturo José Pedrero-García[2,4]

Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave

[1]Servicio de Neumología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Santa Cruz de Tenerife, España.
[2]Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) y Gerencia de Atención Primaria AP, Santa Cruz de Tenerife, España.
[3]CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
[4]Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Santa Cruz de Tenerife, España.

RESUMEN

Introducción. Uno de los principales microorganismos descritos como causante de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es *Streptococcus pneumoniae*. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la administración de la vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC13) en pacientes con EPOC en lo que respecta al desarrollo de exacerbaciones y el posible efecto diferencial según perfil del paciente.

Material y métodos. Estudio observacional prospectivo de 18 meses de seguimiento de pacientes con EPOC y $FEV_1 \leq 65\%$. Variables principales: estado de vacunación con VNC13, fenotipo "exacerbador" o "no exacerbador", número de exacerbaciones, ingresos y fallecimientos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo según la naturaleza de la variable y un análisis inferencial con $IC_{95\%}$, contrastes bivariados y análisis multivariante. Nivel de significación 5%. Se emplearon los paquetes estadísticos EPIDAT 3.0 y SPSS versión 21.0.

Resultados. 121 pacientes fueron incluidos. El 24% se etiquetaron como fenotipo exacerbador. Un 36% estaban vacunados con VNC13. Durante el seguimiento, el 68% de los pacientes presentaron al menos una exacerbación y un 27% requirió ingreso. Observamos similitud (p> 0,05) en el número de exacerbaciones y fallecimientos, sin embargo el porcentaje de ingresos en los vacunados fue del 18% frente a 32% en el grupo de no vacunados. En el ajuste multivariado (controlando por el fenotipo del paciente) se observa un $OR_{ajustado}$ de 2,77 de riesgo de ingreso en el grupo no vacunado (p=0,044).

Conclusiones. La falta de vacunación con VNC13 en pacientes con EPOC casi triplica el riesgo de ingreso hospitalario.

Palabras clave: EPOC; vacuna; neumococo; exacerbaciones; fenotipo

Correspondencia:
Juan Marco Figueira Gonçalves
Servicio de Neumología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Ctra. Gral. del Rosario nº 145 CP: 38010; Santa Cruz de Tenerife, España.
E-mail: juanmarcofigueira@gmail.com

Impact of 13-valent pneumococal conjugate polysaccharide vaccination on exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction

ABSTRACT

Introduction. One of the major microorganisms described as the cause of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is *Streptococcus pneumoniae*. The aim of this study is to evaluate the impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccine (PCV13) on COPD patients with regard to the development of exacerbations and the possible differential effect according to the patient's phenotype.

Material and methods. Prospective observational study of patients with COPD and $FEV_1 \leq 65\%$ and 18-month follow-up. Main variables: vaccination status with PCV13, phenotype "exacerbator" or "non-exacerbator", number of exacerbations, hospitalization and deaths. A descriptive statistical analysis was performed according to the nature of the variable and an inferential analysis with $CI_{95\%}$, bivariate contrasts, and multivariate analysis. Significance level 5%. The statistical packages EPIDAT 3.0 and SPSS version 21.0 were used.

Results. 121 patients were included. Twenty-four percent were labeled as phenotype exacerbator. 36% were vaccinated with PCV13. During follow-up, 68% of patients had at least one exacerbation and 27% required hospitalization. We observed similarity (p> 0.05) in the number of exacerbations and deaths; however, the percentage of hospitalization in the vaccinated was 18%, compared to 32% in the non-vaccinated group. In the multivariate adjustment (controlling for the phenotype), an adjusted OR of 2.77 risk of hospitalization was observed in the non-vaccinated group (p = 0.044).

Conclusions. Non-vaccination with PCV13 almost triples the risk of hospitalization in patients with COPD.

Keywords: COPD; vaccine; pneumococcus; exacerbation; phenotype

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es una bacteria grampositiva, encapsulada y anaerobia facultativa que coloniza con frecuencia la nasofaringe del ser humano. A fecha de hoy, el neumococo se divide en más de 93 serotipos según la estructura química y antigénica de los polisacáridos capsulares, siendo entre 15 y 20 de dichos serotipos causantes de la mayoría de las enfermedades neumocócicas en el mundo[1,2] entre las que destacan las formas graves de enfermedad neumocócica invasora (ENI)[3], además de la neumonía adquirida en la comunidad no bacterémica[4], la otitis media aguda[5] o las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[6].

Desde el año 1992 se recomienda la administración de la vacuna neumocócica polisacárida frente 23 serotipos (VNP23) tanto en pacientes mayores de 65 años como en aquellos grupos de riesgo con mayor probabilidad de sufrir infección neumocócica, entre los que se encuentran las enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, las bronquiectasias, la fibrosis quística, la fibrosis pulmonar intersticial y la neumoconiosis[7]. Si bien la evidencia disponible acerca de la eficacia de la VPN23 en la EPOC concluye que existe una reducción de los episodios de neumonía neumocócica, no ha demostrado aportar un firme beneficio en lo que respecta a la reducción de las agudizaciones[8,9].

En el año 2012 la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia autorizó la inmunización activa con vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC13) para la prevención de la ENI en adultos mayores de 50 años, a lo que se le suma los recientes resultados obtenidos por el estudio CAPITA en la prevención de la neumonía neumocócica no bacterémica[10-12]. No obstante hasta la fecha no ha sido evaluado su papel en la reducción en las exacerbaciones de pacientes con EPOC.

El curso clínico de la EPOC se ve complicado con frecuencia por episodios de inestabilidad clínica a los que denominamos agudizaciones o exacerbaciones. Se estima que los pacientes con EPOC sufren entre 1 y 4 agudizaciones al año; sin embargo, su aparición no sigue una distribución normal. Algunos pacientes no sufren ninguna agudización mientras que otros las presentan de forma repetida, siendo este último un grupo de enfermos con elevado riesgo de morbimortalidad. El punto de corte en el número de agudizaciones para considerar a un paciente exacerbador ha ido variando a lo largo del tiempo, pero actualmente se considera exacerbador al paciente que presenta 2 o más agudizaciones al año[13].

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el impacto a medio plazo de la administración de VNC13 en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave en lo que respecta al desarrollo de exacerbaciones de perfil infeccioso, especialmente en aquellas que requirieron ingreso hospitalario, y el posible efecto diferencial según el perfil del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes EPOC (códigos CIE10: J44-J44.9) atendidos en consultas ambulatorias de Neumologia de la zona Sur del Área de Salud de Tenerife, que cumplieran lo siguientes criterios: Seguimiento previo de al menos un año por parte del Servicio de Neumología, edad mayor de 40 años, fumador activo o exfumador de más de 10 paquetes-año o exposición mantenida a otros agentes volátiles nocivos, relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) /capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% tras la administración de salbutamol y un $FEV_1 \leq 65\%$ del predicho.

Se realizó un seguimiento de cada paciente en base a su historia clínica informatizada (HCI) durante un periodo de 18 meses (o hasta su fallecimiento) tras su inclusión en el estudio, siendo las variables principales el estado de vacunación antineumocócica (los pacientes vacunados comenzaron su seguimiento de 18 meses tras la fecha de la vacunación), número de exacerbaciones así como de ingresos hospitalarios en dicho período. Se han considerado como exacerbaciones infecciosas aquellos episodios agudos de inestabilidad clínica con un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios más allá de sus variaciones diarias (tos, expectoración y/o disnea) que requirieran la prescripción de tratamiento antibiótico ambulatorio para su control (exacerbación moderada) u hospitalario (exacerbación grave), obteniendo dicha información a través de la HCI. Aquellas exacerbaciones que fueron etiquetadas como neumonía adquirida en la comunidad fueron excluidas.

Se analizó la historia clínica de los 12 meses previos a la inclusión para proceder a etiquetar a cada paciente según el fenotipo clínico bien como fenotipo "exacerbador" o fenotipo "no exacerbador". Se define como "exacerbador" a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones en el año previo[13]. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo. Otras variables registradas fueron la edad, sexo, hábito tabáquico (fumador activo, exfumador o no fumador) así como intensidad del mismo a través del índice paquetes-año (IPA), índice de masa corporal (kg/m^2), índice BODEx, vacunación antigripal y mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento. Para el registro de comorbilidades asociadas se utilizó el índice de Charlson aunque también se recogieron otras afecciones no incluidas en dicho índice que consideramos de especial relevancia, como los antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial o arritmias entre otras. Se registraron asimismo los resultados de las pruebas de función pulmonar y se categorizó a los pacientes de acuerdo con los 4 grados de gravedad recogidos en la guía GOLD 2009[14] y según categorías de la GOLD 2011[15].

El tamaño muestral estimado fue de 120 pacientes para una probabilidad de ingreso hospitalario de un 25%, un nivel de confianza del 95% y una precisión de al menos el 5%, en una población finita de 203 casos de EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave censados en la consulta especializada de Neumologia en esta zona de salud, lo que arroja una fracción muestral superior al 50%.

Una vez concluido el seguimiento, se procedió a la descripción de las características de la muestra según naturaleza de la variable (nominal, ordinal o de escala) en frecuencias absolutas y relativas o media ± ds o mediana y P_{25} - P_{75}. Seguidamente se evaluó la posible relación entre la vacunación con VNC13 y sus supuestos efectos de forma bivariada (test de Chi cuadrado, t-student, test exacto de Fisher, U Mann-Whitney) y multivariante (Regresión logística) con objetivo de ajustar los riesgos, teniendo en cuenta como número de variables de ajuste permitidas en nuestro modelo dado los casos observados en el periodo [10(k+1)] (siendo k las variables independientes)[16] y comprobación de la bondad de ajuste (Prueba Hosmer y Lemeshow).

Todas las pruebas de contraste de hipótesis se realizaron con un nivel de significación del 5%. Así mismo se calcularon puntualmente y por $IC_{95\%}$ los parámetros de prevalencia de vacunación, prevalencia de fenotipo "exacerbador" en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave, además de la probabilidad de exacerbación que requiriera ingreso hospitalario. Los cálculos y contrastes fueron realizados con los paquetes estadísticos SPSS versión 21.0 y EPIDAT 3.0. Para el tamaño muestral utilizamos el sofware C.M.T. Glaxo Wellcome.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital así como por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

RESULTADOS

Un total de 121 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características basales quedan descritas en la tabla 1. Destacamos una edad media de 72 años, principalmente varones con sobrepeso, y más del 20% catalogados de fumadores activos. Atendiendo a la clasificación de la GOLD 2009 y GOLD 2011 los pacientes se agrupaban mayoritariamente en los grados II-III y categoría D respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron las de índole cardiovascular (58% de los pacientes) arrojando un Índice de Charlson medio de 2,5 ± 1,7. El 24% fueron etiquetados como fenotipo "exacerbador" con $IC_{95\%}$ [16%-32%].

Con respecto a la vacunación, el porcentaje de pacientes vacunados con VNC13 fue del 36,4%, lo que proporcionó una estimación de la prevalencia de cobertura: $IC_{95\%}$ 27-45%. Un 9,1% estaban vacunados con VNP23 (aislada o combinada con VNC13). Un 44,6% estaban vacunados contra la gripe. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de vacunación con VNC13 entre aquellos pacientes con EPOC fenotipo "exacerbador" y "no exacerbador"(p=0,52) (figura 1).

Aproximadamente un tercio de los pacientes no presentaron exacerbaciones. La incidencia acumulada de ingreso hospitalario durante los 18 meses de seguimiento alcanzó un 27% $IC_{95\%}$ [19%-35%]. Se registraron 27 fallecimientos durante el periodo de estudio.

En la distribución conjunta que refleja la tabla 2 entre la vacunación con VNC13 y sus posibles efectos (número total de exacerbaciones, número de ingresos hospitalarios y falleci-

Tabla 1 **Características basales de los pacientes (n=121) con EPOC.**

Edad media (años)	72 ± 9,18
Sexo	
Hombre	105 (86,8 %)
Mujer	16 (13,2 %)
IMC media (kg/m^2)	28,28 ± 4,88
Tabaquismo	
No Fumador	2 (1,7 %)
Fumador Activo	26 (21,5%)
Exfumador	93 (76,9%)
Índice Paquetes-Año (IPA)	50,79 ±19,91
Función Pulmonar	
FEV_1 (%)	46,6 ± 11,5
FVC (%)	75,6 ± 16,7
FEV_1/FVC (%)	49,0 ± 12,4
FEV_1 (L)	1,21 ± 0,39
FVC (L)	2,52 ± 0,70
Enfermedad cardiovascular[a]	71(58,7 %)
Patología respiratoria[b]	65 (53,7 %)
Diabetes mellitus	29 (24,0 %)
Inmunosupresión[c]	24 (19,8 %)
Hepatopatía crónica	10 (8,3 %)
Nefropatía crónica	24 (19,8 %)
GOLD 2009	
I	0 (0%)
II	52 (43,0 %)
III	59 (48,8%)
IV	10 (8,3 %)
GOLD 2011	
A	11 (9,1 %)
B	21 (17,4%)
C	21 (17,4%)
D	68 (56,2 %)
Índice de Charlson (media)	2,5 ± 1,7
BODEx	3,25 ± 1,52

Valores expresados como número de pacientes (porcentaje) o media ± desviación estándar. FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; GOLD: Global Initiative on Obstructive Lung Disease. [a]Arritmia cardiaca, cardiopatía isquémica y insuficiencia cardiaca. [b]Asma, enfermedades intersticiales, bronquiectasias, apnea del sueño. [c]Congénitas, VIH, corticoides sistémicos o quimioterapia.

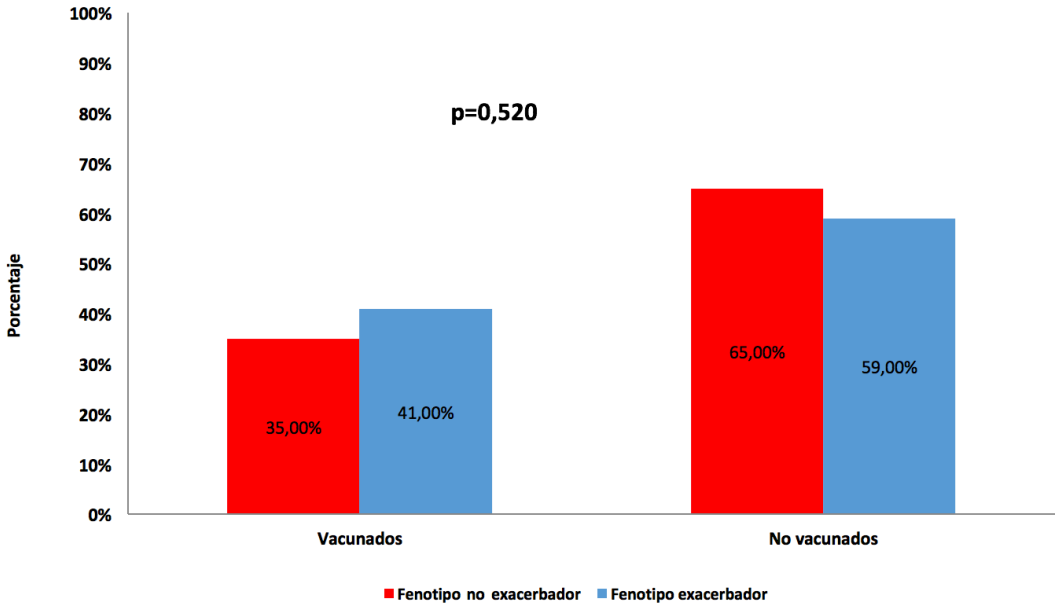

Figura 1 Porcentaje de vacunación con VNC13 según fenotipo

mientos en el periodo) se observa similitud entre los pacientes vacunados y no vacunados en relación a las exacerbaciones totales y los fallecimientos. Sin embargo el porcentaje de ingresos hospitalarios en los vacunados fue del 18% frente a 32% en el grupo de no vacunados (diferencia de riesgos de un 14%; OR_{Crudo}= 2,16), diferencia que se aproximó al nivel de significación estadística (p=0,067) en este análisis de asociación no ajustado.

Obtuvimos el modelo de regresión logística final ajustando por fenotipo clínico, característica que se comprobó anteriormente no asociada a la vacunación (figura 1), y que nos permite observar un riesgo de ingreso hospitalario casi tres veces mayor entre los no vacunados ($OR_{ajustado}$= 2,77; p= 0,044. tabla 3). La interacción entre ambas variables fue no significativa (p=0,252) por lo que se excluyó del modelo final.

DISCUSIÓN

De nuestro estudio se extraen las siguientes conclusiones: 1) La tasa de vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC atendidos en nuestra consulta especializada de neumología es deficiente. 2) El riesgo de ingreso hospitalario se triplica en aquellos pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave no vacunados.

En los pacientes con EPOC los mecanismos de defensa locales se encuentran alterados. Dicha alteración permite que microorganismos que en condiciones normales serían eliminados por el organismo, puedan persistir colonizando la vía aérea de forma crónica[17], pudiendo favorecer así la aparición de agudizaciones. Dichos episodios están asociados en su gran mayoría a la acción de bacterias como son *Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis* y *S. pneumoniae*, siendo este último responsable de al menos el 15% de las agudizaciones de EPOC[6]. Además, los serotipos de *S. pneumoniae* difieren de la entidad a estudio, siendo los serotipos 19A, 3, 14 y 15B los más frecuentemente aislados durante las agudizaciones de EPOC, y los serotipos 3, 19A, 14 y 7F los más habituales en los episodios de neumonías neumocócicas[18].

Hasta la fecha, la infección por neumococo se ha abordado desde dos frentes: 1) antibioterapia especifica e 2) inmunización activa. En lo que respecta a la primera no se ha logrado obtener un resultado totalmente satisfactorio dado el alto porcentaje de resistencia a antibióticos de uso habitual[19-22]. En cuanto a la inmunización activa disponemos de dos formas de vacunación: la VNP23 o la VNC13. Aunque clásicamente se ha recomendado la VNP23 para los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, hoy en día sabemos que tiene como principal inconveniente su falta de uniformidad en la inmunogenicidad, especialmente en aquellos que tienen una edad por encima de los 65 años, siendo precisamente éste el tramo de edad en el que habitualmente se encuentran los pacientes con EPOC. Por otro lado, estudios que han evaluando la inmunogenicidad de la VNC13 en sujetos mayores de 50 años muestran que dicha vacuna proporciona una respuesta de anticuerpos significativamente superior a la VNP23 para 8 de los 12 serotipos comunes[23,24]. Desde el punto de vista clínico, el ensayo CAPITA objetivó que en aquellos adultos vacunados con la VNC13 existía una reducción del 75% en el desarrollo de ENI y del 46% en el de neumonía neumocócica no bacteriémica[12].

Si nos centramos en los pacientes con EPOC, la evidencia disponible acerca de la eficacia de la VNP23 concluye que existe una reducción de episodios de neumonía neumocócica, especialmente en aquellos pacientes con edad inferior a 65 años

Tabla 2 **Diferencias entre los pacientes EPOC vacunados y no vacunados con VNC13 durante los 18 meses seguimiento.**

	Vacunados (n=44)	No Vacunados (n=77)	*p*
Número de exacerbaciones Mediana [P_{25} - P_{75}]	1 [0 - 1]	1 [0 - 2]	0,171[a]
Ninguna Exacerbación % (n)	61,4% (27)	68,8% (53)	0,404[b]
Ingreso Hospitalario % (n)	18,2% (8)	32,2% (25)	0,067[c]
Fallecimiento % (n)	25,0% (11)	21,0% (16)	0,592[b]

[a]Test U Mann-Whitney. [b]Chi Cuadrado. [c]Exacto de Fisher.

Tabla 3 **Análisis de regresión logística multivariante del riesgo de ingreso hospitalario.**

	OR	IC 95%	Wald	p
No Vacunado	2,77	1,03-7,50	4,043	0,044
Fenotipo Exacerbador	6,30	2,44-16,30	14,42	0,001

Bondad de Ajuste. Prueba Hosmer y Lemeshow p=0,511; % global pronosticado 75,2%

y con un FEV_1 menor del 40%, sin aportar beneficio en lo que respecta al número de agudizaciones, mortalidad o primer episodio de neumonía comunitaria[8,9,25]. En el caso de la eficacia de la VNC13 los estudios son escasos. La evidencia disponible describe una mayor inmunogenicidad frente a la VNP23, en especial en aquellos sujetos con EPOC sin vacunación previa frente neumococo[26], sin encontrar estudios que evalúen el impacto clínico sobre dichos pacientes.

De forma similar a los resultados obtenidos por Walters et al[8] con la VNP23, en nuestro estudio no encontramos una reducción en la presencia global de exacerbaciones o en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes vacunados con VNC13. Sin embargo, sí detectamos diferencias tras ajustar el análisis por el fenotipo del paciente, especialmente en las exacerbaciones graves. Aquellos pacientes con EPOC a los que no se les administró la VNC13 triplicaban el riesgo de ingreso hospitalario frente a los vacunados. Nuestros resultados van en consonancia con lo publicado por Montserrat-Capdevila et al.[27] los cuales describen como la VNP23 reduce la presencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC. No obstante, su muestra era más joven que la nuestra (68 años ± 11,60) y mayoritariamente con obstrucción leve. Es probable que el beneficio encontrado por nuestra parte sea debido a la mayor inmunogenicidad descrita por parte de la vacunación con VNC13 en nuestro grupo de edad.

En lo que respecta a la tasa de vacunación frente a neumococo de nuestro estudio dista de ser óptima, con cifras inferiores al 50%. Diversos estudios realizados en nuestro país muestran que la cobertura antineumocócica es deficiente, con una tasa global en población mayor de 65 años del 53%[28]. Ante dicho panorama, Fernández Ruiz et al[29] evaluaron qué factores se encontraban implicados en la incorrecta implementación de las recomendaciones de vacunación según los niveles asistenciales: a nivel de atención hospitalaria los principales obstáculos fueron la dificultad para el acceso de la historia vacunal del paciente seguida del desconocimiento de las recomendaciones, mientras que en el caso de atención primaria la principal problemática fue la desconfianza o el rechazo por parte del paciente[30,31]. En nuestro caso, la baja tasa de vacunación con VNC13 pudo ser debida a la desconfianza del paciente en lo que respecta a sus efectos beneficiosos, ya que a todos los pacientes se les ofreció consejo tanto por el neumólogo responsable como por parte de enfermería.

Por todo ello y a la vista de nuestros resultados, la VNC13 parece ser efectiva en la reducción de exacerbaciones graves de perfil infeccioso en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. Las principales limitaciones de nuestro estudio son, por un lado, el pequeño tamaño muestral. Una muestra mayor hubiera proporcionado diferencias que no pudieron ser detectadas de forma significativa en nuestro caso; en segundo lugar, si bien en la recogida de datos se excluía aquellas agudizaciones que fueran descritas como la existencia de un proceso neumónico, no podemos descartar su presencia dada la variabilidad interobservador en lo que respecta a la interpretación de la radiografía de tórax, así como la baja sensibilidad de ésta en la detección de procesos neumónicos incipientes; en tercer lugar, una correcta recogida de las muestras respiratorias durante las exacerbaciones podría haber orientado acerca del microorganismo implicado durante el proceso en función del estado vacunal. En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio, una de las ventajas es que el grupo de comparación se compuso también de enfermos de EPOC no vacunados procedentes de la misma población base.

Para concluir debemos reflejar que se trata de un estudio observacional por lo que deberían diseñarse estudios más específicos que evaluasen la eficacia de la VNC13 en estos pacientes.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

La Dra. Pérez-Méndez ha sido docente en el programa de Metodologia de la Investigación de Vaccine Academy de Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12 ed. Washington,

DC: Public Health Foundation 2011; 233-48.

2. Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: Moraga Llop FA, editor. La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro.1a ed. Madrid: F.A. Moraga Llop. 2010; 1-14.
3. Enfermedad neumocócica invasora (ENI). Comunitat Valenciana. Informe 2013. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Dirección General de Salud Pública. Disponible en: http://www.svneumo.org/wp-content/uploads/2012/09/ENI-Informe-2013.pdf
4. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. Thorax 2011; 66:340-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-9):1-35.
6. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? Proc Am Thorac Soc. 2004; 1:109-14.
7. Pneumococcal disease: guidance, data and analysis. Public Health England. 2014. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/GuidelinesPneumococcal/pneumoRecommendations/
8. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD001390.
9. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2012;12: 1-64.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). May 30, 2013. Disponible en:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC5.00143813.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Variation on marketing authorisation. EMEA/H/C/1104/II/0071. July 9, 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/h590.htm
12. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;372:1114-25.
13. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Disponible en: http://www.goldcopd.org.
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: http://www.goldcopd.org.
16. Calderón Saldaña JP, Alzamora de los Godos Urcía L. Regresión logística aplicada a la epidemiología. Revista salud, sexualidad y sociedad. 2009,1.
17. Marín A, Monso E, García M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchal colonisation in patient with moderate COPD. Eur Respir J. 2010; 35:295-302.
18. Pérez-Trallero E, Marinón JM, Larruskain J, Alonso M, Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of streptococcus pneumoniae isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:2729-34.
19. Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Curr Opin Pulm Med. 2010;16:217-25.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR. 2010;59:1102-6.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:816-9.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63: 822-5.
23. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. Vaccine. 2013;31: 3577-84.
24. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2013; 31:3585-93.
25. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax. 2006; 61:189-95.
26. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Infect Dis. 2012; 55:e35-44.
27. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:389-95.
28. Vila-Córceles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalonian older adults: 4-years follow up. BMC Public Health. 2006; 6:231.

29. Fernández-Ruiz M, Mon Trotti V, Serrano Frontaura A, López-Medrano F. Knowledge and adherence to pneumococcal vaccination recommendations in adults among family physicians and hospital specialists. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30:352-3.

30. Szilagyi PG, Shone LP, Barth R, Kouides RW, Long C, Humiston SG, et al. Physician practices and attitudes regarding adult immunizations. Prev Med. 2005; 40:152-61.

31. Ridda I, Lindley IR, Gao Z, McIntyre P, Macintyre CR. Differences in attitudes, beliefs and knowledge of hospital health care workers and community doctors to vaccination of older people. Vaccine.2008; 26:5633-40.

Xabier Kortajarena[1]
Miguel Ángel Goenaga[1]
Maialen Ibarguren[1]
Harkaitz Azkune[1]
Maria Jesus Bustinduy[1]
Ana Fuertes[2]
Oihana Ibarguren[3]
Muskilda Goyeneche[3]
Rebeca Garcia[3]
GAMEGI group. Hospital Universitario Donostia.

Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis in patients over 80 years

[1]Infectious Disease Unit. Hospital Universitario Donostia.
[2]Internal Medicine Unit. Hospital Universitario Donostia.
[3]Hospital at Home Unit. Hospital Universitario Donostia.

ABSTRACT

Introduction. The incidence of infective endocarditis is progressively increasing, especially in elderly patients. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) is being an excellent alternative for treatment, but advanced age is one of the relative contraindications. The aim of this study is to compare the characteristics and prognosis of patients less or more than 80 years, treated with OPAT.

Material and methods. One hundred and ninety four patients were included between 1996 and 2015, 31 of them older than 80 years.

Results. The most frequently affected valve is the aortic one, mainly native valves. Most used antibiotics are ceftriaxone, ampicillin, cloxacillin and daptomycin. Differences in surgery (39.9% vs 9.7%, p=0.001) and use of infusion pump (55.2% vs 35.5%; p= 0.044) were observed, under 80 years and older respectively. No differences in readmissions and mortality were observed.

Conclusions. OPAT could be considered an effective alternative for appropriately-selected elderly patients with infective endocarditis.

KEY WORDS: endocarditis, advanced, age, OPAT, antibiotics.

Terapia antibiótica domiciliaria endovenosa en pacientes mayores de 80 años con endocarditis infecciosa

RESUMEN

Introducción. La incidencia de la endocarditis infecciosa ha aumentado progresivamente, especialmente en pacientes de edad avanzada. La terapia antibiótica domiciliaria endovenosa (TADE) es una excelente alternativa de tratamiento, aunque la edad avanzada sea en algunas guías una contraindicación relativa. El objetivo de este estudio es comparar las características y el pronóstico de pacientes mayores y menores de 80 años tratados con TADE.

Material y métodos. Fueron incluidos 194 pacientes entre los años 1996 y 2015, 31 de ellos con edades superiores a 80 años.

Resultados. La válvula más frecuentemente afectada fue la aórtica, especialmente válvulas nativas. Los antibióticos más utilizados fueron la ceftriaxona, ampicilina, cloxacilina y daptomicina. Se observaron diferencias en cirugía (39,9% vs 9,7%, p=0,001) y en uso de bombas de infusión (55,2% vs 35,5%; p= 0,044), en los grupos menores y mayores de 80 años respectivamente. No se observaron diferencias significativas en reingresos y mortalidad.

Conclusiones. La TADE podría considerarse una alternativa adecuada en pacientes de edad avanzada con endocarditis infecciosa adecuadamente seleccionados.

PALABRAS CLAVE: endocarditis, edad, avanzada, TADE, antibióticos.

Correspondence:
Xabier Kortajarena
Infectious Disease Unit, Hospital Universitario Donostia
Paseo Doctor Beguiristain s/n. San Sebastian (Spain)
Phone: 0034 943007000
E-mail: xabier.kortajarenaurkola@osakidetza.eus

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is an infrequent pathology, although there have been progressively increasing incidence in industrialised countries over the past decade[1,2]. Today, there are between 3-10 cases per 100,000 inhabitants[3]. In Spain, a recent cohort study with different hospitals estimated 3.5 cases per every 100,000 inhabitants[4]. In this same direction, frequency in the diagnosis of this pathology in elderly patients is increasing ant they present higher associated morbidity and mortality[5,6].

Over the past years, the most usual treatment for IE is outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). Despite a lack of bibliography on risk factors that may contraindicate OPAT, advanced age is deemed to be one of them, given that it has been proven that age is an independent mortality risk factor for IE[7].

Latest guidelines recommend individualised evaluation after the critical phase of 1-2 initial weeks of treatment. Age is not considered a contraindication, although elderly patients more easily have associated comorbidities that do contraindicate or make it difficult to manage OPAT, so this should be taken into account[8,9].

The aim of this study is to describe and compare characteristics of patients diagnosed with IE in our centre and discharged with OPAT, comparing the group of elderly patients and those under 80 years of age, and the differences between them.

MATERIAL AND METHODS

All patients diagnosed with IE at Hospital Donostia between the years 1996 and June 2015 were included prospectively, treated with OPAT at our Outpatient Hospitalisation Service (OHS). In total, 194 patients were included. Patients were defined by Duke criteria (until the year 2000) and modified Duke criteria (2000-2015) as possible or definitive[10].

All of the cases were divided into two sub-groups: those under 80 years when diagnosed, and those 80 or older. Demographic (age, sex), diagnostic (diagnostic by Duke criteria, aetiology, valve type, affected valve), treatment (surgery, used antibiotics, treatment duration) and result variables (complications, readmission and mortality) were obtained. These variables were compared in both sub-groups to discover the differences between them.

Qualitative variables were presented in proportions and compared by using the χ^2 test. To compare quantitative variables in both sub-groups, the t-student test was used. For all calculations, statistical significance was determined with a reliability interval of 95%. This analysis was made with the statistical package SPSS version 21.0 (IBM, Chicago, IL, U.S. A.).

RESULTS

A total of 194 cases of IE were included Out of them, 163 were patients under 80 years, and 31 were older. The average patient age was 65 years (range: 25-92). Table 1 shows demographic characteristics and diagnostics of both groups.

Table 1 Basal characteristics.

	< 80 years	≥ 80 years	p
Population	163	31	
Sex			0.549
Male	119 (73%)	21 (68%)	
Female	44 (27%)	10 (32%)	
Average age (years)	61	84	
Diagnostic: (Duke)			0.128
Possible	46 (27.2%)	13 (41.9%)	
Definitive	117 (71.8%)	18 (58.1%)	
Aetiology			0.376
S. aureus	19 (11.7%)	2 (6.5%)	
Enterococcus	25 (15.3%)	3 (9.7%)	
Coagulase negative	29 (17.8%)	3 (9.7%)	
Viridans group streptococci	57 (35.0%)	16 (51.6%)	
Other	25 (15.3%)	4 (12.9%)	
Negative cultures	8 (4.9%)	3 (9.7%)	
Valve type			0.413
Native	81 (49.7%)	15 (48.4%)	
Prosthetic	54 (33.1%)	7 (22.6%)	
Electrocatheter	15 (9.2%)	5 (16.1%)	
Unknown	13 (8.0%)	4 (12.9%)	
Affected valve			0.159
Aortic	69 (42.3%)	13 (41.9%)	
Mitral	50 (30.7%)	6 (19.4%)	
Right	5 (3.1%)	3 (9.7%)	
Multi-valvular	11 (6.7%)	0 (0%)	
Electrocatheter	15 (9.8%)	5 (16.1%)	
Unknown	13 (8.0%)	4 (12.9%)	

The definitive diagnostic according to Duke Criteria is greater in the sub-group with those under 80 years (71.8 vs 58.1%; p= 0.128). The predominant microorganism are viridans group streptococci in both sub-groups, although an increase in prevalence was observed in the sub-group of those over 80 (51.6% vs 35%), The most frequently affected valve is the aortic valve for both groups, with similar rates for those both under and over 80 years of age, respectively (49.7% vs 48.4%). These were mainly native valves, with 49.7% in those under 80 years of age vs 48.4% in those older, with a slight increase in electrocatheter affectation for the latter sub-group (16.1% vs 9.2%) in comparison with prosthetic valve affectation (22.6% vs 33.1%). In the prosthetic valve group, 2 patients

Table 2 Treatment and prognosis characteristics.

	< 80 years	≥ 80 years	p
Population	163	31	
Surgery	65 (39.9%)	3 (9.7%)	0.001
Use of infusion pumps	90 (55.2%)	11 (35.5%)	0.044
Infusion method complications	23 (14.8%)	3 (9.7%)	0.507
Total treatment duration (days)*	39 (±15.7)	35 (±12.9)	0.182
Hospital treatment duration (days)*	17 (±10.5)	11 (±6.4)	0.003
Outpatient treatment duration (days)*	22 (±14.5)	24 (±13.6)	0.375
Readmissions	27 (16.6%)	8 (25.8%)	0.22
Mortality	1 (0.61%)	0 (0%)	0.66

***Mean and standard deviation**

were included with transcatheter aortic valve implantation (TAVI), one in each sub-group.

The antibiotic used for treatment with those under and over 80 years was, respectively: vancomycin (4.9% vs 3.2%), daptomycin (12.9% vs 12.9%), cloxacillin (14.7% vs 6.5%), ampicillin (24.5% vs 22.6%), ceftriaxone (31.9% vs 48.4%) and other antibiotics (11% vs 6.5%). Variables in treatment and results are shown on table 2. The percentage of patients that finished oral antibiotic treatment was 18.4% vs 16.1%, respectively. Surgical treatment was conducted more frequently on those under 80 years (39.9% vs 9.7%; p=0.001). Complications in infusion were similar (14.8% for those under vs 9.7% for those over 80), the most frequent being: phlebitis (69.2%), antibiotic extravasation (7.7%), thrombosis (7.7%) and other causes (15.4%).

Readmissions were more frequent with the sub-group over 80 years, although with a non-significant difference (8 cases: 25.8% vs 27 cases: 16.6%; p= 0.22). The causes for readmission were: fever (31.5%), catheter complications (11.4%), embolic phenomena (11.4%), cardiac failure (11.4%), kidney failure (11.4%), scheduled surgery (8.6%) and other causes (14.3%). Only one patient was deceased, belonging to the sub-group under 80 years.

DISCUSSION

Cases of IE in elderly patients are increasing in our environment. In addition to greater life expectancy, causes may include greater prevalence of predisposal cardiopathy, higher use of electrocatheters and a greater number of urinary and gastrointestinal infections giving way to bacteraemia[11].

Over the past decades, an increase in IE has been observed, caused by *Staphylococcus aureus* and enterococci, associated with a decrease in those caused by *Streptococcus*[6]. Notwithstanding, with elderly patients there is great controversy in regards to the high percentage of IE caused by viridans group streptococci. In our cohort, the prevalence of IE caused by viridans group streptococci was greater in the sub-group of those older than 80 years than observed in other studies[12]. On the other hand, there are studies where this increase in prevalence is not observed with this patient sub-group[13].

There is a great difference between patients treated surgically with the two sub-groups in our study, being strikingly lower in the elderly. Several works have been published that reached the same conclusion[12,13]. This may be due to fewer associated valvular complications in elderly patients, a greater number of comorbidities making surgery difficult, and the more favourable microbiological profile in the work published by López et al, where 600 patients were prospectively analysed in 3 tertiary centres.

The duration of the hospital stay was much greater for patients under 80 years of age. This is most likely due to higher surgery rates in this group, so the patient is released later. In a prospective Spanish cohort with 582 patients, López-Wolf et al obtained the same result[12].

OPAT has proven itself to be a highly effective tool in treating IE. IE treatment guidelines do not contraindicate this procedure for age. They recommend an initial 2-week phase until the patient is stabilised before evaluating OPAT according to clinical stability[7,8]. Few cohorts have studied failure risk factors for this type of therapy. A study conducted in Great Britain, which included 80 IE episodes, defined the risk factors related to OPAT failure. Failure was defined as readmission or unscheduled surgery, adverse effects to the medication obliging readmission, or changes in the pattern and development of resistance to the antibiotic treatment used. In the multivariate analysis, only heart failure, kidney failure and treatment with teicoplanin proved to be risk factors associated with OPAT failure. Regarding to the age, even those patients that failed were older than those who did not (67.1 vs 59.1; p=0.466), the difference was not statistically significant[15]. The frequent use of infusion pumps (52% of total patients) is not very common in the literature[16], but it facilitates the use of different antibiotics, even for the group of those over 80 years, who have a high rate of treatment with these devices, despite being significantly less frequent than in the other sub-group (55.2% vs 35.5%).

In our study, the global readmission rate is 18%, and the mortality rate is 0.51%. In the scientific literature, there are few studies to compare said rates. In the prospective study conducted in New Zealand by Amodeo et al[17], rates, respectively, were 10% and 0% for a cohort of 100 patients diagnosed with IE and treated with OPAT. In this case, the average patient age was similar (64.5 years) and 18% were not treated at their homes, but rather at residential facilities. Not counted as readmissions were patients that needed a scheduled valve replacement, as considered in our case. In another study conducted in Barcelona by Cervera et al[18], 73 patients were treated with OPAT, with a lower average age (59.5 years) and readmission and mortality rates at 16% and 4%, respectively.

Another one of the advantages OPAT provides in treating patients diagnosed with IE is the secondary economic savings.

Lacroix et al published a work that estimated savings brought about by this type of therapy[19]. This was a retrospective observational study that compared 39 IE diagnoses, 18 of them treated as outpatients and 21 completing the entire antibiotic cycle at the hospital. It was estimated that savings brought about by this treatment were approximately 15,000 euros for each patient treated as an outpatient. In our case, it was not possible to obtain this data, although the similarity of the health system suggests that savings could be similar.

The limitations in our work are mainly the low number of patients older than 80 years treated with OPAT for an IE episode. In the bibliography analysed, no series were found with a greater number of elderly patients, although progressively, as mentioned beforehand, there will be an increase in this profile type in our environment over the years to come. Another limitation is the heterogeneity that may exist in cohorts that span so many years, such as ours. Patients were included over a period of almost 20 years, which makes it difficult to analyse results, given the changes taking place during this period in diagnosis, treatment and monitoring. Lastly, another widely-debated issue is the arbitrariness in selecting age limits. In the scientific literature, there is a trend for the age considered to be elderly to go up over the past years. Studies are observed with different limits between 65 and 80 years, which means results obtained must be compared with caution.

In conclusion, no differences were observed in complication, readmission or mortality rates between the two subgroups of those older and younger than 80 years of age. The frequent use of infusion pumps in our environment, including for elderly patients, facilitates OPAT, with a greater therapeutic arsenal. As such, OPAT may be considered an effective alternative for appropriately-selected elderly patients diagnosed with IE, which would furthermore bring about great economic savings for the health system.

REFERENCES

1. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. J Am Coll Cardiol 2015 ;65:2070-6
2. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. BMC Infect Dis. 2011 ;11:48.
3. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet. 2016 ;387:882-93
4. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H et al. . Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015 ;94:e1816.
5. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. Infection. 2012 ;40:527-35.
6. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS. et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. PLoS One. 2013 ;8:e82665.
7. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2008 168:2095–103.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2015 ;132:1435-86.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 ; 36:3075-128.
10. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000; 30:633-8.
11. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013; 66:728-33.
12. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J et al. . Infective endocarditis in octogenarian patients. Rev Esp Cardiol. 2011; 64:329-33.
13. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuama NA, Sorel C, Tribouilloy C. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35:123-9.
14. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. Circulation. 2010; 121:892-7.
15. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1650-4.
16. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. Rev Esp Quimioter. 2016; 29:55-68.
17. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J, Murdoch DR, Gallagher K, Dyer A et al. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. J Infect. 2009; 59:387-93.
18. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29:587-92.
19. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, Lemaître F, Donal E, Lorléac'h A et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. Med Mal Infect. 2014;44:327-30.

Mónica de Frutos[1]
Eva López[2]
Rosa Aragón[2]
Luis López-Urrutia[1]
Carmen Ramos[1]
Marta Domínguez-Gil[1]
Lourdes Viñuela[1]
Sonsoles Garcinuño[1]
José María Eiros[1]

Descriptivo de *Hafnia alvei* aisladas en coprocultivo: aproximación a su valoración en clínica

[1]Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.
[2]Centro de Salud Casa del Barco, Área Oeste de Atención Primaria, Valladolid.

RESUMEN

Introducción. El papel de *Hafnia alvei* en la etiología de diarrea en humanos es todavía muy controvertido; el objetivo del estudio fue describir la población en cuyos coprocultivos se aisló *H. alvei* y el manejo terapéutico de estos casos en nuestro Área de Salud.

Material y métodos. Para ello se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de 2014 y 2015. Se recogieron en la historia clínica informatizada, variables epidemiológicas, clínicas, tratamiento y evolución.

Resultados. Se procesaron 7.290 coprocultivos, 3.321 en 2014, 58 (1,7%) en los que se aisló *H. alvei* y 3.969 en 2015, 53 (1,3%) positivos. El 60,4% de las muestras fueron aisladas en mujeres. La edad media fue de 38,68 años. El 68,5% provenían de Atención Primaria. En el 71,2% se recogió clínica asociada, siendo el más frecuente la diarrea en el 57,7%. En el 75,7% de los casos no existía patología de base asociada. El 43,2% de los casos recibió tratamiento de los cuales el 66,7% de los pacientes procedían de Atención Primaria. La duración media del tratamiento fue de 8 días. En el 85,4% de los casos tratados, la evolución fue favorable. Todas las cepas fueron sensibles a ciprofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol.

Conclusiones. Faltan estudios que establezcan de forma concluyente la enteropatogenicidad o no de *H. alvei*.

PALABRAS CLAVE: *Hafnia alvei*, gastroenteritis

A descriptive study of *Hafnia alvei* isolated from stool samples: an approach to its clinical assessment

ABSTRACT

Introduction. The importance in human diarrhoeal disease of *Hafnia alvei* is unclear. The objective of the study was to describe the population which was isolated *H. alvei* in stool cultures and the therapeutic management of these cases in our Health Area.

Material and methods. A descriptive retrospective study was carried out in 2014 and 2015. Epidemiological, clinical, treatment and evolution variables were collected in the computerized clinical history.

Result. A collection of 7,290 stool specimens were processed, 3,321 in 2014 and 3,969 in 2015, of which 58 (1.7%) and 53 (1.3%) were positive for *H. alvei,* respectively. A 60.4% of samples were isolated in women. The mean age was 38.68 years. A 68.5% of samples were from primary care. In 71.2% there was related clinic, diarrhoea in 57.7%. In 75.7% of the cases there was not associated underlying disease. A 43.2% of the cases received treatment. A 66.7% of treated patients came from Primary Care. The mean duration of treatment was 8 days. The evolution was favourable in 85.4% of the cases treated. All strains were susceptible to ciprofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole.

Conclusions. More evidence is needed to support *H. alvei* as a cause of gastroenteritis.

Key words: *Hafnia alvei*, gastroenteritis

Correspondencia:
Mónica de Frutos
Hospital Universitario Río Hortega
Calle Dulzaina 2
Valladolid 47012
E-mail: mdefrutossernad@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

Hafnia era uno de los más de 40 géneros que integraban la familia *Enterobacteriaceae,* descrito hace poco más de 60 años por Moller, en la actualidad la taxonomía de la familia *Enterobacteriaceae* gracias a los avances genéticos ha cambiado y *Hafnia alvei* se ha situado en la familia *Hafniaceae* dentro del orden *Enterobacterales* (enterobacterias)[1,2].

Su reservorio natural parece ser el tracto gastrointestinal de algunos animales, sobre todo mamíferos, llegando a causar enfermedad en varias especies, siendo en gallinas y pollos donde se han descrito brotes con elevada mortalidad tratándose de cuadros septicémicos que debutan con diarrea[3,4].

Existen pocos trabajos que relacionen *H. alvei* con patología humana, según la revisión de Janda et al, se aísla este microorganismo sobre todo en infecciones de piel y partes blandas así como bacteriemias secundarias a estos procesos y también en otros, sobre todo de localización abdominal, la mayoría polimicrobianos y nosocomiales; algunas de estas bacteriemias cursan o están precedidas de diarrea, pero no es un síntoma constante ni tiene, cuando se presenta, las mismas características[1].

Su papel como causa de gastroenteritis está aún poco documentado y no exento de controversia; los primeros trabajos publicados datan de 1979 y describen dos brotes nosocomiales sin relación epidemiológica ocasionados por el todavía llamado "*Enterobacter hafniae*"[5]. Posteriormente, ya en 1991, se relaciona *H. alvei* con un caso de diarrea en una niña[6] y poco después se publica un brote de casos de diarrea del viajero[7], sin embargo estudios moleculares posteriores concluyen que estos hallazgos corresponden a una nueva especie de *Escherichia* (*E. albertii*) y no a *H. alvei*[8,9].

Más recientemente, en 2005, se publicó el aislamiento de *H. alvei* en las heces de una niña que tras una diarrea sufre un probable caso de Síndrome Hemolítico Urémico, además esta publicación refiere el hallazgo de la producción, por parte de la enterobacteria aislada de una toxina verotoxigénica[10]. La presencia de esta verotoxina se confirma en un elevado porcentaje de cepas de *H. alvei* estudiadas en otro trabajo de 2011, aisladas en distintas muestras clínicas[11].

El objetivo de este estudio es describir la muestra poblacional en la que se aisló *H. alvei* en los coprocultivos de los años 2014 y 2015, el contexto clínico en el que se solicita la prueba, así como recoger y evaluar el manejo terapéutico que se hace de estos casos en el área de Salud Oeste de Valladolid.

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con coprocultivos en los que se valoró el aislamiento de *H. alvei* en el Área de Salud de Valladolid Oeste, durante los años 2014 y 2015.

El Área de Salud de Valladolid Oeste atiende a una población de 257.518 habitantes, 48,8% hombres y 51,2% mujeres. La edad media de nuestra población es de 42,79 años. En el estudio, se recogieron a partir de la historia clínica informatizada, variables epidemiológicas de los pacientes así como variables clínicas, tratamiento y evolución del cuadro de diarrea.

Se realizó un análisis descriptivo, en el que se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para todo ello se empleó el paquete estadístico SPSS versión 14.0.

Desde el Servicio de Microbiología se informa la presencia de *H. alvei* en los coprocultivos en los casos en los que su crecimiento es predominante y se ha descartado la presencia de otros enteropatógenos bacterianos (*Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp, *Aeromonas* spp y *Campylobacter* spp), víricos (Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus) y parásitos productores de diarrea (en nuestro medio *Giardia intestinalis* y *Criptosporidium* spp). El procesamiento de las muestras en el laboratorio se realizó según protocolos habituales. La identificación y sensibilidad se realizó con Vitek 2 (Biomerieux®) y la interpretación con criterios CLSI 2016.

En el resultado del estudio microbiológico, cuando se informa de la presencia en las heces de este microorganismo, se añade de forma sistemática el comentario "Puede causar enteritis, valorar en el contexto clínico".

RESULTADOS

En el periodo de estudio se procesaron 7.290 coprocultivos, con un total de 111 cultivos positivos para *H. alvei*, que se distribuyeron de forma similar en los dos años, el 52,3% (58) fueron positivos en el año 2014 y el 47,7% (53) en 2015.

Del conjunto de aislamientos, el 60,4% (67) correspondieron a mujeres y el 39,6% (44) a hombres. La edad media de los pacientes durante el periodo de estudio ha sido de 38,68 ± 24,48 años y la mediana 36 años, con un rango de 1 a 98 años.

Del total de casos, el 68,5% (76) de las peticiones se realizaron desde Atención Primaria, de las cuales el 60,5% (46) se solicitaron desde un Centro de Salud Urbano y el 39,5% (30) desde un Centro de Salud Rural.

Desde Atención Hospitalaria se solicitaron el 31,5% (35), de las cuales el 40% (14) se solicitaron desde el Servicio de Urgencias Hospitalarias, el 31,4% (11) desde Consultas Externas Hospitalarias y el 28,6% (10) desde Unidades de Hospitalización.

Según lo recogido en la historia clínica de estos pacientes, el 61,3% (68) presentaban sintomatología digestiva baja (diarrea, abdominalgia, meteorismo, rectorragia, etc.), el 10,8% (12) clínica digestiva alta (náuseas, vómitos, aerofagia,..), un 6,3% (7) manifestaciones no digestivas (fiebre, sepsis, etc.) y en un 21,6% (24) de los pacientes no se encontraron datos clínicos registrados.

El motivo de consulta (síntoma guía) encontrado en la serie de casos estudiada fue de diarrea en el 57,7% (64), abdominalgia en el 8,1% (9), vómitos en el 4,5% (5) y el 0,9% (1)

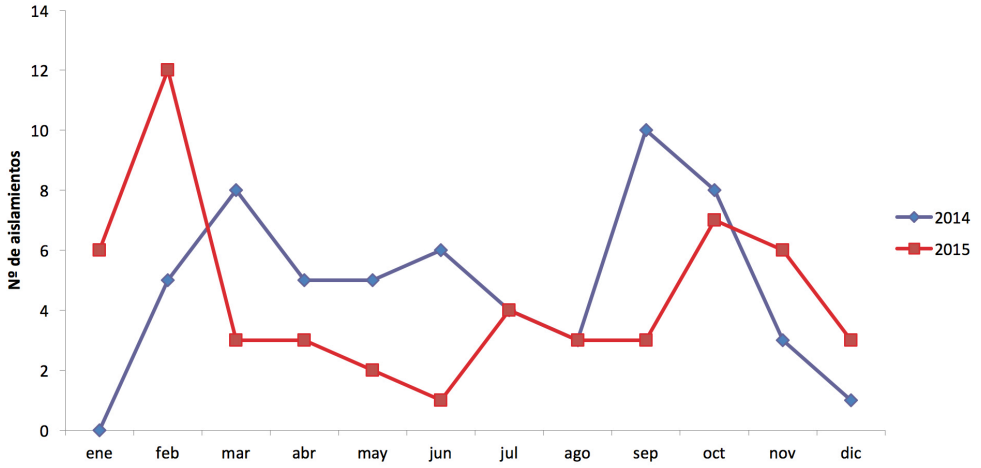

Figura 1 Distribución por meses de coprocultivos con aislamiento valorable de *H. alvei* en 2014 y 2015.

Tabla 1 Descriptivo de los pacientes tratados con antibióticos de segunda línea.

	Nº de tratados (n)	Edad Media (años)	Duración media tratamiento (días)	Evolución favorable
Meropenem	1	31	5	100%
Levofloxacino	2	53,5	-	50%
Cefalosporina 2ª	1	56	10	-
Cefalosporina 3ª	9	42,9	8	44,4%

- : no registrado.

fiebre y nauseas. En el 27,9% (31) de los casos no se encontró registro del síntoma guía.

La distribución por meses de los coprocultivos positivos para *H. alvei* se observa en la figura 1.

No presentaban patología de base asociada el 75,7 (84) de los pacientes, del resto, el 9% (10) presentaba hipertensión arterial en tratamiento, el 5,4% (6) tenían cáncer, el 3,6% (4) padecía una enfermedad autoinmune, el 2,7% (3) diabetes mellitus, el 1,8% (2) estaba en tratamiento con corticoides, un 0,9% (1) presentaba obesidad y un 0,9% (1) enfermedad cerebro vascular.

Se cruzaron los datos de filiación de los pacientes con las fechas del diagnóstico para poder identificar la existencia de brotes, y no encontramos correspondencias que pudieran llevar a sospechar que aconteciesen.

Respecto al tratamiento, el 43,2% de los pacientes con aislamiento de *H. alvei* (48) recibió tratamiento antibiótico, frente al 36,9% (41) que no lo recibió; en el 19,8% restante (22) de los casos positivos, no se registró en la historia clínica dicho campo.

La media de edad de los pacientes tratados fue de 43,7 ± 24,1 años. De estos casos tratados, el 10,4% (5) eran niños ≤14 años. En el 2014 se trataron 20 pacientes, de los cuales el 15% (3) eran niños y en el 2015, se trataron 28 pacientes y el 7,1% (2) eran ≤14 años.

El 66,7% de los pacientes (32) que recibieron tratamiento procedían de Atención Primaria y el 33,3% (16) de Atención Hospitalaria, de los cuales el 31,3% (5) de consultas externas hospitalarias, 37,5% (6) de pacientes ingresados y 31,3% (5) desde el servicio de urgencias.

El 97,9% (47) de los pacientes tratados presentaban una clínica digestiva baja (diarrea aguda, diarrea crónica, abdominalgia).

La duración de la clínica de los pacientes tratados hasta el diagnóstico microbiológico fue muy variable; solo el 12,5% (6) de los casos presentaba una clínica aguda (≤ 7 días). El 33,3% (16) llevaba con clínica entre 8 y 30 días, el 25% (12) presentaba clínica de meses de evolución (de 60 a 90 días) y el 6,25% (3) presentaba una sintomatología crónica de más de un año de evolución (≥ 365 días). En el 23% de los casos no se registró este dato en la historia clínica.

Cabe destacar que de estos pacientes tratados, 5 presentaban como patología de base un cáncer, dos de ellos mieloma múltiple, otro con una leucemia linfoide aguda y los otros dos una neoplasia sin determinar.

Los antibióticos pautados fueron en el 60,4% (29 pacientes) quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), el 18,8% (9) de los casos fueron tratados con una cefalosporina de 3ª generación, un 16,7% (8) con trimetroprim/sulfametoxazol, un 2,1% (1) con una cefalosporina de 2ª generación, y un paciente (2,1%), fue tratado con meropenem. Este paciente tratado con meropenem tenía 31 años, estaba ingresado, presentó diarrea y como patología de base tenía una leucemia linfoide. La duración del tratamiento fue de 5 días con evolución favorable.

La duración media del tratamiento fue de 8 días, con un mínimo de 5 y un máximo de 10 días. Cabe destacar que el 4,2% (2) recibió tratamiento antibiótico 5 días, el 45,8% (22) recibió tratamiento durante 7 días y el 27,1% (13) recibió antibiótico 10 días. En el 23% de los casos no se registró la duración del tratamiento en la historia.

En los pacientes que fueron tratados durante 10 días, el antibiótico utilizado fue una cefalosporina de 3ª generación (5 casos), trimetoprim/sulfametoxazol (4 casos), ciprofloxacino (3 casos) y una cefalosporina de 2ª generación en un caso.

Con el objeto de documentar los casos de pacientes tratados con antibióticos que esta entidad se consideran de segunda línea recogimos los datos mostrados en la tabla 1.

El antibiograma de las cepas aisladas en el laboratorio fue muy estable, de las 111, todas fueron resistentes a ampicilina y amoxicilina/clavulánico, respecto a cefuroxima el 84% fueron sensibles, el 99% sensibles a cefoxitina, y todas sensibles a cefotaxima e imipenem. El 98% de las cepas fueron sensibles al ácido nalidíxico y el 100% a ciprofloxacino. Además el 100% de los aislamientos fueron sensibles a gentamicina y a trimetoprim/sulfametoxazol.

En el 85,4% de los casos tratados, la evolución fue favorable.

DISCUSIÓN

El papel de *H. alvei* en la etiología de la gastroenteritis está aún poco documentado y no exento de controversia. Por primera vez en 1979, Ratman et al[5] describen dos brotes de gastroenteritis nosocomial separados por un mes, causados por el entonces "*Enterobacter hafniae*"; fueron dos biotipos y serotipos distintos y no encontraron el origen de los mismos. Más tarde en 1991 se publica un caso de diarrea en una niña de nueve meses en la que solo se aísla en los dos cultivos de heces que se realizan *H. alvei*, cepa que se inocula en conejos produciendo en algunos de ellos lesiones intestinales del tipo "attachment-effacement"(A/E) típicas de *E. coli* enteropatogénico[6]; poco después estos autores publican la asociación epidemiológica de *H. alvei* con diarrea en dos estudios de casos y controles descritos en sujetos finlandeses de viaje por Marruecos[7], pero en este caso no encuentran las mismas lesiones A/E, ni el gen que las codifica (*eaeA*). Estudios posteriores realizados por estos mismos autores sobre estos aislados[8] concluyen que se trata de una nueva especie de *Escherichia* (*E. albertii*) y no *H. alvei*, incluso análisis por secuenciación de aislados de *H. alvei* procedentes de pacientes con diarrea demuestran la ausencia en esta especie del gen *eae* ni ningún otro factor reconocido de virulencia que pudiera causar diarrea bacteriana[9].

Sin embargo Crandall et al publican en 2005 el aislamiento de *H. alvei* en las heces de una niña de 11 años que tras una diarrea sanguinolenta desarrolla un cuadro probable de síndrome hemolítico urémico. Este aislamiento producía una toxina citolítica sobre cultivos monocapa de células Vero, toxina menos potente y antigénicamente distinta de la Stx producida por *E. coli* enterohemorrágico[10].

Estos sugerentes hallazgos se confirmaron en otro trabajo de 2011 en el que se analizan 68 aislamientos de esta bacteria, procedentes de distintas muestras clínicas en humanos, encontrando que el 70% de ellos producían esta toxina citolítica activa en células Vero, teóricamente capaz de jugar un papel en la génesis de gastroenteritis[11].

En nuestro laboratorio se informa la presencia de *H. alvei* en los coprocultivos, cuando no se aísla otro enteropatógeno apoyándonos en esta bibliografía referida, pero siempre advirtiendo al médico solicitante de la posibilidad de que pudiera tratarse de un hallazgo sin relación con el proceso clínico del paciente.

Ante la falta de suficiente evidencia en la literatura y el desconocimiento del manejo que se hacía de estos aislamientos en nuestro Área de salud, nos planteamos revisar si se estaban valorando, si se pautaba a los pacientes tratamiento antibiótico y con qué, así como la evolución clínica de los pacientes.

Nuestro estudio presenta la limitación de que los datos clínicos recogidos son los registrados en las historias clínicas informatizadas, siendo posible que haya datos de interés en la entrevista clínica que luego no se recojan. Esto explicaría la existencia cerca de un 22% de los casos en los que no encontramos recogida en la historia clínica el motivo de la petición del coprocultivo, ni en un porcentaje mayor, casi 28%, el motivo de consulta.

Nuestra aportación muestra un escenario en el que los aislados de *H. alvei* informados se asocian con sintomatología digestiva baja, de larga evolución, sobre todo diarrea, en pacientes comunitarios, en la edad media de la vida, con predilección por las mujeres y en general sin patología de base, que se presenta fundamentalmente en meses fríos del año, sobre todo en otoño. En relación a los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico no encontramos características diferentes a los no tratados, ya que la mayoría eran también mujeres adultas con clínica digestiva de larga evolución (más de 8 días) sin patología de base, si bien los cinco pacientes con diagnóstico de cáncer fueron tratados.

La resolución del cuadro clínico en más del 85% de los pacientes tratados apoya su papel etiológico aún cuando no se puede obviar el hecho de que los mismos antibióticos que elimi-

nan *H. alvei* del tubo digestivo pueden erradicar otros microorganismos que pudieran ser las verdaderas causas del cuadro.

El antibiograma de las cepas aisladas coincide con el referido en los pocos trabajos publicados en este sentido[11,13,14], todos los aislados fueron sensibles a ciprofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol, antibióticos ambos que podrían considerarse de elección cuando estuviese indicado tratar estos casos. Encontramos todas las cepas resistentes a ampicilina y amoxicilina/clavulánico, todas sensibles a carbapenemas y cefalosporinas de tercera generación y con porcentajes más bajos de sensibilidad respecto a cefalosporinas de primera y segunda generación.

No hemos encontrado datos acerca de si en algunos pacientes intercurriesen otros procesos infecciosos o alergias que justificaran algunos tratamientos, pero salvo que existieran estos casos, encontramos en esta serie tratamientos largos y con antibióticos de amplio espectro; en este sentido es posible que falte formación o información que racionalice el uso de los antibióticos en este contexto.

Este estudio revela que *H. alvei* puede tener un papel en la etiología de las gastroenteritis puesto que en la mayoría de los estudios microbiológicos de heces en los que se la aísla, habiendo descartado "enteropatógenos clásicos" corresponden a pacientes con clínica digestiva baja de larga evolución. El hecho constatado de que cerca de la mitad de las informadas se traten con antibióticos nos obliga a mantener el rigor a la hora de informarla (solo cuando se excluyen otras causas y en cultivos puros o predominantes).

Se impone además la necesidad de seguir investigando sobre la enteropatogenicidad de este microorganismo y si puede ser la presencia de una verotoxina encontrada por algunos autores[11] lo que haga que las cepas portadoras del gen que la codifique puedan causar daño a nivel digestivo, y sean solo éstas las que debamos informar desde el laboratorio de Microbiología.

Por último, también en este contexto clínico, recordar el enorme valor que tiene para la utilidad y eficiencia de los estudios microbiológicos, disponer de información clínica por parte del médico peticionario.

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. Janda JM, Abbott SL. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 12-8.
2. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66: 5575-99.
3. Real F, Fernández A, Acosta F, Acosta B, Castro P, Déniz S, et al. Septicemia associated with *Hafnia alvei* in laying hens. Avian Dis 1997; 41:741–7.
4. Casagrande Proietti P, Passamonti F, Pia Franciosini M, Asdrubali G. *Hafnia alvei* infection in pullets in Italy. Avian Pathol 2004; 33:200–4.
5. Ratman S, Butler RW, March S, Parsons S, Clarke P, Bell A, et al. *Enterobacter hafniae*- associated gastroenteritis. Newfoundland. Can Dis Weekly Rep 1979; 5: 231-2.
6. Albert MJ, Alam K, Islam M, Montanaro J, Rahman ASMH, Haider K, et al. *Hafnia alvei*, a Probable Cause of Diarrhea in Humans. Infect Inmun 1991; 59(4): 1507-13.
7. Ridell J, Siitonen A, Paulin L, Mattila L, Korkeala H, Albert MJ. *Hafnia alvei* in Stool Specimens from Patients with Diarrhea and Healthy Controls. J Clin Microbiol 1994; 32(9): 2335-7.
8. Janda JM, Abbott SL, Albert MJ. Prototypal Diarrheagenic Strains of *Hafnia alvei* Are Actually Members of the Genus *Escherichia*. J Clin Microbiol 1999; 37(8): 2399-401.
9. Janda JM, Abbott SL, Khashe S, Probert W. Phenotypic and genotypic properties of the genus *Hafnia*. J Med Microbiol 2002; 51: 575-80.
10. Crandall C, Abbott SL, Zao YQ, Probert W, Janda JM. Isolation of toxigenic *Hafnia alvei* from a probable case of hemolytic uremic syndrome. Infection 2006; 34: 227-9.
11. Abbott SL, Moler S, Green N, Tran RK, Wainwright K, Janda JM. Clinical and laboratory diagnostic characteristics and cytotoxigenic potential of *Hafnia alvei* and *Hafnia paralvei* strains. J Clin Microbiol 2011; 49(9): 3122-6.
12. Hernández Milán B, Menéndez-Rivas Villamil M. *Hafnia alvei* en gastroenteritis aguda infantil. An Esp Pediatr 1998; 48:331
13. Fernández-Roblas R, Cabria F, Esteban J, López JC, Gadea I, Soriano F. In vitro activity of gemifloxacin (SB-265805) compared with 14 other antimicrobials against intestinal pathogens. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 1023-7.
14. Stock I, Rahman M, Sherwood KJ, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility patterns and biochemical identification of *Escherichia albertii* and *Hafnia alvei* strains. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 151–63.

Brief report

Fernando Cobo[1]
Javier Rodríguez-Granger[1]
Antonio Sampedro[1]
Luis Aliaga-Martínez[2]
José María Navarro-Marí[1]

Pleural effusion due to *Parvimonas micra*. A case report and a literature review of 30 cases

[1]Department of Microbiology, Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain
[2]Department of Internal Medicine. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain

ABSTRACT

The clinical and microbiological characteristics of infections caused by *Parvimonas micra* is described, including 30 cases in the literature and a new case handled at the present centre. Out of the 31 patients, 18 were male; mean age at diagnosis was 65.1 ± 13.0 years. Infection site was the vertebral spine in 14 patients and joints and heart valves in 5 each one; pain was present in all patients with articular localization and in almost all patients with vertebral involvement. The diagnosis was obtained from fluid aspirate or drainage in 13 cases and blood cultures in 11. In 8 cases, molecular techniques were also applied. The most frequently used antimicrobials were clindamycin, penicillin, amoxicillin and ceftriaxone. The outcome was positive with the medical treatment in 28 patients. *P. micra* infections are uncommon and requires a high index of suspicion.

KEY WORDS: Pleural effusion, *Parvimonas micra*, treatment, anaerobes.

Correspondence:
Fernando Cobo
Department of Microbiology, Hospital Virgen de las Nieves
Avda Fuerzas Armadas, 2 18014 Granada, Spain
Phone: +34958020364
Fax: +34958241245
E-mail: fernando.cobo.sspa@juntadeandalucia.es

Derrame pleural debido a *Parvimonas micra*. Descripción de un caso y revisión de la literatura de 30 casos

RESUMEN

Se describen las características clínicas y microbiológicas de las infecciones causadas por *Parvimonas micra*, incluyendo 30 casos revisados de la literatura y un nuevo caso tratado en nuestro centro. De los 31 pacientes, 18 eran hombres; la media de edad al diagnóstico fue de 65,1 ± 13,0 años. En 14 pacientes, la localización de la infección fue la columna vertebral, mientras que las articulaciones y las válvulas cardiacas lo fueron en 5 cada una; en todos los pacientes con localización articular hubo dolor, y en caso todos los pacientes con afectación vertebral. El diagnóstico se obtuvo mediante aspiración de líquido o drenaje en 13 casos y mediante hemocultivos en 11. En 8 casos se aplicaron técnicas moleculares. Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados fueron clindamicina, penicilina, amoxicilina y ceftriaxona. El pronóstico fue favorable con el tratamiento médico en 28 pacientes. Las infecciones por *P. micra* son raras y requieren un alto índice de sospecha.

PALABRAS CLAVE: derrame pleural, *Parvimonas micra*, tratamiento, anaerobios.

INTRODUCTION

Parvimonas micra is a fastidious anaerobic Gram-positive coccus which was originally classified as *Peptostreptococcus micros*, being transferred to the *Micromonas* genus in 1999 and known as *Micromonas micros*[1]. Later, Tindall and Euzeby in 2006 replaced *Micromonas* by *Parvimonas*, with only one species[2].

P. micra is a member of gastrointestinal and oral cavity microbiota[3,4], and is mainly recognised as an oral pathogen being usually isolated from polymicrobial infections such as periodontitis[5]. However, it has also been implicated in pol-

ymicrobial infections such as skin infections and abscesses[6-8]. As isolated infections, few cases have been reported until this moment in the medical literature.

We were recently confronted with a rare case of pleural infection caused by *P. micra* in a patient without risk factors for *Parvimonas* infection such as periodontitis, dental abscess, dental work or systemic diseases. A review of case reports with infections caused by this microorganism was performed, recording epidemiological data as well as diagnostic and therapeutic approaches for this pathogen.

METHODS

We describe a case of a patient admitted at the University Hospital Virgen de las Nieves (Granada, Spain) with a pleural effusion due to *P. micra*.

Using the key words "*Parvimonas micra* infections", "*Micromonas micros* infections" and "*Peptostreptococcus micros* infections" we searched MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD), Web of Science, CINAHL, and Cochrane systematic review databases for case reports. We also checked the references cited in the papers for additional case reports published before 1966.

We traced 30 cases caused by *P. micra* and described in sufficient detail. These cases, along with our patient, are the basis of the present report. Data on age and sex, infection site, risk factors, time until diagnosis, clinical manifestations, laboratory findings, microbiologic diagnostic method, treatment, outcome and follow-up were recorded.

CASE REPORT

A 75-year-old women underwent an aortic and mitral valve replacement due to a degenerative valvulopathy in September 2016. She had a diabetes mellitus and hipercholesterolemia for over 30 years, but no dental alterations (including dental prosthesis) nor periodontitis were observed. On the first postoperative day at the intensive care unit (ICU), a small pleural effusion was seen by performing a pulmonary ultrasound, which was treated with pleural drainage. This fluid was considered to be as a consequence of a congestive heart failure after surgery. At this time the patient was no febrile but a pulmonary X-ray showed a basal right infiltrate, and in the blood cell count a leukocytosis was observed (19,000 cells/mm^3). At the end of this day, the mechanical ventilation was withdrawn. On the postoperative day 8, fever of 38ºC and an increase of the white cell count (23,000 cells/mm^3) was seen, and empirical treatment with piperacillin/tazobactam (4 g/iv/8 h) and daptomycin (400 mg/iv/24 h) was started. Also, the C-reactive protein (CRP) level was 480 mg/dl.

On postoperative day 11, a pulmonary CT-scan was performed showing a loculated right pleural effusion that was drained and sent to the microbiology laboratory for culture. After centrifugation, the sample was inoculated in aerobic and anaerobic blood agar (BD Columbia Agar 5% Sheepblood®, Becton Dickinson), chocolate agar (BD Choco Agar, Becton Dickinson) and thioglycolate broth (BD™ Fluid Thioglycollate Medium, Becton Dickinson), all incubated at 37ºC. Gram staining of the pleural fluid exhibited no microorganisms, but on the third day of incubation the growth of Gram positive cocci in small chains was reported only in the anaerobic blood agar. White and smooth colonies were observed and a mass spectrometry method (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA) was employed to identify the strain as *P. micra* (score 2.35). The MIC of the bacteria to different antibiotics was carried out by the E-test method, being susceptible to all antimicrobials tested, including penicillin (0.16 mg/L), amoxicillin/clavulanic acid (0.16 mg/L), piperacillin/tazobactam (0.16 mg/L), clindamycin (0.25 mg/L), metronidazole (0.38 mg/L), and imipenem (0.08 mg/L).

No blood cultures were taken at this stage. Treatment with piperacillin/tazobactam and daptomycin was administered for 10 days, and the patient was then discharged from the ICU. At 2 months of follow-up, the patient remained clinically stable, and laboratory findings were normal.

RESULTS

A review of the medical literature identified 30 cases of *P. micra* infections with sufficient details for comparison, so this manuscript therefore comprised 31 patients, including the present case.

General characteristics. Table 1 summarizes the main findings for the 31 patients. There were 18 (58%) men. The mean age of patients was 65.1 ± 13.0 years (range, 30-86 years). Regarding infection sites, 14 (45.1%) cases were located in the vertebral spine[9-18]; 5 (16.1%) each in heart valves[19-23], and in joints[24-28], 3 (9.6%) in pleura[29,30,present report], and 1 each in brain[31], lung and head and neck[32], chest wall[33] and meninges[34]. The mean interval from onset of symptoms to infection diagnosis was 48 days (range, 1 to 180), although this interval was not reported for 9 (29%) patients.

Risk factors for *P. micra* infection such as various dental procedures were found in 16 (72.7%) patients. Other possible risk factors such as systemic diseases (e.g. myeloma multiple, diabetes mellitus, corticosteroids treatment) were seen in 6 (27.2%) patients. In 9 (29%) patients, risk factors were not reported.

Clinical manifestations. The symptoms differ depending on the localization of infection, but pain was reported in all cases with joint infection (n=5) and in 12 from 14 patients with vertebral involvement. Fever was recorded in 10 (45.4%) patients, always accompanied by other symptoms. Patients with valvular infection had constitutional syndrome (asthenia, anorexia and weight loss) in almost all cases.

Microbiology and laboratory findings. At the diagnosis

of infection, data on the C- reactive protein (CRP) level was not reported in 14 (45.1%patients). CRP was reported in 17 (54.8% patients). The mean CRP level was 156.8 mg/L (range 8-480).

The majority of cases of this infection has been published from 2008 (n=21) with the denomination of *P. micra*. However, 4 cases published in 2000, 2004, 2008, and 2013 were named as *P. micros,* when this microorganism was already replaced in the *Parvimonas* genus[10,11,21,32]. Before 1999, the 5 cases published were named as *P. micros*, and one case in 2005 as *M. micros*.

P. micra infections were diagnosed by drainage or aspiration of infected fluid in 12 (38.7%) cases, blood cultures in 9 (29%) cases, and tissue culture sample in 6 (19.3%). The remaining samples were diagnosed by a combination of different methods. Molecular techniques such as polymerase chain reaction and gene sequencing were used in 7 (22.5%) patients in which other techniques were also positives, but a patient was diagnosed by gene sequencing on aortic valve tissue[23]. Blood cultures were taken in 19 (61.2%) patients and were positive for *P. micra* in 11 of them (57.8%).

Susceptibility tests for *P. micra* were performed in 18 (58%) isolates. From them, resistance to metronidazole were reported in 2 strains[14, 20] and to penicillin, amoxicillin/clavulanic acid, meropenem, moxifloxacin and cefoxitin in one strain [14].

Antimicrobial treatment. All patients underwent antibiotic treatment, with a single drug in 5 (16.1%) cases, with two drugs in 11 (35.4%) cases, and more than two in 15 (48.3%). Overall, clindamycin was used in 8 (25.8%) patients, and amoxicillin and ceftriaxone in 7 (22.5%) each one; treatment with penicillin was applied in 5 (16.1%) patients. As it can see in table 1, a great heterogeneity regarding treatment regimens could be observed.

Outcome and follow-up. A favourable outcome was recorded in 29 (93.5%) patients after antimicrobial treatment, although in 2 patients the outcome was not reported. The follow-up was reported in 17 (54.8%) patients, with a mean time of 8.1 months (range 1-55 months).

DISCUSSION

The presence of *P. micra* in human samples are mainly framed within a context of polymicrobial infections, especially in the oral cavity. These anaerobes have been particularly implicated in oral pathology, associated with periodontal infections [4]. Moreover, several studies have demonstrated the presence of *P. micra* into abscesses from numerous localizations, such as both soft-tissue and ano-rectal infections and pleural empyemas, along with microaerophilic streptococci, *Bacteroides* and *Fusobacterium* species[8].

However, the prevalence of infection by *P. micra* as the sole pathogen is low. We were able to trace 30 case reports of *P. micra* infection published in sufficient detail. In our knowledge, the first documented case of *P. micra* (formerly *P. micros*) infection was reported in 1986 by Papasian et al[9], although the majority of cases have been published from 2008 (n=21). In the reviewed literature, spine seems to be the preferred location of the infection, followed by joints, heart valves and pleura. Until this moment, it is not known why the vertebral area is the main target for these infections.

As *P. micra* is part of the oral cavity microbiota, main risk factors for infection may include dental procedures such as periodontitis, tooth extraction, apical abscesses or dental caries. Sixteen patients (72.7%) showed any of these factors, and 6 patients showed systemic diseases than may influence in the development of infections for anaerobes. Conversely none of them was reported in 9 (29%) patients, indicating the involvement of other factors in triggering the infection.

In oral infections, pathogenicity of *P. micra* has been attributed to their adhesion to gingival epithelial cells[35], cell morphotype[36] and/or the proteolytic activity [37], as well as other factors such as the response of human macrophages[38]. However, in isolated infections these factors are not clear. The majority of patients here reviewed had suffered dental procedures sometime before the infection, but risk factors were not reported in 9 patients while the remaining 6 patients had systemic diseases. Our patient, in addition to diabetes mellitus, was also subjected to mechanical ventilation during 48 h., suggesting that the endotracheal tube may serve as vehicle of transmission of oral pathogens such as *P. micra*.

According to our analysis, the symptoms are no specific and depend on localization of infection. Osteoarticular infections have been the most frequent focal expression of these infections, so the associated pain has been the main symptom in this case series. Pain is present in all patients with articular involvement, and in almost all patients with vertebral disease. Moreover, fever was documented in 45% of patients, and constitutional syndrome in almost all patients with heart involvement. However, the onset of symptoms can be insidious and development of the disease can be slow. Based on data from 22 patients, the mean time between onset of symptoms and *P. micra* infections diagnosis was 48 days; therefore, this disease should be suspected in cases with chronic symptoms.

The diagnosis of *P. micra* infection is mainly based on culture of an adequate sample obtained from the site of infection. Culture of drainage or aspiration fluid, tissue samples or blood cultures are adequate for the diagnosis of *P. micra*. In the cases here included, the majority of patients were diagnosed by culture of drainage or fluid or by tissue culture obtained from the site of infection. On the other hand, blood cultures were taken in 19 (61.2%) patients, being positives in 11 (57.8%) of them. Blood cultures were positive in all patients with valvular infection; however, in one of them the diagnosis of species was not obtained, being finally performed by molecular techniques from the aortic valve tissue[23]. Moreover, 5 patients with vertebral involvement had positive blood cultures being the method of diagnosis. In general, the results of the microbiolo-

Table 1 Main findings in 31 patients with infection caused by *Parvimonas micra*.

Patient (year of publication) Author	Age (years)/ sex	Localization of infection	Risk factors and/or underlying diseases	Time until diagnosis (days)	Clinical manifestations	Laboratory findings	Microbiologic diagnosis	Treatment	Outcome/ follow-up (months)
1 (1986) Papasian CJ[9]	70/M	Vertebral	NR	90	Back pain, weight loss, fever, chills, night sweats	NR	Tissue culture from needle biopsy Tissue culture from an open biopsy	Nafcillin Clindamycin	Cure/5
2 (1995) Wenisch C[19]	30/F	Aortic valve	NR	180	Abdominal pain, fever, chills, malaise, weight loss	CRP 104 mg/l	Blood cultures (+)	Teicoplanin Fusidic acid	Cure/12
3 (1996) Stoll T[24]	68/F	Knee prosthesis	Periodontal abscess	6	Knee pain, fever	CRP 358 mg/l	Synovial fluid culture	Imipenem Clindamycin + rifampin	Cure/55
4 (1998) Úbeda P[20]	51/M	Prosthetic aortic and mitral valve	NR	14	Asthenia, anorexia, weight loss, fever	NR	Blood cultures (+)	Penicillin	Cure/2
5 (1999) Riesbeck K[25]	86/M	Knee	Multiple myelomas	70	Left knee pain	CRP 312 mg/l	Synovial fluid culture into anaerobic blood bottle	Penicillin	NR
6 (2000) Leder KS[10]	70/M	Vertebral	Spine osteoarthritis Ulcerative colitis 8 years ago	NR	Back pain	NR	CSF culture	Penicillin Amoxicillin Metronidazole	Cure/12
7(/2004) Frat JP[11]	61/M	Vertebral	Diabetes mellitus Retropharyngeal surgery	NR	Meningo-encephalitis signs	NR	Abscess drainage culture into anaerobic blood bottle	Ceftriaxone + amoxicillin + cotrimoxazole Fosfomycin + ceftriaxone + metronidazole	Cure/2
8(2005) Bartz H[26]	63/F	Hip prosthesis	Dental treatment	NR	Hip pain	CRP 89 mg/l	IoS culture	Cefuroxime + gentamycin Clindamycin	NR
9(2008) Bassa Malondra A[21]	74/M	Prosthetic mitral valve	Tooth extraction	90	Constitutional syndrome	NR	Blood cultures (+)	Ceftriaxone + vancomycin Penicillin + gentamycin	Cure/NR
10 (2009) Kwon O[31]	49/F	Brain	Periodontitis	22	Fever, headache, vomiting	CRP 126.2 mg/l	Abscess aspirate culture Gene sequencing	Ceftriaxone + isepamicin + metronidazole Ceftriaxone + metronidazole	Cure/2

Table 1 Main findings in 31 patients with infection caused by *Parvimonas micra* (cont.).

11(2010) Minces LR[22]	63/F	Prosthetic mitral valve	NR	NR	Syncope	NR	Blood cultures (+)	Ampicillin/ sulbactam Penicillin + gentamycin	Cure/1
12(2013) Ubukata S[32]	46/M	Pulmonary and head and neck	NR	60	Otorrhea, ocular motility disorder, dizziness and loss of appetite	CRP 23.5 mg/l	Blood cultures (+) Otorrhea specimens PCR from sputum, BAL, neck abscess	Meropenem + ampicillin	Cure/1
13(2014) García González M[12]	62/M	Vertebral	Diabetes mellitus	NR	Back pain, left lower limb weakness	CRP 86.1 mg/l	Percutaneous intervertebral biopsy culture	Clindamycin	Cure/4
14(2014) Gorospe L[33]	67/M	Chest wall	Periodontitis	NR	Cough, constitutional syndrome, pain	NR	Culture from chest wall mass aspiration	Clindamycin	Cure/2
15(2014) Uemura H[13]	83/M	Vertebral	Periodontitis	NR	Back pain	NR	Vertebral bone biopsy Gene sequencing	Ampicillin/ sulbactam Amoxicillin-clavulanate	Cure/10
16(13/2014) Uemura H	85/F	Vertebral	Periodontitis	NR	Malaise, anorexia	NR	Blood culture (+)	Doripenem Ampicillin Amoxicillin	Cure/NR
17(2014) Poetter C[29]	72/M	Pleura	Periodontitis	14	Somnolence, confusion, loss of appetite, fluctuating memory deficits, fever	CRP 230.5 mg/l	Pleural drainage culture	Amoxicillin-clavulanate + ofloxacin	Cure/NR
18(2015) Jones SL[14]	72/M	Vertebral	Tooth extraction	28	Back pain	CRP 40 mg/l	Tissue culture from a core biopsy Gene sequencing	Piperacillin/ tazobactam Amoxicillin-clavulanate	Cure/12
19(2015) Jones SL[14]	72/F	Vertebral	Corticosteroid treatment	90	Back pain	CRP 69 mg/l	Abscess aspirate culture	Piperacillin-tazobactam	Cure/5
20(2015) Pilmis B[15]	83/M	Vertebral	NR	NR	Back pain	CRP 30 mg/l	Blood cultures (+) IoS culture	Amoxicillin + gentamycin Clindamycin + rifampicin	Cure/6
21(2015) Ko JH[34]	61/M	Meninges	Tooth extraction Chronic periodontitis	8	Fever, headache	CRP 12.15 mg/l	Blood cultures (+) Gene sequencing	Ceftriaxone + vancomycin + ampicillin Metronidazole	Cure/NR

Table 1 Main findings in 31 patients with infection caused by *Parvimonas micra* (cont.).

22(2015) George IA[16]	49/M	Vertebral	Tooth extraction	21	Back pain	CRP 234 mg/l	IoS culture	Ceftriaxone + metronidazole	Cure/3
23(2015) Gómez CA[23]	71/M	Aortic valve	NR	7	Respiratory distress, pulmonary edema, chest pain, fever	NR	Gene sequencing on aortic valve tissue	Vancomycin + nafcillin + gentamicin Ampicillin/ sulbactam	Cure/12
24(2015) Gahier M[17]	59/F	Vertebral	Dental caries	42	Cervical pain, fever	NR	Blood cultures (+)	Gentamycin + metronidazole + amoxicillin	Cure/NR
25(2015) Gahier M[17]	82/F	Vertebral	Dental caries	90	Back pain	NR	Blood cultures (+)	Ceftriaxone + gentamycin Amoxicillin	Cure/NR
26(2015) Gahier M[17]	60/F	Vertebral	NR	60	Back pain	NR	Blood cultures (+)	Ceftriaxone + gentamycin Amoxicillin	Cure/NR
27(2015) Rodríguez-Segade S[30]	49/M	Pleural	Dental caries and periodontitis	90	Dyspnea, productive cough, fever	NR	Pleural effusion culture	Linezolid + imipenem Amoxicillin-clavulanate	Cure/NR
28(2015) Endo S[18]	55/F	Vertebral	Dental treatment	60	Back pain	CRP 8 mg/l	IoS cultures Epidural abscess culture Gene sequencing	Ampicillin/ sulbactam Metronidazole	Cure/NR
29(2016) Baghban A[27]	65/M	Knee	Dental treatment, periodontitis	1	Knee pain	CRP 295 mg/l	Synovial fluid culture	Clindamycin Ampicillin/ sulbactam	Cure/NR
30(2016) Dietvorst M[28]	68/F	Knee	NR	3	Knee pain, fever	CRP 169 mg/l	Synovial fluid culture + Gene sequencing	Flucloxacillin Clindamycin	Cure/NR
31(2016) Cobo F[PR]	75/F	Pleura	Diabetes mellitus Mechanical ventilation	10	Pleural effusion	CRP 480 mg/l	Pleural drainage culture	Piperacillin/ tazobactam + daptomycin	Cure/2

M: male; F: female; PR: present report; NR: not reported; CRP: C-reactive protein (acceptable values 0.02-5 mg/dl); IoS: intraoperative sample; CSF: cerebrospinal fluid; PCR: polymerase chain reaction; BAL: bronchoalveolar lavage.

gy diagnosis were poorly reported, so a detailed account of the microbiological methods would be useful for future studies.

CRP level can also be used as infection marker, and may be included in the diagnostic algorithm. CRP is mainly limited by their poor specificity, but out of 17 patients in the present series for whom CRP studies were requested, all of them had elevated CRP levels, which might suggest the presence of infection. According to our results, this parameter may be useful detecting an initial infection.

The treatment of choice for *P. micra* infections has not yet been established, although overall this pathogen is highly susceptible to antibiotics. A recent study shows only one strain of *P. micra* resistant to metronidazole, but no other significant resistances were found[39]. At the same year, other study found 2.7% resistance to amoxicillin and none to metronidazole[40]. In the case reports here included, there was resistance only to metronidazole in one strain[20]. Furthermore, patient number 19 had resistance to penicillin, amoxicillin/clavulanic acid, metronidazole, meropenem, moxifloxacin and cefoxitin[14]. Treatment with antimicrobial agents has been reported to be successful in all patients here included. In the majority of patients with *P. micra* infection more than one drug was used for treatment (26/83.8%), but this fact may be due to the use of various antibiotics as empirical treatment until obtaining the culture results.

However, the heterogeneity of studies prevents any conclusion being drawn on antimicrobial treatments. Initially, antibiotic resistance in *P. micra* is not considered a problem, but monitoring through susceptibility testing is advisable.

Infections caused by *P. micra* are rare and require a high index of suspicion because of their non-specific symptoms and insidious evolution. The diagnosis may be suspected by elevation of CRP and/or ESR especially in patients with dental procedures and must be confirmed microbiologically, taking samples of blood, organic fluids and/or intraoperative tissues from affected areas. Although nowadays resistance to antibiotics is not an emerging problem to the species *P. micra*, antimicrobial susceptibility testing of *Parvimonas* strains is highly recommended in order to make a correct therapy. There is no a treatment of choice for this infection, but it seems that some strains of *Parvimonas* may be resistant to metronidazole, so this drug could be avoided as empiric therapy until the susceptibility testing results.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

FUNDING

None

REFERENCES

1. Murdoch DA, Shah HN. Reclassification of *Peptostreptococcus magnus* (Prevot 1933) Holdeman and Moore 1972 as *Finegoldia magna* comb. nov. and *Peptostreptococcus micros* (Prevot 1933) Smith 1957 as *Micromonas micros* comb. Nov. Anaerobe 1999; 5: 555-9.
2. Tindall BJ, Euzeby JP. Proposal of *Parvimonas* gen. nov, and *Quatrionicoccus* gen. nov. as replacements for the illegitimate, prokaryotic, generic names *Micromonas* Murdoch and Shah 2000 and *Quadricoccus* Maszenan et al. 2002, respectively. Int J Syst Evol Microbiol 2006; 56: 2711-3.
3. Finegold SM, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: comparison of Japanese and American diets. Am J Clin Nutr 1974; 27: 1456-69.
4. Rams TE, Feik D, Litsgarten MA, Slots J. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1992; 7: 1-6.
5. Didilescu AC, Rusu D, Anghel A, Nica L, Iliescu A, Greabu M, et al. Investigation of six selected bacterial species in endo-periodontal lesions. Int Endod J 2012; 45: 282-93.
6. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. Int J Dermatol 1999; 38: 573-8.
7. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Baron A, et al. Periodontopathic microorganisms in peripheric blood after scaling and root planing. J Clin Periodontol 2007; 34: 873-9.
8. Murdoch DA, Mitchelmore IJ, Tabaqchali S. *Peptostreptococcus micros* in polymicrobial abscesses. Lancet 1988; 1: 594.
9. Papasian CJ, McGregor DH, Hodges GR, Kennedy J. Peptostreptococcal vertebral osteomyelitis. J Clin Microbiol 1986; 24: 633-5.
10. Leder KS, Barlam TF. A case of paraspinal abscess and diskitis due to *Peptostreptococcus micros*. Clin Infect Dis 2000; 30: 622-3.
11. Frat JP, Godet C, Robert R. Cervical spinal epidural abscess and meningitis due to *Prevotella oris* and *Peptostreptococcus micros* after retropharyngeal surgery. Intensive Care Med 2004; 30: 1695.
12. García González M, Muñiz Montes JR, García Rosado D, Bustabad Reyes S. Multifocal hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Parvimonas micra* and a subsequent pleural effusion in a diabetic patient. Reumatol Clin 2014; 10: 191-2.
13. Uemura H, Hayakawa K, Shimada K, Tojo M, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, et al. *Parvimonas micra* as a causative organism of spondylodiscitis: a report of two cases and a literature review. Int J Infect Dis 2014; 23: 53-5.
14. Jones SL, Riordan JW, Glasgow AL, Botes J, Boutlis CS. Two cases of spondylodiscitis caused by *Parvimonas micra*. Intern Med J 2015; 45: 1090-1.
15. Pilmis B, Israel J, Le Monnier A, Mizrahi A. Spondylodiscitis due to anaerobic bacteria about a case of *Parvimonas micra* infection. Anaerobe 2015; 34: 156-7.
16. George IA, Pande A, Parsaei S. Delayed infection with *Parvimonas micra* following spinal instrumentation. Anaerobe 2015; 35: 102-4.
17. Gahier M, Cozic C, Bourdon S, Guimard T, Cormier G. Spinal infections caused by *Parvimonas micra*. Med Malad Infect 2015; 45: 397-400.
18. Endo S, Nemoto T, Yano H, Kakuta R, Kanamori H, Inomata S, et al. First confirmed case of spondylodiscitis with epidural abscess

caused by *Parvimonas micra*. J Infect Chemother 2015; 21: 828-30.

19. Wenisch C, Wiesinger E, Werkgartner T, Makristathis A, Graninger W. Treatment of *Peptostreptococcus micros* endocarditis with teicoplanin. Clin Infect Dis 1995; 21: 446-7.
20. Úbeda P, Todolí J, Saro E, Gómez MD, Pérez Bellés C, Gobernado M. Endocarditis infecciosa subaguda sobre válvula protésica por *Peptostreptococcus micros*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16: 63-4.
21. Bassa Malondra A, García Gasalla M, Cladera A, Garau M. Endocarditis por *Peptostreptococcus*: presentación de dos casos y revisión de la literatura. An Med Int 2008; 25: 226-8.
22. Minces LR, Shields RK, Sheridan K, Ho KS, Silveira FP. *Peptostreptococcus* infective endocarditis and bacteremia. Analysis of cases at a tertiary medical center and review of the literature. Anaerobe 2010; 16: 327-30.
23. Gómez CA, Gerber DA, Zambrano E, Banaei N, Deresinski S, Balckburn BG. First case of infectious endocarditis caused by *Parvimonas micra*. Anaerobe 2015; 36: 53-5.
24. Stoll T, Stucki G, Brühlmann P, Vogt M, Gschwend N, Michel BA. Infection of a total knee joint prosthesis by *Peptostreptococcus micros* and *Propionibacterium acnes* in an elderly RA patient: implant salvage with longterm antibiotics and needle aspiration/irrigation. Clin Rheumatol 1996; 15: 399-402.
25. Riesbeck K, Sanzén L. Destructive knee joint infection caused by *Peptostreptococcus micros*: importance of early microbiological diagnosis. J Clin Microbiol 1999; 37: 2737-9.
26. Bartz H, Nonnenmacher C, Bollmann C, Kuhl M, Zimmermann S, Heeg K, Mutters R. *Micromonas* (*Peptostreptococcus*) *micros*: unusual case of prosthetic joint infection associated with dental procedures. Int J Med Microbiol 2005; 294: 465-70.
27. Baghban A, Gupta S. *Parvimonas micra*: a rare cause of native joint septic arthritis. Anaerobe 2016; 39: 26-7.
28. Dietvorst M, Roerdink R, Leenders ACAP, Kiel MA, Bom LPA. Acute mono-arthritis of the knee: a case report of infection with *Parvimonas micra* and concomitant pseudogot. J Bone Joint Infect 2016; 1: 65-7.
29. Poetter C, Pithois C, Caty S , Petit V, Combier JP, Mourtialon P, et al. Hiding behind confusion: pleural empyema caused by *Parvimonas micra*. Surg Infect (Larchmt) 2014; 15: 356-7.
30. Rodríguez-Segade S, Velasco D, Marcos PJ. Empyema due to *Aggregatibacter aphrophilus* and *Parvimonas micra* coinfection. Arch Bronconeumol 2015; 51: 249-56.
31. Kwon O, Uh Y, Jang IH, Lee HG, Yoon KJ, Kim HY, et al. A case of brain abscess due to *Parvimonas micra*. Korean J Clin Microbiol 2009; 12: 129-32.
32. Ubukata S, Jingu D, Yajima T, Shoji M, Takahashi H. A case of septic pulmonary embolism due to *Peptostreptococcus micros* with multiple infection of the head and neck. Kansenshogaku Zasshi 2013; 87: 761-6.
33. Gorospe L, Bermudez-Coronel-Prats I, Gómez-Barbosa CF, Olmedo-García ME, Ruedas-López A, Gómez del Olmo V. Parvimonas micra chest wall abscess following transthoracic lung needle biopsy. Korean J Intern Med 2014; 29: 834-7.
34. Ko JH, Baek JY, Kang CI, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, et al. Chung, K.R. Peck, N.Y. Lee, J.H. Song, Bacteremic meningitis caused by *Parvimonas micra* in an immunocompetent host. Anaerobe 2015; 34: 161-3.
35. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. Oral Microbiol Immunol 1989; 4: 1-5.
36. van Dalen PJ, van Steenbergen TJ, Cowan MM, Busscher HJ, De Graaff J. Description of two morphotypes of *Peptostreptoccocus micros*. Int J Syst Bacteriol 1993; 43: 787-93.
37. Grenier D, Bouclin R. Contribution of proteases and plasmin-acquired activity in migration of *Peptostreptococcus micros* through a reconstituted basement membrane. Oral Microbiol Immunol 2006; 21: 319-25.
38. Tanabe S, Bodet C, Grenier D. *Peptostreptococcus micros* cell wall elicits a pro-inflammatoryresponse in human macrophages. J Endotoxin Res 2007; 13: 219-26.
39. Veloo AC, Welling GW, Degener JE. Antimicrobial susceptibility of clinically-relevant Gram-positive anaerobic cocci collected over a three-year period in the Netherlands. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1199-203.
40. Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. Anaerobe 2011; 17: 201-5.

Original breve

Rosa Escudero-Sánchez[1]
Christian J. Kurt Meier-de-Taboada[2]
Emma Bartolome-García[3]
Patricia M. Rodríguez-de-Bethencourt-Sanjuan[4]
Juan Emilio Losa-García[1]

Profilaxis post-exposición frente VIH, ¿utilizamos adecuadamente nuestros recursos?

[1]Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.
[2]Servicio de Medicina del Trabajo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.
[3]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.
[4]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. La profilaxis post-exposición (PPE) frente al virus inmunodeficiencia humana puede ser ocupacional, no ocupacional o transmisión vertical. El objetivo de este estudio fue analizar la indicación y pautas de tratamiento en un hospital.

Métodos. Estudio observacional descriptivo retrospectivo, de las PPE iniciadas entre 2006-2014. El proyecto fue aprobado por el Comité Ética e Investigación Clínica.

Resultados. Se evaluaron 54 PPE, iniciadas a 11,8 horas como media desde el contacto de riesgo. Los fármacos antirretrovirales elegidos fueron adecuados, aunque la duración no se ajustó a las recomendaciones publicadas en ese momento. La tolerancia fue buena, siendo los síntomas gastrointestinales los efectos adversos más frecuentes; únicamente fue necesaria la sustitución de la pauta en una ocasión. Hubo habituales pérdidas durante el seguimiento, superando en algunos subgrupos el 50%.

Conclusión. La indicación y elección de los fármacos fueron adecuadas en los tres tipos de contacto, pero el seguimiento es un claro área susceptible de mejorar.

Palabras clave: Profilaxis postexposición, ocupacional, no ocupacional, transmisión vertical, VIH.

Correspondencia:
Rosa Escudero-Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid, España.
Tfno.: 916212400
E-mail: rosa.escudero0@gmail.com

Post-exposure prophylaxis against HIV, do we use our resources appropriately?

ABSTRACT

Introduction. Post-exposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus can be occupational, non-occupational or vertical transmission. The aim of our study was to analyse the indication and treatment carried out in a hospital.

Methods. Retrospective observational study that included all patients who received PEP between 2006 and 2014. The project was approved by the Committee for Ethics in Clinical Research.

Results. We evaluated 54 PEP, which were started at 11.8 hours' average. The antiretroviral drugs were adequately chosen, but the duration pattern did not adjusted to the recommendations published at that time. Tolerance was good, being gastrointestinal symptoms the most frequent adverse effects; only once was necessary to replace the pattern. There were usual losses during follow up, reaching in some subgroups 50%.

Conclusion. Indication and choice of drugs were adequate in the three kinds of contact risks, but monitoring should improve.

Key Word: Post-exposure prophylaxis, occupational, non-occupational, vertical transmission, HIV.

INTRODUCCIÓN

La profilaxis post-exposición (PPE) frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la administración de fármacos antirretrovirales (FAR) tras un contacto de riesgo con una persona seropositiva, o desconocida, para el VIH. Puede ser ocupacional, no ocupacional o transmisión vertical, según el tipo de exposición. La profilaxis post-exposición ocupacional (PPE-O), se refiere aquellos sanitarios que durante su activi-

Tabla 1 **PPE por subgrupos según contacto.**

	PPE-NO	PPE-O	PPE-PN
Número de pacientes	13	11	30
Adecuación de la pauta PPE en:			
FAR elegidos	13 (100%)	8 (72,7%)	11 (36,3%)
Duración	10 (76,9%)	8 (72,7%)	20 (66,7%)
Tolerancia			
Efectos adversos	5 (38,4%)	4 (36,3%)	2 (6,6%)
Necesidad de cambiar FAR	0	1	0
Seguimiento			
Evaluación clínica a las 72 horas	5 (38,4%)	2 (18%)	30 (100%)
Pérdida durante el primer mes	4 (33,7%)	2 (18%)	4 (13,3%)
Pérdida al sexto mes	10 (76,9%)	6 (54,5%)	10 (33,3%)
Seroconversión VIH	0	0	1*

PPE (profilaxis post-exposición). FAR (fármacos antirretrovirales). PPE-NO (profilaxis post-exposición no ocupacional). PPE-O (profilaxis post-exposición ocupacional). PPE-PN (profilaxis post-exposición perinatal). *Recién nacido de madre que llegó al parto sin control previo.

dad laboral sufren un contacto con algún fluido donde podría trasmitirse el VIH. La profilaxis post-exposición no ocupacional (PPE-NO), es aquella donde el contacto ocurre fuera del ámbito sanitario. Por último, la transmisión vertical o perinatal (PPE-PN) se refiere a mujeres gestantes infectadas por VIH, con riesgo de transmitirlo a sus hijos durante el embarazo, parto y/o lactancia.

Los programas de prevención primaria constituyen el pilar fundamental para cesar la transmisión por VIH. No obstante, la prevención secundaria tiene un valor muy importante cuando ya se ha producido la exposición[1]. Según datos del Ministerio Sanidad[2] de 2014, en España se produjeron 3366 diagnósticos nuevos VIH. Los FAR son medicamentos de precio elevado, a pesar de lo cual, la PPE ha demostrado ser una medida coste-efectiva[3]. El objetivo de este estudio fue analizar la indicación y pautas de tratamiento en un hospital universitario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, aprobado por el Comité Ética e Investigación Clínica. Los pacientes incluidos fueron aquellos a los que se les dispensó FAR con la indicación de PPE entre 2006-2014, en la Farmacia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. El objetivo primario fue analizar la indicación y pautas de tratamiento administradas, y comprobar si se ajustaron a las recomendaciones publicadas en las Guías de Consenso[1,4] en el momento en que se realizó la indicación. Los objetivos secundarios fueron observar la adecuación del seguimiento, basado en la reevaluación clínica a las 72 horas de iniciado PPE, y en las pérdidas que hubo en los meses siguientes (definido por la ausencia de realización de test diagnóstico, PPE-NO y PPE-O en mes 1 y 6 tras el contacto de riesgo con test ELISA; PPE-PN en 15-21 días y a partir del mes 4 tras el parto con PCR-ARN). Se recogieron variables relacionadas con las características del paciente expuesto, fuente, tipo contacto, manejo en el momento de la consulta y seguimiento. Se llevó a cabo un análisis por intención de tratar, donde se tuvieron en cuenta todos los pacientes incluidos al inicio del estudio. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 54 pacientes, 30 recién nacidos, y 24 adultos de los cuales 62,5% eran varones y la edad media 31 años. El análisis detallado por subgrupos se muestra en la tabla I. Los FAR fueron elegidos adecuadamente en todos los pacientes del subgrupo PPE-NO, y con menor frecuencia en PPE-O (72,7%) y PPE-PN (36,3%). En cuanto a la duración, en torno un 70% de los pacientes recibieron 28 días de FAR (PPE-NO 76,9%, PPE-O 72,7%, PPE-PN 66,7%). El tratamiento se inició como media a las 17,7 horas en PPE-NO, 16 horas en PPE-O y 1,8 horas en PPE-PN. Las pérdidas en el sexto mes fueron PPE-NO 76,9%, PPE-O 54,5% y PPE-PN 33,3%. La tolerancia al tratamiento fue buena en 63,3% de los pacientes; siendo los síntomas gastrointestinales los efectos adversos más frecuentes. Únicamente fue necesario modificar la pauta en una ocasión por intolerancia digestiva, con resolución de la sintomatología.

En cuanto al análisis por subgrupos, en PPE-NO (13 pacientes), el 84,6% eran hombres, con una edad media comprendida entre los 19-25 años (46,1%), siendo el 76,9%

hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Con frecuencia presentaban trastornos por abuso de drogas, alcohol y/o relacionados con el sexo, y el 15% tenían antecedentes de infección de transmisión sexual (ITS). Hubo 2 pacientes que habían presentado previamente 3 exposiciones de alto riesgo por las que no llegaron a consultar, incluso un paciente llegó a recibir PPE en 4 ocasiones en menos de un año. En la PPE-O (11 pacientes) la exposición más frecuente fueron inoculaciones con aguja hueca (45,5%) y en quirófano. Por último, en el grupo PPE-PN (30 pacientes), el 26,7% de los pacientes que recibieron PPE habían presentado complicaciones obstétricas durante el periparto (parto prematuro 10%, rotura prematura membrana 6,7% y/o amenaza parto prematuro 3,3%). Sólo se observó una seroconversión en un recién nacido cuya madre llegó al parto sin control previo. Todos los recién nacidos recibieron lactancia artificial.

DISCUSIÓN

El perfil de paciente en quien con más frecuencia se inició PPE fue HSH de 25 años, y que previamente ya había presentado relaciones sexuales de riesgo y/o antecedentes de ITS. En cuanto al contacto ocupacional los resultados fueron similares a otras series[5], lo más frecuente fue trabajador sanitario (mayoritariamente médico o enfermero) con pinchazo de aguja hueca, y con mayor frecuencia en quirófano.

El inicio de la profilaxis se realizó de forma adecuada. En todos los subgrupos se comenzó en las primeras 24 horas tras el contacto; la pauta elegida fue adecuada en PPE-NO, aunque no lo fue en PPE-O, ni PPE-PN, y tampoco lo fue la duración; a pesar de ello, estos datos son similares a los descritos en otras series[6]. El seguimiento no fue adecuado, no realizándose en la mayoría de los casos la reevaluación clínica a las 72 horas recomendada por las guías; así mismo, se observó una alta tasa de pérdidas al sexto mes, sobretodo en PPE-NO. A pesar de esto, nuestros resultados son similares a otras publicaciones[5,7,8]. Al mismo tiempo, no debemos olvidar otras infecciones trasmisibles[9], por lo que es necesario concienciar al paciente y los facultativos prescriptores, sobre la importancia de un adecuado seguimiento en consulta. Entre las posibles causas responsables del absentismo en la consulta se encuentran el miedo que puede presentar el paciente por el rechazo a una infección con estigma social, despreocupación por falta de percepción del riesgo, problemas administrativos en la gestión de citas y efectos adversos de la medicación. En nuestro estudio, la mitad de los pacientes refirieron buena tolerancia a la medicación; los síntomas eran principalmente gastrointestinales inespecíficos, siendo únicamente necesario el cambio en una pauta de PPE-O. Explicar a los pacientes los posibles efectos adversos que pueden presentar, puede ser suficiente para evitar la suspensión anticipada del tratamiento, ya que todos los síntomas fueron reversibles y la eficacia se ha relacionado con la adherencia a las pautas elegidas[10].

Como medidas para mejorar, sugerimos que en los servicios de Urgencias se evalúe de forma correcta la exposición, estado de la fuente, presencia de lesiones sugestivas y/o antecedentes ITS, así como si ha realizado PPE previamente. En nuestro estudio observamos que el 8% de los pacientes se podría beneficiar de la profilaxis pre-exposición (PrEP), como medida de prevención primaria[11,12]. Posteriormente es necesario que el paciente disponga de una cita para reevaluación clínica en las siguientes 72 horas. Desde Salud Laboral, es necesario insistir en las medidas de prevención, así como implementar las campañas de formación sobre la exposición agentes biológicos.

La principal limitación de nuestro estudio fue el escaso número de PPE iniciadas, en posible relación con el elevado porcentaje de exposiciones clasificadas de bajo riesgo. A pesar de ello, los resultados son similares a los obtenidos en el estudio O´Donnel et al[13], donde evaluaron 1972 PPE. En su estudio, la indicación fue adecuada en 72,5% PPE-NO y 82,2% PPE-O, y menos de un tercio de los pacientes tuvieron un adecuado seguimiento al sexto mes (35% PPE-NO, 25,4% PPE-O); la tasa de seroconversión en pacientes que fueron considerados de alto riesgo fue 0 en PPE-O y 1,9% en PPE-NO. Otra limitación de nuestro trabajo fue no conocer el número de pacientes que no llegaron a recibir PPE, y si alguno de ellos llegó a presentar seroconversión.

No hemos encontrado trabajos publicados en la literatura que evalúen la PPE en España. Es por ello, que analizar la indicación, pautas y seguimiento era una medida necesaria.

En resumen, las indicaciones y la elección de los fármacos fueron adecuadas en los tres subgrupos de PPE, pero el seguimiento fue un claro área susceptible de mejorar. Según el análisis de las PPE realizadas en un hospital, se podría estimar las necesidades de PrEP en un área sanitaria. La PPE es una medida multidisciplinar, que precisa de la optimización de su manejo, especialmente la conciliación del paciente, y sensibilizar sobre la importancia del cumplimiento terapéutico.

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer su colaboración a aquellos facultativos clínicos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón que atendieron a los pacientes que recibieron PPE.

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. Panel of experts from the National AIDS Plan (PNS) AIDS Study Group (GeSIDA), Spanish Society of Occupational Health Safety at Work (SEMST), Spanish Society of Preventive Medicine Public

Health Hygiene (SEMPSPH), Spanish Association of Specialists in Occupational Medicine (AEEMT), Spanish Society of Occupational Health in Public Administration (SESLAP), National Association of Occupational Medicine in Health (ANMTAS), Spanish Society of Paediatric Infectology (SEIP), Spanish Society for Emergency Medicine (SEMES) , Study Group for Viral Hepatitis-SEIMC (GEHEP), Spanish Federation of Occupational Health Nursing (FEDEET). Executive summary of the consensus document on post-exposure prophylaxis against HIV, HBV and HCV in adults and children. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34:122–31.

2. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
3. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of postexposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. Arch Intern Med. 2004; 164:46-54.
4. GeSIDA. Documento Consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. 2013.
5. García de Codes Ilario A, de Juanes Pardo JR, Arrazola Martínez Mdel P, Jaén Herreros F, Sanz Gallardo MI, Lago López E. Accidentes con exposición a material biológico contaminado por VIH en trabajadores de un hospital de tercer nivel de Madrid (1986-2001). Rev Esp Salud Pública 2004; 78: 41-51.
6. Okulicz JF, Murray CK. Evaluation of HIV postexposure prophylaxis for occupational and nonoccupational exposures at a deployed US military trauma hospital. Mil MED. 2012; 177: 1524-32.
7. McCarty EJ, Quah S, Maw R, et al. Post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV: a seven-year retrospective analysis in a reginal center. Int J STD AIDS. 2011; 22:407-8.
8. Lunding S, et al. The Danish PEP registry: experience with the use of post-exposure prophylaxis following blood exposure to HIV from 1999-2012. Infect Dis (Lond). 2016;48:195-200.
9. Wilkin T. Primary care for men who have sex with men. N Engl J Med. 2015; 373:854-62.
10. Thomas R, Galanakis C, Vézina S, Longpré D, Boissonnault M, Huchet E, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. PLoS One. 2015; 10(11).
11. ANSR IPERGAY Study group. On-Demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. N Engl J Med. 2015; 373:2237-46.
12. Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. Grupo GESIDA. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&tmn_MS=410
13. O´Donnel S, Bhate TD, Grafstein E, Lau W, Stenstrom R, Scheuermeyer FX. Missed opportunities for HIV prophylaxis among emergency department patients with occupational and nonoccupational body fluid exposures. Ann Emerg Med. 2016; 68:315-23.

Laura Sante[1]
Beatriz Castro[1]
Ana de Lucio[2]
María Lecuona[1]

Herpes zóster en zona perianal y perineal en paciente pediátrico inmunodeprimido

[1]Servicio de Microbiología y Control de la Infección del Hospital Universitario de Canarias.
[2]Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias

Sr. Editor: Presentamos un caso de un paciente varón de 6 años de edad en seguimiento por leucemia linfoblástica aguda (LLA) de estirpe T cortical y clasificado como SCN-3 por parálisis facial. En tratamiento quimioterápico según protocolo PETHEMA 2013; acude al hospital de día para una transfusión de plaquetas, donde, se objetiva eritema en la zona perineal y perianal (figura 1) de 48 horas de evolución, con pequeña placa en bolsa escrotal izquierda, sin exudados. Así mismo, presenta lesiones satélite dispersas compatibles con infección por *Candida* spp. Ante la sospecha de candidiasis cutánea en paciente neutropénico (neutrófilos absolutos<500) con febrícula de 37,7ºC se decide ingreso hospitalario para control estrecho e inicio de antibioterapia endovenosa con cefepima 150 mg/kg/día y antifúngico local (miconazol 4 veces/día). El paciente había presentado varicela a los dos años de edad.

Durante su ingreso se objetiva empeoramiento progresivo de las lesiones con extensión de las mismas. Asociando inflamación a nivel testicular e inguinal izquierda así como picos febriles mantenidos de hasta 39ºC (axilar) y dolor punzante. Las lesiones se observan vesiculosas y pruriginosas (figura 2), por lo que se solicita PCR en tiempo real (RT-PCR) (Argene, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) para la familia Herpesviridae; obteniéndose resultado positivo para virus varicela zoster (VVZ).

Se suspende tratamiento tópico anterior, iniciándose aciclovir iv 500 mg/m^2/8 horas. El paciente queda afebril a las 48 horas de iniciado el tratamiento y recibe el alta seis días después con el tratamiento antiviral oral hasta completar ciclo de 14 días. Se pauta dosis profiláctica mientras continúa con el tratamiento inmunosupresor.

El herpes zóster (HZ) se produce por la reactivación del VVZ que queda latente en los ganglios de las raíces dorsales durante la infección primaria en forma clínica de varicela. Puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque se considera

Correspondencia:
Laura Sante
Servicio de Microbiología y Control de la Infección del Hospital Universitario de Canarias.
E-mail: laurasante@icloud.com

Figura 1 Eritema en la zona perineal y perianal.

Figura 2 Las lesiones se observan vesiculosas y pruriginosas asociando inflamación a nivel testícular e inguinal izquierda.

poco frecuente en la infancia, aumentando su frecuencia con la edad, de forma que la incidencia se estima de 1 caso/1000 niños menores de 10 años, incrementándose a 7-8 casos/ 1000 adultos por encima de 50 años[1].

Se ha descrito que el desarrollo de varicela durante el primer año de vida aumenta el riesgo de desarrollar recidiva por HZ en un periodo de latencia menor[2]. Por otro lado, la inmunosupresión, el tratamiento con corticoides y la neoplasia favorecen la aparición del HZ, su severidad y diseminación. Se ha documentado que el riesgo de recurrencia en pacientes con LLA es del 5%[3].

El HZ en niños se presenta clínicamente como un exantema eritematoso, maculopapular y posteriormente vesicular. Aunque es menos frecuente en el paciente pediátrico, el HZ puede ser doloroso y/o pruriginoso y de distribución metamérica[4]. En el caso presentado, las vesículas aparecieron 4-5 días después del exantema asociado a dolor intenso. Al cabo de unos 10 días, las vesículas evolucionan a pústulas que se ulceran, formándose costras, pudiendo quedar cicatriz en forma de máculas hipopigmentadas. No suele asociarse fiebre en el HZ infantil[2].

Las localizaciones de las recidivas por VVZ son similares en adultos y niños. Los dermatomas suelen localizarse en las zonas torácicas, lumbo-sacra, oftálmica y ótica, si bien la incidencia de cada una de ellas difiere entre pacientes inmunodeprimidos e inmunocompententes así como de unos estudios a otros[5,6]. Se han descrito otras localizaciones menos frecuentes, como en las extremidades inferiores[4]. El HZ perianal y/o perineal no ha sido descrito.

Las complicaciones más comunes del HZ son infecciones bacterianas secundarias (generalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* α-hemolíticos), secuelas oculares, meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis, necrosis retiniana, diseminación visceral y cicatrices de las lesiones hipopigmentadas. La neuralgia postherpética, descrita en adultos, es poco frecuente en niños[2,6].

El objetivo del tratamiento es minimizar el dolor, acortar la duración de los síntomas y reducir el riesgo de neuralgia posherpética. El tratamiento de elección es aciclovir[7]; aunque no existe un consenso claro en cuanto a su uso[4], se recomienda que en niños inmunodeprimidos se paute para evitar complicaciones de la lesión herpética[8,9]. Por supuesto, la prevención del VVZ es la mejor opción. Aunque se ha debatido mucho si la vacunación podía aumentar la incidencia del HZ en la edad pediátrica, no hay estudios concluyentes que lo demuestren[10], por el contrario, las ventajas epidemiológicas que supone la vacuna justifican su uso[9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis. 2013; 13:170.
2. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. Pediatrics. 1985; 76:512-7.
3. Sørensen GV, Rosthøj S, Würtz M, Danielsen TK, Schrøder H. The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011;57:993-7.
4. G. Iglesias Escalera, M.A. Rodríguez Blancoa, G. Suárez Oteroa, M. Martín Moralesa, U. Periscalb y J. Naveirob. Cojera como presentación clínica de herpes zóster. An Pediatr 2003; 58: 395-403.
5. Takayama N, Yamada H, Kaku H, Minamitani M. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. Pediatr Int. 2000; 42:275-9.
6. Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, Belohradsky BH, Liese J. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. J Infect Dis. 2007; 196:1455-8.
7. Dekker CL, Prober CG. Pediatric uses of valacyclovir, penciclovir and famciclovir. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:1079-81.
8. Wiegering V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlöhner S, Girschick HJ et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. BMC Pediatr. 2011;11:31.
9. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. J Infect Chemother. 2016; 22:65-71.
10. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. J Infect Dis. 2013; 208:1859-68.

Carta al Director

Martín Grados[1]
Susana Fernández[1]
Noelia Lara[2]
Juan-Ignacio Alós[1]

Utilidad de la resistencia a piperacilina/tazobactam como factor predictor de carbapenemasa OXA-48 en enterobacterias

[1]Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España.
[2]Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España.

Sr. Editor: Las enterobacterias productoras de carbapenemasas están expandiéndose en diversas partes del mundo, y esto constituye una seria amenaza para la salud pública[1]. OXA-48 se describió por primera vez en España en el año 2009 y ha experimentado desde entonces una diseminación explosiva[2] hasta constituirse en la carbapenemasa de mayor prevalencia en España tal como lo demuestran distintos trabajos publicados[2-4]. La rápida detección de esta enzima es esencial para el control de su diseminación. Ésta se caracteriza porque hidroliza débilmente imipenem y meropenem, y por lo tanto puede pasar desapercibida en el antibiograma[5]. Los métodos fenotípicos basados en el uso de discos con antibióticos suplementados con inhibidores son muy útiles para diferenciar entre productores de carbapenemasa de clases A y B, pero fallan para identificar enterobacterias productoras de OXA-48 (carbapenemasa de clase D)[6]. La resistencia a piperacilina/tazobactam es poco frecuente en enterobacterias. Según un estudio reciente, la sensibilidad por difusión con discos en agar a piperacilina/tazobactam y a temocilina eran marcadores que excluían la presencia de OXA-48 en áreas con alta prevalencia de cepas productoras de esta enzima[6], especialmente cuando se adopta un halo de inhibición restrictivo para piperacilina/tazobactam.

Nos propusimos valorar en nuestro medio, con baja prevalencia de OXA-48, la utilidad de la resistencia a piperacilina/tazobactam según los puntos de corte de EUCAST para ser utilizada como factor predictor de la presencia de OXA-48 en enterobacterias que de manera natural no expresan AmpC. Para ello se recolectaron consecutivamente un total de 45 cepas en el periodo comprendido entre noviembre 2014 – noviembre 2015: *Escherichia coli*: 26, *Klebsiella pneumoniae*: 16, *Klebsiella oxytoca*: 1, *Pantoea agglomerans*: 1 y *Proteus mirabilis*: 1. De acuerdo a los criterios EUCAST, todas tenían resistencia (CMI >16/4 mg/L) (n = 41) o sensibilidad intermedia (CMI > 8/4 mg/L) (n = 4) a piperacilina/tazobactam, determinadas por microdilución utilizando el sistema WIDER. Las cepas procedieron de muestras clínicas diversas, tanto de pacientes ingresados como ambulatorios. A dichas cepas se les realizó un nuevo antibiograma (por difusión con discos en agar) con ertapenem, meropenem, imipenem. Además se utilizó la resistencia a temocilina como marcador adicional de la presencia de OXA-48. Se seleccionaron los aislados con sospecha, según EUCAST, de tener carbapenemasas (halos de ertapenem < 25 mm y/o meropenem < 22 mm y/o imipenem < 22 mm)[7]. Se consideró para cribado un halo de temocilina ≤ 11 mm[7]. Las cepas que cumplieron algún requisito de los señalados se enviaron al Centro Nacional de Microbiología para la confirmación o descarte de la presencia de OXA-48.

De las 45 cepas seleccionadas para el estudio, 7 (15,6%) presentaron algún resultado sospechoso de carbapenemasa (6 de *K. pneumoniae* con halos de ertapenem < 25 mm, una de ellas además con halo de imipenem < 22 mm; 1 de *E. coli* con halo de imipenem < 22 mm). Dos cepas de *K. pneumoniae* de las anteriores presentaron, también, halos de temocilina ≤ 11 mm. Analizadas por PCR las 7 cepas en el Centro Nacional de Microbiología, se descartó la presencia de OXA-48.

Concluimos que en nuestro medio, con baja prevalencia de enterobacterias productoras de OXA-48, y en las condiciones en que se realizó el trabajo (número limitado de cepas), la sensibilidad intermedia o la resistencia a piperacilina/tazobactam según los criterios de EUCAST no pueden ser utilizadas como factores predictores de la presencia de esta enzima. Es posible que el uso de otros criterios ayude a una mejor discriminación de la presencia de OXA-48.

Correspondencia:
Juan-Ignacio Alós
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo Km. 12500, 28905 Getafe, Madrid, España
E-mail: nachoalos@telefonica.net

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. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32:666-70.
2. Ortega A, Sáez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Lara N, Aracil B, et al. Carbapenemase-producing *Escherichia coli* is becoming more prevalent in Spain mainly because of the polyclonal dissemination of OXA-48. J Antimicrob Chemother. 2016; 71:2131-8.
3. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández – Romero S, Hernández – Molina J, Pérez – Vásquez M; et al. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. Antimcrob Agents Chemother. 2013; 57:6344-7.
4. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández – Martínez M; et al. Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* from 83 Hospitals in Spain Reveals High *in vitro* Susceptibility to Colistin and Meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:3406-12.
5. Poirel L, Héritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase – Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:15-22
6. Huang T, Poirel L, Bogaerts P, Berhin C, Nordmann P, Glupczynski Y. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical áreas with a high prevalence of OXA-48 producers. J Antimicrob Chemother. 2014; 69:445-50.
7. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. (Consultado 20 junio 2016). Disponible en:

   http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf

Carta al Director

Inés Alía-Moreno
Verónica Opio-Maestro
Pierina Monasterios-Maestra
Elena San-Miguel-Amelivia
Guillermo Castillo-López
Beatriz de-Cuenca-Morón

Neumonía por *Burkholderia cepacia*, ¿supone la cirrosis hepática un factor predisponente?

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Sr. Editor: *Burkholderia cepacia* es conocida por colonizar el pulmón de pacientes con fibrosis quística (FQ), pero también se relaciona con la ventilación mecánica y la contaminación de catéteres venosos, siendo la inmunosupresión del huésped un claro factor predisponente.

Se presentan los casos de dos pacientes sin FQ que padecieron una infección respiratoria por esta bacteria. Como factores predisponentes, ambos precisaron estancia en UCI y ventilación mecánica. Planteamos la posibilidad de que el etilismo crónico, la realización de terapéutica endoscópica y la presencia de hepatopatía crónica avanzada actuaran como factores coadyuvantes en el desarrollo de esta infección.

El primer paciente, varón de 51 años con diagnóstico de cirrosis hepática etílica, ingresó por una hemorragia digestiva alta varicosa, que precisó terapéutica endoscópica urgente en tres ocasiones, por sangrado recurrente. En este contexto, tras el cese del consumo de alcohol, desarrolló un síndrome de abstinencia.

A su llegada, bajo sospecha de neumonía broncoaspirativa, al objetivar febrícula y elevación de reactantes de fase aguda en el contexto de vómitos con bajo nivel de conciencia, se inició antibiótico empírico con amoxicilina/ácido clavulánico. Desarrolló insuficiencia respiratoria por lo que fue trasladado a UCI para soporte ventilatorio, con buena evolución.

Una vez en planta de hospitalización, coincidiendo con el aislamiento de *B. cepacia* en exudado faríngeo y esputo, presentó nuevo pico febril, incremento de reactantes de fase aguda y empeoramiento radiológico. Se pautó ceftazidima, con escasa mejoría clínica, por lo que se sustituyó por trimetroprim/sulfametoxazol, ajustado por mejor sensibilidad. El paciente evolucionó favorablemente, pudiendo recibir el alta hospitalaria.

Correspondencia:
Inés Alía Moreno.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Getafe.
Autovía Madrid-Toledo, Km 12.5, CP 28905. Getafe, Madrid.
Tfno.: 916834501
E-mail: ines.aliamoreno@gmail.com

El segundo caso clínico es el de un varón de 72 años, con diagnóstico de cirrosis hepática etílica, abstinente, grado funcional B8 de Child-Pugh. Ingresó por deterioro de la función renal y hepática, sin claro desencadenante. De manera intercurrente, sufrió una hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera gástrica que precisó terapéutica endoscópica en dos ocasiones e ingreso en UCI. Durante su estancia en UCI, presentó coma hepático y parada cardiorrespiratoria, recuperada tras reanimación cardiopulmonar. Posteriormente, desarrolló clínica compatible con infección pulmonar no consolidante, aislando en exudado faríngeo y aspirado traqueal *B. cepacia*, por lo que se pautó meropenem.

A pesar de que la evolución respiratoria, neurológica y hepática fue favorable, desarrolló fracaso renal, que condicionó su fallecimiento.

El complejo *B. cepacia* es un grupo de 18 especies de bacterias gramnegativas estrechamente relacionadas entre sí[1], que juegan un papel importante en el manejo de los pacientes con FQ. Las infecciones en los pacientes sin FQ suelen ser nosocomiales, relacionadas con la inoculación directa por contaminación de catéteres venosos, en el caso de la bacteriemia, y con la ventilación mecánica, en el caso de la infección pulmonar. Además, se ha descrito asociación con el tratamiento con nebulizadores y los antisépticos tópicos. Se suele lograr la resolución de la infección tras la retirada de la exposición de riesgo[2]. Sin embargo, también se han descrito casos de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes sin FQ[3]. Una forma excepcional de presentación son los abscesos hepáticos y la peritonitis bacteriana[4].

Ninguno de los pacientes comentados padecía FQ. Sin embargo, sí presentaban otros factores de riesgo, como ingreso en UCI e intubación orotraqueal. Por otro lado, se relaciona este microorganismo con la inmunosupresión del huésped. Sin embargo, no se ha descrito relación específica con la presencia de patología hepática. Los casos expuestos se desarrollaron en dos pacientes cirróticos, por ello, planteamos la posibilidad de que

la hepatopatía y la inmunosupresión que subyace a la misma puedan actuar como un factor adyuvante en el desarrollo de esta infección respiratoria. Además, ambos tenían antecedente de etilismo crónico y precisaron terapéutica endoscópica, factores no relacionados hasta el momento con la infección por esta bacteria.

En cuanto al tratamiento, no está claramente definida la pauta antibiótica óptima, siendo necesarios más estudios[1]. La antibioterapia propuesta es ceftazidima, meropenem, piperacilina o trimetroprim/sulfametoxazol, siempre ajustada según los resultados del antibiograma[5]. Nuestro primer paciente, a pesar de tratamiento dirigido, presentó una evolución tórpida, con clara mejoría tras el cambio a trimetoprim/sulfametoxazol, lo que puede estar en relación con la mejor sensibilidad a este antibiótico descrita en otras series de casos[6,7].

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. HorsleyA, Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 1. Art. No.: CD009529.
2. Hauser N, Orsini J. Cepacia Syndrome in a Non-Cystic Fibrosis Patient. Case Rep Infect Dis 2015, 537627.
3. Bayram M, Babalik M, Bakan ND, Döngel I. Community-acquired *Burkholderia cepacia* pneumonia: a report of two immunocompetent patients. Tüberk Toraks 2011;59: 380-83.
4. Mukhopadhyay C, Bhargava A, Ayyagari A. Two novel clinical presentations of *Burkholderia cepacia* infection. J Clin Microbiol. 2004; 42:3904-5.
5. Avgeri SG, Matthaaiou DK, Dimopoulos G, Grammatikos AP, Falagas ME. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents 2009;33:394-404.
6. Pinilla MI, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Martínez JA, Zboromyrska Y, Almela M et al. *Burkholderia cepacia* bacteremia: a prospectiveanalysis of 33 episodes. Rev Esp Quimioter 2011;24:209-12.
7. Srinivasan S, Arora NC, Sahai K. Report on the newly emerging nosocomial Burkholderia cepacia in a tertiary hospital. Med J Armed Forces India 2016;72(Suppl1):S50-S53.

Carta al Director

Maria Gil-Fortuño
Maria Dolores Tirado-Balaguer
Susana Sabater-Vidal
Bárbara Gomila-Sard
Rosario Moreno-Muñoz

Influencia de la fase preanalítica en la cuantificación de la carga viral: aprendiendo de la experiencia

Servicio de Microbiología, Hospital General Universitari de Castelló. Castelló de La Plana.

Sr. Editor: La cuantificación del virus de la hepatitis C (VHC), de la hepatitis B (VHB) y del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) supone un elevado volumen de trabajo para los laboratorios de Microbiología, ya que los protocolos científicos exigen un seguimiento cada vez más estrecho de los pacientes para valorar la eficacia y duración de los nuevos tratamientos. El manejo adecuado de las muestras antes del procesamiento es fundamental para la precisión de los resultados. Aunque el procedimiento de referencia sería congelar el plasma a -70ºC en alícuotas inmediatamente después de centrifugar los tubos, la rutina diaria no siempre lo permite. El tubo BD Vacutainer Plasma Preparation Tube-PPT™ (con K2 EDTA vaporizado y un gel que separa las fracciones celular y plasmática), prácticamente ha reemplazado al EDTA convencional, que precisa de una separación del plasma en las 6h posteriores a la extracción para evitar la degradación del ARN. Según el fabricante, el PPT™ permite conservar la muestra sin centrifugar un máximo de 6h a temperatura ambiente (TA) y, una vez centrifugada, 24h a TA, 5 días a 4ºC o más días de -20 a -70ºC[1].

A nuestro servicio llegan muestras de consultas externas del hospital, o del resto de hospitales de la provincia y del Centro Penitenciario, que recibimos ya centrifugadas. Hasta octubre de 2016 separábamos alícuotas que se rotulaban a mano y se congelaban a -20ºC. A partir de entonces comenzamos emplear el sistema semi-automatizado de gestión de muestras Indexor™ (iSens-Electrónica Lda, Porto, Portugal), que habíamos implantado unos meses antes en la sección de Serología con muy buen resultado. Indexor™ permite localizar las muestras por listas de trabajo o número, y almacenarlas a largo plazo. El tiempo que ahorra al personal técnico ha sido analizado recientemente[2]. Además de agilizar el flujo de trabajo supone una mejora en la calidad y seguridad del paciente. Decidimos introducirlo en la sección de Molecular para evitar tanto errores en la identificación como riesgos para el personal técnico derivados de la manipulación de los tubos. Tras modificar nuestra rutina comprobamos que los valores no discreparan respecto a los esperados. Esto fue así para el VHC y el VHB, pero no para el VIH-1 que analizamos por Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan (Roche©). En un mismo ensayo, en varios pacientes con antecedentes de carga viral (CV) indetectable o menor de 20 Copias/mL obteníamos valores de hasta 3 log10, demasiado elevados para considerarse *blips* y que podrían tener implicaciones clínicas, induciendo incluso a pensar en un fracaso terapéutico. Descartada una contaminación del AmpliPrep, un problema del lote de reactivo o un error en algún algoritmo de cálculo de la técnica, el único cambio en nuestra rutina había sido mantener los tubos PPT™ refrigerados en gradillas Indexor™ hasta su procesamiento.

Tras revisar la literatura, varios estudios[3-5] no encontraron diferencias significativas en la cuantificación del VIH-1 y VHC al comparar el procesamiento en distintas condiciones. Pero algunos autores[6] referían cargas mayores con plasma congelado *in situ* en tubos PPT™, atribuyéndolo a que tras la congelación se podría liberar material genético no particulado de células incluidas en el gel o debajo de él. Roche© emplea tecnología basada en la transcriptasa inversa, que extrae y amplifica tanto ADN como ARN, y parece que una sola partícula de ADN proviral de VIH-1 podría elevar la carga viral hasta en 200 copias[7]. Esto no ocurre con el ensayo Abbott RealTime HIV-1© presumiblemente porque se extrae únicamente ARN. De hecho, en estudios comparativos de ambas técnicas, las cargas obtenidas con Abbott© son menores[8,9]. Cloherty et al[8] reflejan hasta un 74% de muestras con diferencias >0,5 log10 copias/mL, más de la mitad de las cuales eran detectables por Roche© e indetectables por Abbott© y en las que utilizando dos nested RT-PCR no se detectó ARN. Así pues se desaconseja la congelación in situ por este motivo si las cargas se procesan con Roche©. En el caso de PPT™ refrigerado (como en nuestro caso), no hemos encontrado una explicación en la literatura.

Correspondencia:
Maria Gil-Fortuño
Servicio de Microbiología
Hospital General Universitari de Castelló. Avenida Benicàssim sn, 12004. Castelló de La Plana
Tfno.: 964 725102
E-mail: gil_marfor@gva.es

Además de la temperatura existe otro condicionante: se han notificado elevaciones de la carga de VIH-1 (de pacientes bajo terapia antirretroviral efectiva) en plasma tomado en tubo PPT™ respecto al tubo EDTA convencional, presumiblemente debidas a que, tras el transporte de los tubos, se liberan partículas de VIH-1 asociadas a células. Esto puede resolverse con una centrifugación adicional pre-ensayo[10,11]. Adoptando esta medida nosotros hemos obtenido resultados concordantes con los antecedentes, por lo que parece que no sería indispensable la congelación inmediata del plasma. En la actualización de la ficha técnica del tubo PPT™[1] ya se incluye esta recomendación, junto con otras para que los valores de la CV de VIH-1 analizada por Roche© sean comparables a los obtenidos con el tubo EDTA: *mantener la muestra sin centrifugar en PPT un máximo de 6h a TA; mantener el plasma en el tubo PTT <24h a TA o 5 días a 4ºC; y volver a centrifugar 5 minutos a 600g antes del análisis.*

En el insert de Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test© (revisión de 2015)[12] aparece que *la técnica se ha validado para su uso con plasma humano recogido en anticoagulante EDTA únicamente,* y que *la realización de la prueba en otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos.* Dado que la mayoría de laboratorios trabaja con tubos PPT™ sería interesante que en la ficha técnica de constaran las especificaciones particulares para ellos. Además, como sugieren Bonner et al[13] en países con menos recursos donde, por problemas de logística, en ocasiones no pueden ni siquiera refrigerarse las muestras serían necesarios más estudios comparativos a condiciones límite para facilitar a las poblaciones desfavorecidas el control de la viremia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Roque J. Esteban, de Roche, y a José Miguel Molina y Mª Dolores Gómez, del Hospital La Fe, su apoyo mientras solucionamos el problema.

FINANCIACIÓN

Las autoras declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tube For the Preparation of Undiluted Plasma for use with Molecular Diagnostic Test Methods. VDP40162-WEB-03. March 2016.
2. Coskun A, Serteser M, Altinayak R, Unsal I. Evaluation of the performance of INDEXOR® in the archive unit of a clinical laboratory: a step to Lean Laboratory. Clin Chem Lab Med 2016, 0427.
3. Bernal-Soriano MC, Gimeno A, Sánchez-Paya, J, Portilla J. Influencia de la conservación de la muestra en la cuantificación del ARN viral de la hepatitis C. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34:685–90.
4. Holodniy M, Rainen L, Herman S, Yen-Lierberman B. Stability of Plasma Human Immunodeficiency Virus Load in Vacutainer PPT Plasma Preparation Tubes during Overnight Shipment. J Clin Microbiol 2000; 38:323-6.
5. Fernandes H, Morosyuk S, Abravaya K, Rmanathan M, Rainen L. Evaluation of effect of Specimenhandling parameters for plasma preparation tubes on viral load measurements obtained by using the Abbott RealTime HIV-1 load assay. J Clin Microbiol 2010; 48:2464-8.
6. García-Bujalace S et al. Elevation of viral load by PCR and use of plasma preparation tubes for quantification of human immunodeficiency virus type 1. J Mi Met 2007; 69:384-6.
7. Salimnia H, Moore EC, Crane LR, MacArthur RD, Fairfax MR. Discordance between Viral Loads Determined by Roche COBAS AMPLICOR Human Immunodeficiency Virus Type 1 Monitor (Version 1.5) Standard and Ultrasensitive Assays Caused by Freezing Patient Plasma in Centrifuged Becton-Dickinson Vacutainer Brand Plasma Preparation Tubes. J Clin Microbiol 2005; 43:4635–9.
8. Cloherty G et al. Clinical implications of elevated HIV-1 viral load results obtained from samples stored frozen in vacutainer plasma preparation tubes.J Viro Met 2014; 204:91-2.
9. Van Rensburg EJ, Tait K, Watt A, Schall R. Comparative evaluation of the Roche Cobas AmpliPrep/CObas TaqMan HIV-1 Version 2 test using the TaqMan 48 Analyzer and the Abbott RealTime HIV-1 assay. J Clin Microbiol 2011; 49:377-9.
10. Wan H, Seth A, Rainen L, Fernandes H. Coamplification of HIV-1 Proviral DNA and Viral RNA in Assays Used for Quantification of HIV-1 RNA. J Clin Microbiol 2010; 48: 2186–90.
11. Kran A-MB, Jonassen TØ, Sannes M, Jakobsen K, Lind A, Mæland A, Holberg-Petersen M Overestimation of HIV-1 viral load caused by cells in plasma for plasma preparation tubes. J Clin Micro 2009, 47: 2170-4.
12. Roche Molecular Systems. Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test, version 2.0. package insert 12/2015. Doc Rev 14.0.
13. Bonner K et al. Expanding Access to HIV Viral Load Testing: A Systematic Review of RNA Stability in EDTA Tubes and PPT beyond Current Time and Temperature Thresholds. PloS One 2014, 9 (12).