

***Helicobacter pylori*, evolución de la resistencia a antimicrobianos 2012-2020 en el área sanitaria de Vigo, Pontevedra, España**



***Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance evolution 2012-2020 in Vigo sanitary area, Pontevedra, Spain**

La resistencia a antimicrobianos de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) compromete seriamente las opciones terapéuticas¹. La resistencia en España a uno o más antimicrobianos activos frente *H. pylori* oscila entre 17,9-51,2% a claritomicina (CLH), 32-33,3% a rifampicina (RD), 17,8-38,7% a levofloxacina (LE), 27-39,2% a metronidazol (MZ), siendo resistentes a uno, dos, tres y cuatro antibióticos el 27,2-66,6%; 12,4-20%; 2,4-12,8% y 1,4%, respectivamente²⁻⁵. En el presente trabajo se analizan las resistencias a antimicrobianos en el periodo del 2012 a junio del 2020. Las biopsias gástricas se cultivaron en agar Columbia, Chocolate y Thayer-Martin (bioMérieux y BBL) en microaerofilia durante 10 días. El estudio de sensibilidad se realizó en Mueller-Hinton Fastidiosos (bioMérieux) empleando E-test (bioMérieux), los antimicrobianos estudiados y los puntos de corte empleados fueron los incluidos en las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)⁶. En total se estudiaron 49 aislamientos de *H. pylori*, de los cuales 40 (81,6%) fueron resistentes a uno o más antimicrobianos. El 35% de los aislamientos (14/40) fueron resistentes a un antimicrobiano, no identificándose otras monorresistencias distintas de las aquí expuestas, siendo el 50% (7/14) resistentes a CLH, el 35,7% (5/14) resistentes a MZ y el 14,3% (2/14) resistentes a amoxicilina (AMX). Fueron resistentes a más de un antimicrobiano el 65% (26/40). El 69,2% (18/26) fueron resistentes a dos antimicrobianos, siendo la combinación CLH-MZ la más frecuente 72,2% (13/18), CLH-RD 11,1% (2/18), CLH-LE 11,1% (2/18) y LE-MZ 5,5% (1/18). Fueron resistentes a tres antimicrobianos el 23% (6/26), siendo la única combinación identificada CLH-MZ-LE. Dos aislamientos fueron resistentes a cuatro antimicrobianos 7,6% (2/26), siendo la única combinación identificada CLH-MZ-LE-RD. La evolución temporal

de la resistencia muestra un incremento en el último trienio. Así, en el periodo 2012-2017, de un total de 18 aislamientos, el 55,5% (10/18) fueron resistentes a algún antimicrobiano. En el periodo 2018-2020, de un total de 31 aislamientos, el 96,7% (30/31) fueron resistentes a algún antimicrobiano. Esto supone un incremento del 41,2% ($p = 0,0003$; χ^2). En la [tabla 1](#) se muestra la evolución de la resistencia. En cuanto a las combinaciones de resistencia a antimicrobianos en el periodo 2012-2017, CLH-MZ representó el 20% (2/10) y CLH-MZ-LE el 10% (1/10). En el periodo 2018-2020, la combinación CLH-MZ representó el 36,6% (11/30), CLH-MZ-LE 16,6% (5/30), detectándose por primera vez en el año 2020 la resistencia CLH-MZ-LE-RD 6,6% (2/30). En definitiva, las alternativas terapéuticas cuyos datos de sensibilidad las convierten en las más activas frente *H. pylori* en esta área, son tetraciclina 100%, AMX 95,9% y RD 91,8%. En este trabajo no fue posible determinar si los pacientes en los que se aisló *H. pylori* habían sido tratados previamente, lo cual es una limitación del estudio. No obstante, dadas las altas tasas de resistencia a antimicrobianos en *H. pylori*, consideramos que la biopsia gástrica y el cultivo de *H. pylori* para determinar la sensibilidad a antimicrobianos son imprescindibles antes de iniciar el tratamiento⁷.

El aumento de la resistencia a antimicrobianos en *H. pylori* podría relacionarse con el empleo de métodos diagnósticos no invasivos, como el test del aliento y los test antigénicos a partir de heces. En ambos casos, no se aísla el microorganismo y, por lo tanto, la realización del antibiograma es imposible. De tal modo que el empleo de tratamientos antimicrobianos no dirigidos por el antibiograma podría seleccionar cepas resistentes. En este sentido, se ha observado la variabilidad de la resistencia a antimicrobianos en una misma cepa de *H. pylori*, obtenida tras el cultivo de biopsias gástricas procedentes de antro y cuerpo gástrico, realizadas en un único acto y procedentes de un mismo paciente. Esta variabilidad en la resistencia ha sido identificada en el 15,2% de los pacientes, según Selgrad et al⁸. Todos estos factores podrían contribuir al incremento de la resistencia a antimicrobianos en *H. pylori*.

Tabla 1
Evolución de la resistencia a antimicrobianos

	R1**	R2**	R3**	R4**	Aislamientos resistentes/total estudiados
2012-2017 (n* = 10)	6/10 (60%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)		10/18 (55,5%)
2018-2020 (n* = 30)	8/30 (26,6%)	15/30 (50%)	5/30 (16,6%)	2/30 (6,6%)	30/31 (96,7%)

* n: número de aislamientos resistentes a antimicrobianos.

** R1: resistencia a un antimicrobiano; R2: resistencia a dos antimicrobianos; R3: resistencia a tres antimicrobianos; R4: resistencia a cuatro antimicrobianos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alba C, Blanco A, Alarcón T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:489–97.
- Alarcón T, Urruzuno P, Martínez MJ, Domingo D, Llorca L, Correa A, et al. Antimicrobial susceptibility of 6 antimicrobial agents in *Helicobacter pylori* clinical isolates by using EUCAST breakpoints compared with previously used breakpoints. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:278–82.
- Cosme A, Torrente Iranzo S, Montes Ros M, Fernández-Reyes Silvestre M, Alonso Galán H, Lizasoain J, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance during a 5-year period (2013–2017) in northern Spain and its relationship with the eradication therapies. *Helicobacter*. 2019;24:e12557, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12557>.
- Cosme A, Montes M, Ibarra B, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, et al. Antimicrobial susceptibility testing before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in patients with dual or triple antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2017;14:3367–73, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i18.3367>.
- Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. High primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. *Helicobacter*. 2017;22:e12440, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12440>.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 2.0, 3.1, 4.0, 5.0, 6.0, 7.1, 8.0–8.1, 9.0, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020.
- Montes M, Pérez-Trallero E. How long until routine *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing? *The Lancet Infect Dis*. 2017;17:130–1.
- Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16245–51, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16245>.

Antonio Moreno-Flores, Carmen Potel-Alvarellos
y Maximiliano Álvarez-Fernández*

Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Hospitales Álvaro Cunqueiro y Meixoeiro). Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo, Pontevedra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mxxalvfer@gmail.com
(M. Álvarez-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.10.021>
0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pleural effusion as a manifestation of a Cryptococcal infection in an HIV patient



Derrame pleural como manifestación de una infección criptocócica en un paciente con VIH

A 37-year-old male HIV+ individual (CD4 cell nadir of 153 cells/mm³ and HIV-1 RNA viral load zenit of 9832 copies/mL), treated with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/efavirenz with poor therapeutic adherence and without medical follow up for the last 4 years was admitted to the emergency department with history of 3 days of left sided pleuritic chest pain, mild dyspnea and a temperature of 37.5 °C. He was a daily consumer of amphetamines for 5 years and previously had received treatment for intestinal giardiasis and syphilis. Vital signs at arrival showed BP 110/70 mmHg, temperature 37.5 °C, heart rate 85 bpm, respiratory rate 22, SpO₂ 96%. Physical examination revealed decreased breathing sounds over the left lung base. Rest was unremarkable.

The laboratory findings showed a normocytic, normochromic anemia (Hemoglobin 11.7 g/dl) with normal white blood count (WBC) and platelets, a normal renal and liver function and mild increase of C-reactive protein to 1.7 mg/dl. HIV-1 RNA viral load was 122,000 copies/mL and CD4+ T cell count 13 cells/mm³. Chest X-ray showed a left costophrenic recess blunting and a left perihilar cavitory nodule. A computed tomography (CT) scan was performed revealing moderate left pleural effusion with atelectasis, a thick-walled cavitory nodule in the left superior lobule, and left hilar calcified lymph nodes (Fig. 1A and B).

A thoracentesis was made, with positive lights criteria suggesting exudative effusion [proteins 52 g/L, LDH 173 U/L; serum values: proteins: 63 g/L, LDH 166 U/L, WBC: 3710 cells/mm³ (49% neutrophils, 37% lymphocytes and 12% mesothelial cells) and adenosine deaminase (ADA) 51 UI/L]. Pleural effusion culture was negative for bacteria. PCR detection for *Mycobacterium tuberculosis* in pleural effusion was negative.

Serum *Cryptococcus neoformans* antigen (CrAg) was tested, detecting titers of 1/64. Treatment with amphotericin B and flucytosine was initiated. A lumbar puncture was practiced ruling out central nervous system infection, allowing treatment simplification to fluconazole in monotherapy. We initiated antiretroviral therapy with bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide, and pneumocystis prophylaxis with trimethoprim – sulfamethoxazole.

Finally, *C. neoformans* isolation in pleural effusion culture provided the definitive diagnosis, exhibiting a strain with minimum inhibitory concentration (MIC) 8 µg/ml for fluconazole and 0.06 µg/ml for voriconazole. Based on these results, we switched treatment to voriconazole. The organism was detectable after 82 h of incubation. Subsequently bronchoalveolar lavage was also positive for *C. neoformans* (Fig. 1C).

The patient showed clinical and laboratory improvement, being discharged to complete outpatient treatment with voriconazole and follow-up by the infectious disease department. Eight months after the diagnosis a thoracic CT scan was made, showing mainly a thin-walled cavitated lesion in the apical posterior segment with bronchial communication and resolution of the pleural effusion (Fig. 1D).

Discussion

Cryptococcosis infection is caused mainly by *C. neoformans*, an opportunistic fungal infection that became worldwide relevant when the HIV era started.^{1,2} The most common clinical presentations include neurological and pulmonary involvement.³ Nevertheless, the cryptococcal pleural infection remains rare, with about 50 cases reported in the literature.⁴

In our patient, differential diagnosis based on cavitory pulmonary lesions and lymphocytic pleural effusion was made. Because cryptococcosis may also present an elevated ADA in pleural effu-