

We present the first case of chronic prostatitis due to ESBL-*K. pneumoniae* treated with once-daily tigecycline. This approach resolved the adverse events caused by ertapenem and allowed the patient to be early discharged.

Carbapenems are associated with diarrhea, neutropenia or astheny.¹ In our case, ertapenem caused numerous adverse events, with a probable causal relationship according to the Naranjo Scale. Due to the absence of therapeutic alternatives, need for prolonged antibiotic duration, penetration issues, risk of adverse effects and possibility of discharge, tigecycline was chosen as a potential alternative.²

Tigecycline is a third generation tetracycline whose use in UTI is controversial due to its limited urinary excretion (5–35%).^{3,4} However, it may be an alternative in the treatment of prostatitis.²

In terms of pharmacokinetics, tigecycline presents an excellent tissue penetration, showing a high volume of distribution (7–9 L/kg).^{5–7} Prostate penetration depends on the lipophilicity and degree of ionization of the drug. Tetracyclines, due to their high lipophilicity, penetrate up to 90–100% in the prostatic tissue, although specific data for tigecycline are lacking.^{5–7} Other interesting characteristics include its long elimination half-life (42 h), allowing the once-daily administration.^{7,8} This dosing has shown optimal therapeutic levels (maximum concentration 1.5 mg/L), considering that, for *Enterobacterales*, its pharmacokinetic/pharmacodynamic index is the area under the curve/MIC ≥ 15 –20. These concentrations guarantee sufficient levels based on the established cut-off of 0.5 mg/L.^{5–8} However, this approach is experimental with very limited clinical evidence.^{7,8}

Tigecycline has demonstrated clinical and microbiological cure in complicated UTIs (77.4–78.6% and 85.7%, respectively).^{3,9} Concerning prostatitis, some cases have demonstrated its clinical effectiveness without safety issues.^{3,6,9,10}

In our case, the use of tigecycline for the treatment of ESBL-*K. pneumoniae* prostatitis optimized tolerability, avoiding ertapenem-associated adverse effects while maintaining clinical effectiveness. Once-daily administration regimen allowed early hospital discharge to home hospitalization, reducing the risk of nosocomial complications, and improving patient's quality of life.

Conflict of interest

There is no conflict of interest or source of funding for the present study.

Bibliografía

- Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:499–508. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1462334>.
- Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1641–52. <http://dx.doi.org/10.1086/652861>.
- Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2606–10. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku189>.
- Nix D, Matthias K. Should tigecycline be considered for urinary tract infections? A pharmacokinetic re-evaluation. *J Infect Dis*. 2008;198:1243–6. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq116>.
- Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline treatment of urinary tract infection and prostatitis: case report and literature review. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65:209–15. <http://dx.doi.org/10.4212/cjhp.v65i3.1144>.
- Priore EL, Livermore DM, Buetti N, Jent P, Pelzer N, Casanova C, et al. Successful treatment of acute prostatitis caused by multidrug-resistant *Escherichia coli* with tigecycline monotherapy. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:1–2. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz551>.
- Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline – pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:257–67. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1268529>.
- Baron J, Cai S, Klein N, Cunha B. Once daily high dose tigecycline is optimal: tigecycline PK/PD parameters predict clinical effectiveness. *J Clin Med*. 2018;7:49. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7030049>.
- Liu YX, Le KJ, Shi HY, Zhang ZL, Cui M, Zhong H, et al. Efficacy and safety of tigecycline for complicated urinary tract infection: a systematic review. *Transl Androl Urol*. 2021;10:292–9. <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-959>.
- Drekonja DM, Johnson JR. Tigecycline treatment for urinary tract infections: case report and literature review. *J Chemother*. 2011;23:168–70. <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2011.23.3.168>.

Andrea Pinilla-Rello^a, Daniel Echeverría-Esnal^{b,c},
Francisca Sánchez-Martínez^{c,d}, Santiago Grau-Cerrato^{b,c,e,*}

^a Pharmacy Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^b Pharmacy Department, Hospital Del Mar, Barcelona, Spain

^c Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (Ipar) Institut Hospital Del Mar d'Investigacions Mèdiques (Imim), Barcelona, Spain

^d Infectious Diseases Department, Hospital Del Mar, Barcelona, Spain

^e Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: sgrau@psmar.cat (S. Grau-Cerrato).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.05.006>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

***Streptococcus oralis*, un patógeno oportunista en la queratopatía cristalina**



***Streptococcus oralis*, an opportunistic pathogen in crystalline keratopathy**

Caso

Paciente de 55 años con diabetes mellitus tipo 2 y microangiopatía en tratamiento con metformina (850 mg dos veces al día). También presentaba glaucoma de ángulo abierto, una retinopatía diabética asociada a edema macular por la que había recibido 14 inyecciones intravítreas en el ojo derecho (OD) y 8 inyecciones en el ojo izquierdo (OI) con aflibercept (40 mg/ml), así como desprendimiento de retina en OI que requirió vitrectomía pars plana (23 g y endoláser por pequeños desgarros paravasculares).

Además, refería uso frecuente de lentes de contacto diarias. El paciente sufrió empeoramiento progresivo de la agudeza visual en OD con hiperemia conjuntival y fotofobia. A la exploración del OD, se observó la córnea deslustrada, así como 2 úlceras corneales laterales (3 × 2 mm) y otra en región medial con forma de semiluna. Se tomaron muestras de raspado corneal para estudio microbiológico.

Se sembró la muestra de raspado corneal en agar tripticasa soja con 5% de sangre de cordero (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.), agar Saboraud con cloranfenicol (BD™) y agar chocolate, además de cultivo específico para detección de *Acanthamoeba* spp. Para el cultivo de *Acanthamoeba* spp. se emulsionaron 1–2 colonias de *Escherichia coli* o *Enterobacter aerogenes* en una solución Page hasta conseguir una turbidez homogénea y posteriormente inocular 0,2 ml de esta solución en una placa de Petri. Posteriormente se inoculó la muestra en este medio y se visualizó cada 24–48 h, observándose crecimiento a los 4 días (fig. 1b, ejemplo de creci-

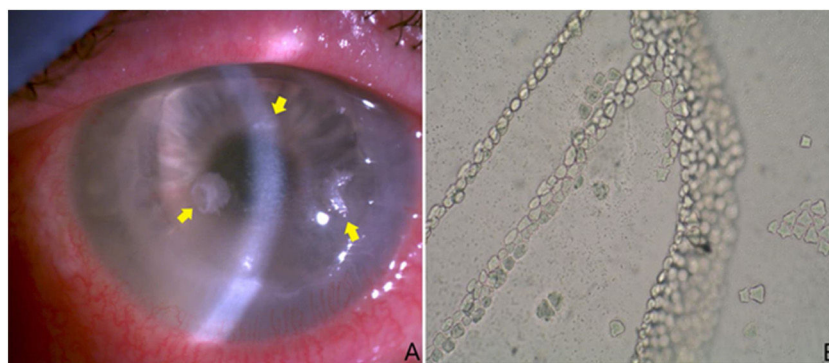


Figura 1. A) Tres lesiones adelgazadas con halo endotelial sublesional de aspecto cristalino (flechas amarillas). Se tomaron muestras de las mismas y se enviaron al laboratorio de microbiología para cultivo y a anatomía patológica para estudio. Esas lesiones se colonizaron por *S. oralis*. B) Crecimiento típico de los quistes de *Acanthamoeba* spp. en medio de Page cubierto con *Escherichia coli*. Presencia de láminas contiguas de quistes. Sin tinción y con aumento $\times 100$.

miento en medio de Page). Una PCR positiva de *Acanthamoeba* spp. confirmó el resultado. El paciente empezó a ser tratado de forma alterna con gotas oftálmicas de propamidina (0,1%/10 ml cada 2 h) y de clorhexidina (0,02%/10 ml cada 2 h).

La evolución clínica fue buena al principio, pero posteriormente comenzó con empeoramiento progresivo, persistiendo úlcera corneal e infiltrado anular. Además, aparecieron 3 lesiones adelgazadas con halo endotelial sublesional de aspecto cristalino (fig. 1a) y se decidió realizar otro raspado corneal para cultivo. Se volvió a cultivar la muestra de raspado en los mismos medios de cultivo citados anteriormente. En este caso se observó crecimiento de *Streptococcus oralis* sensible a penicilina, vancomicina y tetraciclinas, comenzándose en ese momento tratamiento mediante gotas oftálmicas con moxifloxacino (5 mg/ml cada 6 h), que posteriormente fue reemplazado por colirio reforzado con vancomicina y colirio de penicilina (50 mg/ml y 330.000 U/ml, respectivamente cada 2 h de forma alterna). En anatomía patológica se observaron colonias de microorganismos de apariencia bacteriana compactados en el tercio más superficial, así como quistes compatibles con infestación por *Acanthamoeba* spp.

Ante la nula mejoría se decidió realizar queratoplastia penetrante tras mes y medio de tratamiento, precisando una sutura corneal una semana después por Seidel (comunicación entre la cámara anterior y el exterior). La muestra corneal obtenida quirúrgicamente fue procesada mediante cultivos microbiológicos, así como PCR de *Acanthamoeba* spp. y secuenciación del ADN del gen 16S, siendo negativo para todas las pruebas. Tras la queratoplastia penetrante, el paciente mejoró progresivamente desde el punto de vista clínico y en el seguimiento estrecho realizado por oftalmología se mostró aclaramiento de la córnea.

Discusión

La queratopatía cristalina infecciosa es una forma de queratitis infecciosa indolente y caracterizada por presentar opacidades características en forma de aguja asociada a una mínima o nula reacción inflamatoria. Algunos autores la denominan «colonización bacteriana intraestromal no inflamatoria» y evitan el término «infección» debido a la ausencia de inflamación. Fue descrita por primera vez por Gorovoy et al.¹ cuando descubrieron cocos grampositivos que colonizaban la córnea de un paciente tras queratoplastia penetrante. Parece que los microorganismos entran en el estroma corneal a través de un defecto epitelial, que puede ser aprovechado por patógenos virulentos u oportunistas y proliferan. Cuando la respuesta inmune habitual se ve atenuada por inmunosupresión localizada, permite que los microorganismos se acaben rodeando, en ocasiones, por un biofilm².

Característicamente, los agentes causales más frecuentes de este síndrome son *Streptococcus* alfa hemolíticos del grupo viridans, sobre todo, *Streptococcus mitis*^{2–4}. Esta asociación entre *Streptococcus* spp. y queratopatía cristalina podría estar relacionada con la posible abundante producción de un biofilm de mucopolisacárido, aunque se necesitan más estudios que comprueben esta asociación⁴. Otros patógenos que pueden ser causa de esta patología son otros cocos grampositivos (*Staphylococcus coagulans*-negativos, *Enterococcus faecalis*...), y en menor medida, bacilos gramnegativos, y hongos como *Candida albicans*, entre otros^{2,3,5,6}.

En la mayoría de ocasiones, el defecto epitelial necesario aparece tras cirugía asociado al uso de corticoides tópicos (frecuente tras cirugías de córnea)¹. La utilización de campo estéril o la correcta limpieza y esterilización del instrumental, detectar factores de riesgo (como blefaritis u obstrucción de la vía lacrimal) y el uso de povidona yodada podrían reducir la colonización y participación de patógenos oportunistas como *S. oralis*. El uso de anestésicos locales, así como queratitis previas por *Acanthamoeba* spp. (normalmente tras uso de lentes de contacto), también se asocian con queratopatía cristalina^{2–4}. Otra hipótesis indica que los microorganismos podrían establecer una relación de endosimbiosis con *Acanthamoeba* spp. y cuando las amebas empiezan a morir tras el uso de antisépticos, estos son liberados de su interior y se adhieren a la córnea⁷.

Para la identificación del microorganismo causal se debe llevar a cabo un raspado corneal, aunque en ocasiones no se llegará a la profundidad de las lesiones, y puede ser necesaria una biopsia de córnea para confirmar el diagnóstico⁸. Otra opción diagnóstica es realizar una punción aspiración con aguja fina y realización de PCR, que además evitaría el uso de técnicas invasivas.

La primera opción terapéutica son antibióticos de amplio espectro tópicos, que deberán ser reforzados para intentar atravesar los biofilms formados por algunos microorganismos^{2,9}. Cuando no hay mejoría, se optaría por la vía intraestromal¹⁰. La utilización de láser (láser excimer o Nd:Yag) como terapia adyuvante al tratamiento tópico puede ser útil para evitar la formación de biofilm⁶. En caso de haber progresión de la enfermedad parece necesaria la escisión quirúrgica del tejido infiltrado. La disección lamelar anterior se reservaría para lesiones más superficiales, mientras que la queratoplastia penetrante se realizaría para lesiones más profundas (se reemplaza la totalidad de la córnea frente a queratoplastia lamelar o selectiva, si se sustituyen exclusivamente aquellas capas que están afectadas)⁹.

La queratopatía cristalina requiere de una actuación diagnóstica y terapéutica rápida y, en ocasiones, precisará de otras actuaciones complementarias como el uso del láser o cirugía para eliminar totalmente las bacterias acantonadas. Limitar el uso de corticoides

y/o anestésicos locales junto con un seguimiento clínico estrecho después de este tipo de cirugías se antoja fundamental.

Financiación

La presente carta no ha recibido ayudas económicas.

Autoría

Domingo Fernández Vecilla: escribió la carta científica, revisó bibliografía.

Silvia López-Plandolit Antolin: ayudó a redactar el caso clínico, revisó bibliografía y proporcionó las imágenes.

Miren Josebe Unzaga Barañano: ayudó con la concepción del caso, revisó el caso y ayudó a modificarlo.

José Luis Díaz de Tuesta del Arco: revisó el caso, ayudó a modificarlo y revisó la bibliografía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Gorovoy MS, Stern GA, Hood CI, Allen C. Intrastromal noninflammatory bacterial colonization of a corneal graft. Arch Ophthalmol. 1983;101:1749–52. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020751018>.
2. Porter AJ, Lee GA, Jun AS. Infectious crystalline keratopathy. Surv Ophthalmol. 2018;63:480–99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.10.008>.
3. Tu EY, Joslin CE, Nijm LM, Feder RS, Jain S, Shoff ME. Polymicrobial keratitis: Acanthamoeba and infectious crystalline keratopathy. Am J Ophthalmol. 2009;148:13–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.01.020>, e2.
4. Davis RM, Schroeder RP, Rowsey JJ, Jensen HG, Tripathi RC. Acanthamoeba keratitis and infectious crystalline keratopathy. Arch Ophthalmol. 1987;105:1524–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1987.01060110070034>.

5. Hu FR. Infectious crystalline keratopathy caused by *Mycobacterium fortuitum* and *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Ophthalmol. 1990;109:738–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72451-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72451-1).
6. Serdarevic O, Darrell RW, Krueger RR, Trokel SL. Excimer laser therapy for experimental *Candida* keratitis. Am J Ophthalmol. 1985;99:534–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)77952-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(14)77952-8).
7. Iovieno A, Ledee DR, Miller D, Alfonso EC. Detection of bacterial endosymbionts in clinical acanthamoeba isolates. Ophthalmology. 2010;117:445–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.033>, e4523.
8. Chou TY, Adyanthaya R. Infectious crystalline keratopathy associated with *Klebsiella oxytoca*. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012;2:211–3. <http://dx.doi.org/10.1007/s12348-012-0071-0>.
9. Hunts JH, Matoba AY, Osato MS, Font RL. Infectious crystalline keratopathy: the role of bacterial exopolysaccharide. Arch Ophthalmol. 1993;111:528–30. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1993.01090040120044>.
10. Stangogiannis-Druya E, Stangogiannis-Druya C, Naranjo R, Vanzini V, Villar-Kuri J. Bacterial corneal ulcer treated with intraestromal antibiotic: experimental model in vivo. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84:123–32. <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912009000300004>.

Domingo Fernández-Vecilla^{a,c,*},
Silvia López-Plandolit Antolín^{b,c},
Miren Josebe Unzaga-Barañano^{a,c},
y José Luis Díaz de Tuesta-del Arco^{a,c}

^a Clinical Microbiology and Parasitology Service, Basurto University Hospital, Bilbao, España

^b Ophthalmology Service, Basurto University Hospital, Bilbao, España

^c Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingofvec@gmail.com
(D. Fernández-Vecilla).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.05.003>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Azithromycin and moxifloxacin resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*, in the Region of Murcia, by a commercial PCR assay

Detección mediante PCR de mutaciones asociadas a resistencia a azitromicina y moxifloxacino en *Mycoplasma genitalium* en la Región de Murcia

Dear Editor:

Mycoplasma genitalium (MG) is an extremely slow-growing and fastidious organism to culture, and it was not until the first polymerase chain reaction (PCR) was developed that its role as a pathogen

in human disease was established. This sexually transmitted infection (STI) is a well-recognized cause of non-gonococcal urethritis (NGU).^{1,2}

European treatment guidelines recommend azithromycin for the treatment of uncomplicated MG infection and moxifloxacin for uncomplicated macrolide-resistant MG infection.²

The rapid emergence and spread of antimicrobial resistance in MG is a growing concern. Antimicrobial resistance rapidly spread to Europe, where the reported azithromycin resistance rate ranges from 20.1% to 35.6%, and mutations associated with fluoroquinolone resistance were found in 1.9–3.7% of MG infections.^{3,4}

The established gold standard method for detection of mutations associated with antimicrobial resistance is Sanger sequencing of resistance-determining regions in the 23S rRNA and the *parC* genes. However, few commercial assays are available for this pur-

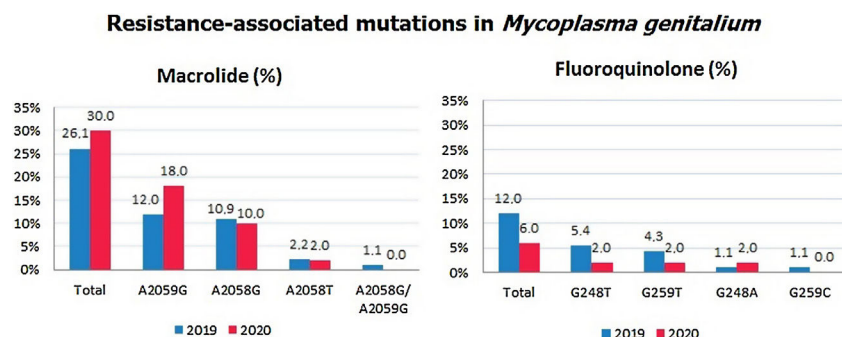


Fig. 1. Prevalence of single-nucleotide mutations detected in *Mycoplasma genitalium* by year.