

The reduction of parasitemia was observed in all groups started on day five of the treatment. Notably, the administration of ART and *O. Sanctum* extract at a dose of 0.5 mg/g/day demonstrated a higher effectivity to speed up *Plasmodium* clearance than other groups (at day 3 compared to the baseline level, Fig. 1A). Moreover, the suppression of TGF- β was only observed in mice treated with combination therapy but not with monotherapy (Fig. 1B), thereby implying that combination therapy exhibits synergistic anti-malarial effects towards *Plasmodium* elimination. Various active constituents have been identified in the ethanolic extract of *O. Sanctum*, such as alkaloids, glycosides, flavonoids, phenols, saponins, tannins, steroids, and triterpenoids.⁴ The possible mechanisms of *O. Sanctum* extract in eliminating *P. berghei* may have occurred through the inhibition of hemozoin biocrystallization, protein synthesis, or β -haematin formation, stimulation of DNA fragmentation, and cytoplasmic acidification.⁴

In line with previous findings, this study showed that the upregulation of TGF- β levels was observed in *P. berghei* infected mice. Furthermore, the upregulation of TGF- β is known to be associated with the risk of complicated malaria.¹¹ These results imply that TGF- β is linked to the disease severity of malaria. Therefore, a treatment that modulates the suppression of TGF- β would be beneficial to minimize malaria progression. In summary, the combination of ART and the ethanolic extract of *O. Sanctum* displays synergistic anti-plasmodial activity *in vivo*. Further studies are warranted to investigate the potential of *O. Sanctum* as an alternative ACT regimen in clinical settings.

Authors' contribution

Z.S.U. conceived, performed, analyzed, and wrote the article.

Funding

N/A.

Conflict of interest

None to declare.

Bibliografía

- Dini S, Douglas NM, Poespoprodjo JR, Kenangalem E, Sugiarto P, Plumb ID, et al. The risk of morbidity and mortality following recurrent malaria in Papua, Indonesia: a retrospective cohort study. *BMC Med*. 2020;18:28.
- Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med*. 2008;5:e128.
- Uji M, Augereau JM, Paloque L, Benoit-Vical F. *Plasmodium falciparum* resistance to artemisinin-based combination therapies: a sword of Damocles in the path toward malaria elimination. *Parasite Paris Fr*. 2018;25:24.
- Inbaneson SJ, Sundaram R, Suganthi P. In vitro antiplasmodial effect of ethanolic extracts of traditional medicinal plant *Ocimum* species against *Plasmodium falciparum*. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:103–6.
- Ulhaq ZS, Hendyatama TH, Hameed F, Santosaningsih D. Antibacterial activity of *Citrus hystrix* toward *Salmonella* spp. infection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2021;39:283–6.
- Zhang X, Goncalves R, Mosser DM. The isolation and characterization of murine macrophages. *Curr Protoc Immunol*. 2008;1. Chapter 14:Unit 14.
- Ulhaq ZS, Hasan YTN, Rachma LN, Soraya GV. Association between serum interleukin-6 levels with the risk and clinical severity of primary open-angle glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2021;16:505–10.
- Ulhaq ZS, Soraya GV, Hasan YTN, Rachma LN, Rachmawati E, Shodry S, et al. Serum IL-6/IL-10 ratio as a biomarker for the diagnosis and severity assessment of primary-open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211037132.
- Zulkarnain Z, Ulhaq ZS, Sujuti H, Soeatmadji DW, Zufry H, Wuragil DK, et al. Comparative performance of ELISA and dot blot assay for TSH-receptor antibody detection in Graves' disease. *J Clin Lab Anal*. 2022;36:e24288.
- Ulhaq ZS, Putri ASK, Atmaja WPS, Santosaningsih D. The 40-kDa protein of *Lumbricus rubellus* eradicates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term nasal carriage model. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39:310–1.
- Lourembam SD, Sawian CE, Baruah S. Dysregulation of cytokines expression in complicated falciparum malaria with increased TGF- β and IFN- γ and decreased IL-2 and IL-12. *Cytokine*. 2013;64:503–8.

Zulvikar Syambani Ulhaq^{a,b}

^a Research Center for Pre-Clinical and Clinical Medicine, National Research and Innovation Agency Republic of Indonesia, Cibinong, Indonesia

^b Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang, Batu, East Java, Indonesia

E-mail addresses: zulvikar.syambani.ulhaq@brin.go.id, zulhaq@kedokteran.uin-malang.ac.id

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.06.005>

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

Elevadas tasas de colonización por *Staphylococcus aureus* en los estudiantes de medicina antes de realizar sus prácticas clínicas



High rates of colonization by *Staphylococcus aureus* in medical students before doing their clinical practices

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) suponen un problema importante de salud pública. Se recomienda la detección activa de portadores entre el personal sanitario cuando existen brotes nosocomiales o en situación de elevada endemia en determinadas áreas de riesgo¹. Los estudiantes de medicina, como futuros profesionales del ámbito sanitario, deben conocer su papel como fuentes potenciales de transmisión de *S. aureus* a los pacientes. Nuestro trabajo tuvo los siguientes objetivos: a) determinar la tasa de portadores (nasales y/o faríngeos) de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) y SARM entre los estudiantes de tercer curso de medicina de la Universidad Complutense de Madrid que aún no habían iniciado sus prácticas en el Hospital Clínico San Carlos, y b) analizar los posibles factores de riesgo.

Durante seis cursos académicos consecutivos (del 2014 al 2022), a todos los estudiantes, de forma voluntaria, se les realizó una toma de muestra faríngea y otra nasal, excepto en el curso 2021/2022, en el que solo se realizó una autotoma de muestra nasal, debido a las medidas de prevención y de seguridad frente a SARS-CoV-2. Inmediatamente se procedió a la siembra en dos medios de cultivo para el aislamiento y la identificación de *S. aureus*: el agar chromID SAID (bioMérieux *S. aureus*) y el agar chromID MRSA (bioMérieux *S. aureus*). Los alumnos también cumplimentaron, de forma anónima, un cuestionario en el cual se evaluaban los posibles factores asociados al estado de portador, como son el sexo, la sinusitis crónica, la sinusitis aguda, la toma de antibióticos en los 10 días previos a la muestra, los ingresos o intervenciones hospitalarias y las cirugías locales relacionadas. La sinusitis crónica se definió como la inflamación de los senos con síntomas y signos que duran 12 semanas como mínimo.

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con el programa Epi Info 7.2.5.0, considerándose un resultado estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

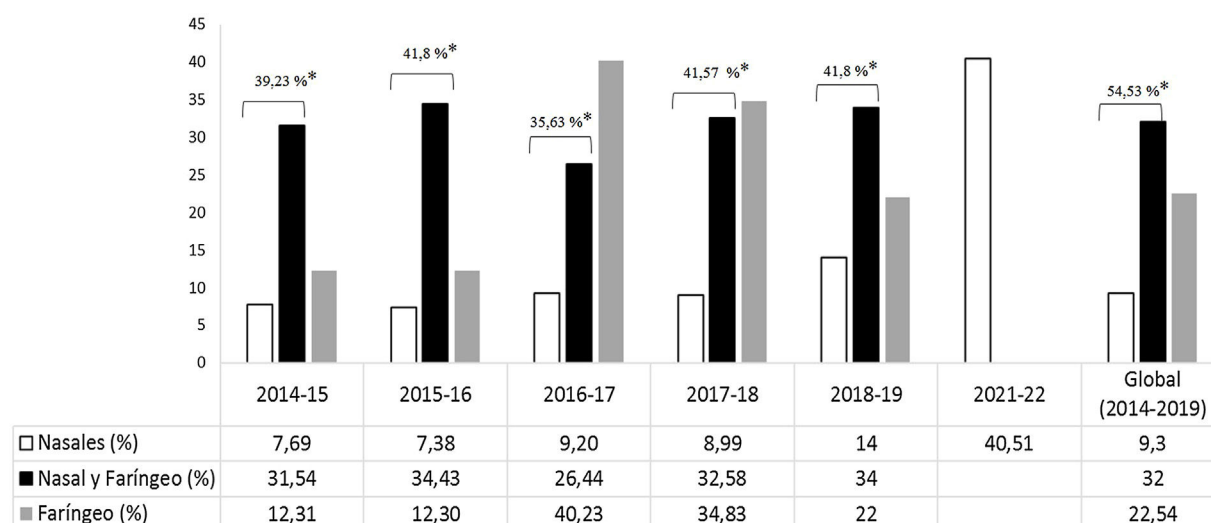


Figura 1. Distribución de las tasas de portadores de *Staphylococcus aureus* según el curso académico y el tipo de localización (nasal, faríngeo y ambos).

* Porcentaje total de alumnos colonizados al menos en la nariz.

De 607 alumnos incluidos, 369 (60,8%) estaban colonizados por *S. aureus*, siendo 9 de ellos (1,5%) portadores de SARM. Esta tasa global de colonización agrupa todos los tipos (nasal, faríngeo y ambos), de ahí que sea tan elevada con respecto a otros estudios en los que solo se tiene en cuenta el cultivo de muestra nasal para evaluar el estado portador de *S. aureus*²⁻⁵. Sin embargo, se ha descrito que si se añade el cultivo faríngeo al cultivo nasal, se puede incrementar la sensibilidad de detección hasta en un 25,7%⁶.

La prevalencia de SARM encontrada tanto en población general como en alumnos pre-clínicos se sitúa entre el 0,8 y el 1,8%^{7,8}. Nosotros obtuvimos una colonización por SARM del 1,5%, valor que se halla dentro de los márgenes.

En la **figura 1** se muestra la distribución de los estudiantes colonizados según el curso académico y el tipo de localización (nasal, faríngeo o ambos). Un total de 250 alumnos (41,2%) estaban colonizados al menos en la nariz, porcentaje superior al descrito en algunos estudiantes universitarios de nuestro entorno^{2,3}. Sin embargo, otros estudios realizados en estudiantes pre-clínicos señalan una colonización del 40,8%⁴ y del 43,6%⁵. Si *S. aureus* coloniza la nariz, con alguna excepción, la bacteria también está presente en la faringe⁹. En nuestro estudio, el 77,52% (169/218) de los alumnos con aislamiento nasal de *S. aureus* también estaban colonizados en la faringe, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Aunque el lugar de colonización primaria de *S. aureus* sean las fosas nasales, hay estudios que han aislado con mayor frecuencia *S. aureus* desde la faringe que desde la nariz⁹. Nuestros resultados demuestran que la colonización exclusivamente faríngeo siempre fue más frecuente que la colonización exclusivamente nasal (22,53% vs. 9,3%, $p < 0,001$).

Con respecto a los factores asociados al estado portador de *S. aureus*, se ha visto que las personas con sinusitis crónica presentan un mayor riesgo de ser portadores¹⁰. Nosotros encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los estudiantes colonizados y no colonizados por *S. aureus* en la nariz para la sinusitis crónica (19,2% vs. 8,4%, $p < 0,001$). Estos datos son acordes con los resultados obtenidos en un estudio previo que realizamos en 2008 en alumnos pre-clínicos del mismo hospital².

En definitiva, este trabajo muestra una elevada colonización de *S. aureus* entre estudiantes de tercero de medicina, futuros profesionales del ámbito sanitario, siendo la frecuencia de colonización exclusivamente faríngeo superior a la nasal.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D, et al., Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) y de Infección en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:285–98.
- Rodríguez-Avial C, Álvarez-Novoa A, Losa A, Picazo JJ. Aumento significativo de la colonización por *Staphylococcus aureus* entre los estudiantes de medicina durante la realización de las prácticas en el hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:516–9.
- Gómez-Lus ML, Ciudad MJ, Collado L, Sevillano D, González N, Alou L. Estudiando la microbiota a través de la prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en los estudiantes de Microbiología del Grado de Podología. *Eur J Pod*. 2020;6:41–9.
- Prates KA, Torres AM, García LB, Ogatta SF, Cardoso CL, Tognum MC. Nasal carriage of methicillin-resistant *S. aureus* in university students. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:316–8.
- Lopez-Aguilera S, Goni-Yeste MM, Barrado L, Gonzalez-Rodriguez-Salinas MC, Otero JR, Chaves F. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in medical students: Importance in nosocomial transmission. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:500–5.
- Mertz D, Frei R, Jaussi B, Tietz A, Stebler C, Flückiger U, et al. Throat swabs are necessary to reliably detect carriers of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;45:475–7.
- Mainous AG, Hueston WJ, Everett CJ, Diaz VA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in the United States, 2001–2002. *Ann Fam Med*. 2006;4:132–7.
- Rackham DM, Ray SM, Franks AS, Bielak KM, Pinn TM. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a college student athlete population. *Clin J Sport Med*. 2010;20:185–8.
- Nilson P, Ripa T. *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3334–9.
- Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Sherertz RJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: Prevalence, clonal relationships, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:485–91.

Esther Ríos^{a,*}, Iciar Rodríguez-Avial^b, Esther Culebras^b
y Carmen Rodríguez-Avial^a

^a Departamento de Medicina (Microbiología), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Instilaciones vesicales intermitentes con anfotericina B liposomal para el tratamiento de una cistitis por *Meyerozyma guilliermondii* resistente a fluconazol en un adolescente inmunodeprimido



Intermittent bladder irrigation with liposomal amphotericin B for the treatment of fluconazole-resistant *Meyerozyma guilliermondii* cystitis in an immunosuppressed adolescent

La infección del tracto urinario (ITU) constituye la tercera causa de infección nosocomial en pediatría¹. Aunque la mayoría de infecciones son de origen bacteriano está aumentando la etiología fúngica por especies *Candida* con menor sensibilidad a azoles². El tratamiento de estas infecciones resulta complejo por la escasez de opciones terapéuticas.

Presentamos el caso de un paciente de 16 años con un osteosarcoma metastásico pélvico izquierdo en tratamiento quimioterápico que precisaba sondaje vesical permanente por compresión tumoral. Tenía antecedente de infecciones urinarias en los 2 meses previos por *Candida parapsilosis* y *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*) que se habían resuelto con recambio de sonda urinaria y tratamiento con fluconazol. Tras recibir un ciclo de quimioterapia y estando en situación de neutropenia, desarrolló un cuadro de sepsis de origen abdominal, que precisó antibioterapia de amplio espectro con meropenem, amikacina y vancomicina. En este contexto se aisló en orina *M. guilliermondii*, que persistió en sucesivos urocultivos pese a nuevo recambio de sonda urinaria y tratamiento con fluconazol intravenoso durante 2 semanas. Los hemocultivos fueron negativos y la ecografía renal no mostró hallazgos significativos salvo dilatación pielocalicial bilateral secundaria a la obstrucción provocada por la masa tumoral. El antifúngigrama mostró resistencia a fluconazol (CMI 16 µg/ml), con sensibilidad al resto de los antifúngicos testados. Ante estos hallazgos se decidió iniciar tratamiento combinado con micafungina intravenosa que se mantuvo durante 14 días, asociada a lavados vesicales con anfotericina B liposomal (30 mg/100 ml). Diariamente se introducían a través del catéter urinario 100 ml de esta solución, dejando pinzada la sonda únicamente durante 10 minutos. El tratamiento fue bien tolerado, no se objetivaron efectos adversos y se mantuvo durante 5 días, consiguiéndose la erradicación microbiológica.

El tratamiento de la candiduria asintomática en pediatría no está indicado salvo que el paciente presente síntomas o pertenezca a un grupo de riesgo de diseminación (neutropenia, necesidad de manipulación urológica, neonato o trasplante renal). El tratamiento de elección es fluconazol oral^{3,4}, recomendándose tratamiento con anfotericina B desoxicolato, flucitosina o lavados vesicales con anfotericina B desoxicolato para especies resistentes³. En nuestro caso, anfotericina B desoxicolato no está disponible para su uso en España, y flucitosina se descartó porque asocia mielotoxicidad hasta en un 22% de pacientes⁵. Anfotericina B liposomal, los derivados triazólicos y las equinocandinas presentan una escasa excreción urinaria. Nosotros optamos por el uso de instilaciones vesicales intermitentes de anfotericina B liposomal, asociando micafungina como tratamiento sistémico dada la neutropenia. La concentración

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: erios02@ucm.es (E. Ríos).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.06.003>

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

de las equinocandinas en orina es muy baja (0,7% de la concentración plasmática en el caso de la micafungina), pero se han comunicado casos en los que se han empleado con éxito en el tratamiento de la candiduria por especies de *Candida* resistentes a fluconazol^{6,7}, aunque también fracasos terapéuticos⁸. Por tanto, no podemos descartar que micafungina pueda haber contribuido a la curación de nuestro paciente.

Con respecto a los lavados vesicales con anfotericina B, la mayor parte de la literatura consultada hace referencia al uso de la forma desoxicolato, y únicamente hemos encontrado un caso de administración intravesical de la forma liposomal. Se trata de una paciente de 65 años que desarrolló un shock séptico de origen abdominal con aislamiento de *C. parapsilosis* en hemocultivo, urocultivo y herida quirúrgica. Como parte del tratamiento de la candiduria se emplearon lavados intravesicales con anfotericina B liposomal de forma continua durante 3 días a una concentración de 50 mg/l con buena evolución⁹. Nuestro caso sería el primero descrito en un paciente pediátrico.

La administración intravesical de anfotericina B desoxicolato es más eficaz con el empleo de lavados continuos que intermitentes. La concentración más usada es de 50 mg/l, aunque en las administraciones intermitentes se utiliza una mayor concentración¹⁰. En nuestro caso se decidió la administración de instilaciones intermitentes de anfotericina B liposomal al disponer el catéter urinario de una sola luz y ser complicado el recambio de sonda. La concentración utilizada se había mostrado eficaz en lavados intermitentes con anfotericina B desoxicolato¹⁰ y se empleó durante 5 días consecutivos con buenos resultados.

Queremos concluir que la instilación intravesical de anfotericina B liposomal puede ser una alternativa segura en el tratamiento de la cistitis por especies de *Candida* resistentes a azoles, aunque se necesiten estudios más amplios que apoyen esta aseveración.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Botrán M, José Solana M, Bustinza A. Infecciones nosocomiales (II). Otras infecciones. An Pediatr Contin [Internet]. 2010;8:174–82 [consultado 23 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-infecciones-nosocomiales-ii-otras-infecciones-S1696281810700329>
2. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections—Epidemiology. Clin Infect Dis [Internet]. 2011;52 Suppl.6:S433–6 [consultado 23 Mar 2022]. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/52/suppl_6/S433/284564
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2016;62:e1–50 [consultado 23 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679628/>
4. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediá-