

Table 1
Antimicrobial susceptibility profile of *Arthrobacter creatinolyticus*.

Antibimicrobials	Disc diffusion Inhibition zone (mm)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Clinical category
Penicillin	30	≤ 0.12	S
Ampicillin–Amoxicillin	30	≤ 0.25	S
Amoxicillin/clavulanate	36	$\leq 4/2$	S
Vancomycin	24	≤ 0.25	S
Teicoplanin	26	≤ 1	S
Gentamicin	24	≤ 1	S
Linezolid	38	≤ 1	S
Ciprofloxacin	25	≤ 1	S
Levofloxacin	26	≤ 1	S
Nitrofurantoin	8	64	R
Fosfomicin	20	> 64	R
Trimethoprim–Sulfametoxazole	46	$\leq 2/38$	S

CLSI criteria: S, susceptible; R, resistant.

Another species of this bacterium have also been described^{6,7} as the etiologic agents of urinary tract infection (*A. albus*, *A. aurescens*, *A. cumminsii*, *A. protophormiae*), and according to our case, we must include *G. creatinolyticus* (bfn. *Arthrobacter*) as an emerging pathogen causing urinary infection in the elderly.

References

- Rajendran R, Pandi A, Ramchary A, Thiagarajan H, Panneerselvam J, Niraikulam A, et al. Extracellular urease from *Arthrobacter creatinolyticus* MTCC 5604: scale up, purification and its cytotoxic effect thereof. Mol Biol Rep. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-018-4453-8>.
- Busse HJ. Review of the taxonomy of the genus *Arthrobacter*, emendation of the genus *Arthrobacter sensu lato*, proposal to reclassify selected species of the genus *Arthrobacter* in the novel genera *Glutamicibacter* gen. nov., *Paeniglutamicibacter* gen. nov., *Pseudoglutamicibacter* gen. nov., *Paenarthrobacter* gen. nov. and *Pseudarthrobacter* gen. nov., and emended description of *Arthrobacter roseus*. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66:9–37. <http://dx.doi.org/10.1099/ijsem.0.000702>.
- Yamamoto K, Hayakawa K, Nagamatsu M, Fujiya Y, Mawatari M, Kutsuna S, et al. Bacteremia due to *Arthrobacter creatinolyticus* in an elderly diabetic man with acute cholangitis. Jpn J Infect Dis. 2017;70:201–2. <http://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2016.033>.
- Hou XG, Kawamura Y, Sultana F, Shu S, Hirose K, Goto K, et al. Description of *Arthrobacter creatinolyticus* sp. nov., isolated from human urine. Int J Syst Bacteriol. 1998;48:423–9. <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-48-2-423>.
- Verdejo C. Peculiaridades de la infección urinaria en la persona mayor. In: Polo, Arribi, Candel, Salinas, editors. Actualización de la Infección urinaria en urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2018., ISBN 978-84-09-02546-6 p. 179–84.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 27th ed Barcelona: Antares; 2018. p. 294.
- Funke G, Hutson RA, Bernard KA, Pfyffer GE, Wauters G, Collins MD. Isolation of *Arthrobacter* spp. from clinical specimens and description of *Arthrobacter cumminsii* sp. Nov. and *Arthrobacter woluwensis* sp. Nov J Clin Microbiol. 1996;34:2356–63.

Sandra Nabal Díaz, Juan M. García-Lechuz Moya*, Saray Mormeneo Bayo, María Isabel Millán Lou

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: jmgarcialechuz@salud.aragon.es (J.M. García-Lechuz Moya).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.003>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Osteomielitis de la base del cráneo secundaria a otitis externa maligna por *Candida albicans*: papel del tratamiento con equinocandina asociado a desbridamiento quirúrgico



Candida albicans skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa: the role of echinocandin therapy associated with surgical debridement

La otitis externa maligna (OEM), también denominada externa necrotizante, es una entidad poco habitual en nuestro medio, con una incidencia recientemente estimada en 1,30 casos anuales por millón de habitantes¹. Afecta generalmente a pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus (DM) mal controlada o inmunosupresión¹. Tras originarse en el epitelio escamoso del conducto auditivo externo (CAE), la OEM puede invadir por contigüidad las estructuras óseas adyacentes y dar lugar a una osteomielitis de la base del cráneo de evolución potencialmente mortal. Si bien más del 90% de los episodios están causados por *Pseudomonas aeruginosa*, la OEM por *Aspergillus* spp. está bien descrita en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o neutropenia, siendo más raras otras etiologías fúngicas^{2–4}. Presentamos a continuación un caso de OEM por *Candida albicans* complicada con una osteomielitis de la base del cráneo

en un paciente sin patologías predisponentes y discutimos el papel de las equinocandinas en el tratamiento de este escenario poco habitual.

Se trata de un paciente de 63 años, natural de Ecuador y residente en nuestro país desde hacía más de 20 años, entre cuyos antecedentes personales figuraba la presencia de HTA, dislipidemia, hipotiroidismo subclínico y gota. Su tratamiento habitual comprendía bisoprolol, simvastatina y ácido acetilsalicílico. La sintomatología se había iniciado al menos 2 meses antes de la consulta inicial y consistía en otalgia, hipoacusia y otorrea por el oído derecho (OD). La otoscopia mostró en ese momento un CAE de paredes edematosas y eritematosas con tímpano íntegro. Tras realizar un ciclo de tratamiento tópico con dexametasona y gentamicina, una nueva otoscopia reveló una laceración del suelo del CAE que dejaba expuesto tejido óseo, con reacción inflamatoria y abundante otorrea. El paciente refería empeoramiento progresivo de la otalgia y del dolor preauricular a pesar del tratamiento analgésico. Una vez establecido el diagnóstico clínico de OEM se inició tratamiento con ciprofloxacino oral y tópico y se solicitó una tomografía computarizada (TC) de oídos y mastoides. Dicha exploración puso de manifiesto la existencia de áreas de rarefacción osteolítica que afectaban a las paredes del CAE derecho, con secuestros óseos y pequeñas burbujas de gas, hallazgos compatibles en su conjunto con una osteomielitis de la base del cráneo

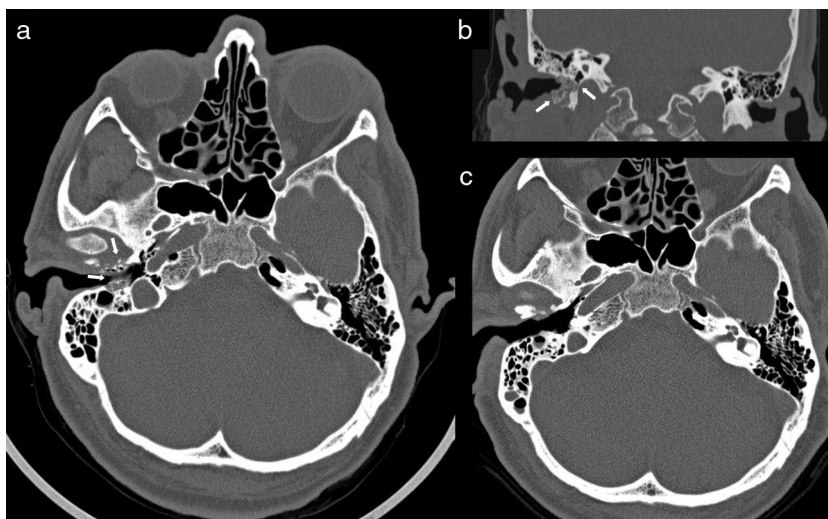


Figura 1. Tomografía computarizada (TC) de oídos y mastoides con imágenes axiales (a) y coronales (b) realizada en el momento del diagnóstico de osteomielitis de la base del cráneo asociada a otitis externa maligna (OEM) derecha, que muestra la existencia de áreas de osteólisis que afectaba a las paredes anterior y posterior y al suelo del conducto auditivo externo, con secuestros y burbujas de gas de pequeño tamaño en el interior del hueso compacto y aumento inflamatorio de partes blandas (flechas blancas); (c) TC de seguimiento realizada 5 meses después del desbridamiento quirúrgico y tras un ciclo de 3 meses de tratamiento antifúngico en la que se comprueba la resolución de los hallazgos de OEM y del componente de osteomielitis.

secundaria a OEM (figs. 1a y b). Por ese motivo se llevó a cabo una intervención quirúrgica por abordaje retroauricular que permitió confirmar la destrucción ósea de las paredes posterior, inferior y anterior del CAE, completándose con una meatoplastia y canaloplastia mediante fresado (hasta la obtención de un plano de tejido óseo sano) y posterior cobertura con un injerto de fascia temporal. El cultivo de todas las muestras obtenidas durante este acto quirúrgico (un total de 3, incluyendo tejido óseo y partes blandas) fue positivo para *C. albicans* con elevado número de colonias y sin otros aislamientos microbiológicos. La biopsia de la piel del CAE mostró tejido fibroconectivo y material necrobiótico, sin evidencia de malignidad ni demostración de estructuras fúngicas. A la anamnesis dirigida el paciente negó antecedentes de traumatismos óticos o la realización de actividades de jardinería. El cribado básico de inmunodeficiencia fue negativo, y tanto las glucemias basales repetidas como la determinación de hemoglobina glicosilada (5,7%) fueron normales. Se administró un ciclo de 3 semanas de anidulafungina (dosis de carga de 200 mg seguida de 100 mg cada 24 h), que fue posteriormente completado con fluconazol (400 mg cada 24 h) por vía oral durante 3 meses y limpieza tópica del OD con alcohol boricado. El paciente experimentó una mejoría progresiva de la otalgia y de la otorrea hasta su desaparición, permaneciendo asintomático en el momento actual. Una TC de seguimiento realizada al cabo de 5 meses mostró la completa normalización de la anatomía del CAE y de las celdas mastoideas (fig. 1c).

Dentro de su carácter infrecuente, los ejemplos de OEM fúngica contenidos en la literatura están causados mayoritariamente por *Aspergillus fumigatus* y se circunscriben a pacientes diabéticos o con diversas formas de inmunosupresión (infección avanzada por VIH, leucemia mieloide aguda con neutropenia profunda, tratamiento esteroideo o alteraciones primarias de la fagocitosis)²⁻⁴. Si bien en nuestro caso no se realizó estudio histológico del tejido óseo de las paredes del CAE a fin de demostrar la invasión tisular por estructuras fúngicas, el aislamiento de *C. albicans* en todas las muestras intraoperatorias, la ausencia de agentes alternativos y la respuesta al tratamiento antifúngico permiten albergar un elevado grado de certeza en relación con el diagnóstico. En la serie más amplia de OEM fúngica publicada hasta la fecha (9 casos diagnosticados en un único centro a lo largo de 18 años), el antecedente de DM estuvo presente en el 89% de los pacientes⁵. En comparación con los casos

producidos por *P. aeruginosa*, los pacientes con OEM fúngica presentaron con más frecuencia parálisis del VII par y compromiso de la base del cráneo a lo largo del seguimiento radiológico⁵. Una reciente revisión sistemática de la literatura a partir del 2000 identificó 25 casos de OEM fúngica, en 7 de los cuales (todos ellos pacientes diabéticos) *Candida* spp. fue el microorganismo causal³. Por este motivo resulta llamativa la ausencia de factores de riesgo aparentes en el presente caso. El grupo de Netea ha investigado a nivel funcional la inmunidad innata y adaptativa en una serie de 6 pacientes sin inmunodepresión subyacente que habían desarrollado una osteomielitis de la base del cráneo por *Aspergillus*. En comparación con controles sanos, se observó una menor producción de interleucina (IL)-17 e IL-22 en las células mononucleares de sangre periférica sometidas a un estímulo antigénico específico para *A. fumigatus* y *C. albicans*, sugiriendo la presencia de una respuesta Th₁₇ deficiente frente a patógenos fúngicos que podría actuar como factor predisponente⁶.

Si bien el abordaje óptimo de la OEM fúngica no está bien establecido, parece clave la reversión de los factores subyacentes (particularmente el control metabólico adecuado de la DM) combinada con un amplio desbridamiento quirúrgico y un tratamiento antifúngico prolongado. En la serie anteriormente citada, la limpieza quirúrgica fue necesaria en el 78% de los casos de OEM fúngica, frente a tan solo el 18% de los pacientes con infección de etiología bacteriana (en su mayor parte por *P. aeruginosa*) que precisaron de tal intervención⁵. Respecto al régimen antifúngico, la mayor parte de los casos publicados recibieron un triazol (fluconazol, voriconazol o itraconazol), asociado en ocasiones a anfotericina B durante las primeras semanas^{2,3,5}. La duración media del tratamiento en la revisión sistemática de la literatura fue de 178 días³, si bien no es posible establecer una recomendación firme al respecto. Solo en un caso de OEM por *A. flavus* se empleó una equinocandina (caspofungina) como parte del tratamiento (que también incluyó terapia hiperbárica y un curso prolongado de voriconazol), obteniéndose una evolución favorable⁷. En nuestro paciente el tratamiento con fluconazol se mantuvo hasta completar un total 110 días, superponible a la duración media de 100 días comunicada en la serie de Hamzany et al.⁵. Es posible que la ausencia de inmunosupresión, la administración de un ciclo de inducción con equinocandina y la menor virulencia de *Candida* en comparación con los hongos filamentosos hayan contribuido a la evidente

mejoría clínica, obviando la necesidad de cursos de tratamiento más extensos. Si bien no se aborda de forma específica el tratamiento de la OEM con compromiso de la base del cráneo, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan en la osteomielitis por *Candida* el uso de fluconazol (6 mg/kg cada 24 h) durante 6-12 meses, ya sea en monoterapia o precedido de un ciclo de al menos 2 semanas con una equinocandina⁸. En un modelo experimental de otitis media por *A. fumigatus* se demostró que el empleo de caspofungina durante 7 días se acompañaba de una respuesta clínica, microbiológica e histológica comparable a la obtenida con anfotericina B⁹. La adecuada distribución de las equinocandinas en el tejido óseo¹⁰, asociada a su favorable perfil de seguridad, convierten a este grupo de antifúngicos en una alternativa atractiva para el tratamiento de la OEM por *Candida* con extensión a la base del cráneo, tal y como pone de manifiesto la presente experiencia.

Financiación

MFR disfruta de un contrato «Miguel Servet» (CP18/00073) y MRR de un contrato de formación en investigación «Río Hortega» (CM17/00098), en ambos casos del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (España).

Bibliografía

- Guerrero-Espejo A, Valenciano-Moreno I, Ramírez-Llorens R, Pérez-Monteagudo P. Malignant external otitis in Spain. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68:23–8.
- Parize P, Chandresris M-O, Lanternier F, Poirée S, Viard J-P, Bienvenu B, et al. Antifungal therapy of *Aspergillus* invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1048–53.

- Mion M, Bovo R, Marchese-Ragona R, Martini A. Outcome predictors of treatment effectiveness for fungal malignant external otitis: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:307–13.
- Weber ML, Abela A, de Repentigny L, Garel L, Lapointe N. Myeloperoxidase deficiency with extensive candidal osteomyelitis of the base of the skull. *Pediatrics*. 1987;80:876–9.
- Hamzany Y, Soudry E, Preis M, Hadar T, Hilly O, Bishara J, et al. Fungal malignant external otitis. *J Infect*. 2011;62:226–31.
- Delsing CE, Becker KL, Simon A, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP, van de Veerdonk FL, et al. Th₁₇ cytokine deficiency in patients with *Aspergillus* skull base osteomyelitis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:140. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0891-2>.
- Ling SS, Sader C. Fungal malignant otitis externa treated with hyperbaric oxygen. *Int J Infect Dis*. 2008;12:550–2.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
- Ayçiçek A, Cetinkaya Z, Kiyici H, Kenar F, Aşık G, Kiraz N. The effects of caspofungin and voriconazole in an experimental fungal infection of the ear due to *Aspergillus*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1703–9.
- Ripp SL, Aram JA, Bowman CJ, Chmielewski G, Conte U, Cross DM, et al. Tissue distribution of anidulafungin in neonatal rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2012;95:89–94.

Mario Fernández-Ruiz^{a,*}, María Ruiz-Ruigómez^a y José Montojo^b

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^b Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mario.fdezruiz@yahoo.es (M. Fernández-Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.006>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

***Mycoplasma genitalium*: utilización de una técnica molecular comercial que facilita el análisis rápido de mutaciones asociadas con resistencia a macrólidos**



***Mycoplasma genitalium*: Using a commercial molecular technique that facilitates rapid detection of mutations associated with resistance to macrolides**

La bacteria *Mycoplasma genitalium* (MG) es una especie recientemente descrita como causa de infecciones de transmisión sexual, con una especial importancia debido a su resistencia a algunos antimicrobianos¹. El tratamiento empírico aceptado en episodios de uretritis no gonocócica es doxiciclina (guías IUSTI y ECDC) y azitromicina (guía CDC). La posología indicada de azitromicina es 500 mg/primer día y 250 mg/4 días más. La descripción en la literatura de variables y crecientes tasas de resistencia a macrólidos en MG hace necesario analizar su sensibilidad a estos antibióticos. La guía europea IUSTI recomienda el uso de pruebas moleculares para la detección de MG y resistencias asociadas, ya que aportan una ventaja clínica y proponen la terapia más adecuada. Debido al poco conocimiento en España de la sensibilidad a macrólidos de MG^{2,3}, decidimos realizar un estudio de las mutaciones asociadas a su resistencia en cepas aisladas en nuestro hospital.

Estudiamos 20 muestras clínicas congeladas a 80 °C de 17 pacientes, correspondientes a 17 episodios de infección. En estas muestras se detectó previamente MG mediante PCR comercial (BD Max Mycoplasma/Ureaplasma[®], Madrid, España). Las muestras eran 15 de 12 varones (8 exudados uretrales, 4 exudados rectales,

2 exudados balano-prepuciales y una muestra de semen) y 5 de 5 mujeres (4 exudados endocervicales y un exudado vaginal). Estos pacientes fueron estudiados en las consultas de Urología, Ginecología, Enfermedades Infecciosas y Servicio de Urgencias del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, entre abril de 2017 y septiembre de 2018. La edad media de los pacientes era de 26,2 años (18-36 años). Todas las muestras se analizaron, simultáneamente, mediante el kit ResistancePlus[®] MG (Speedx), una PCRq multiplex que detecta en un solo pocillo la presencia de MG y 5 mutaciones en el ARNr 23S asociadas a resistencias a azitromicina (A2058G, A2059G, A2058T, A2058C y A2059C).

De las 20 muestras estudiadas, 3 resultaron negativas a la detección de MG. Estas muestras habían tenido en la identificación mediante BD Max unos valores del ciclo de amplificación (Ct) mayores de 30. De las 17 muestras positivas, correspondientes a 15 episodios de infección, se encontraron mutaciones en 6 muestras correspondientes a 4 episodios (26,7%). Estas 6 muestras pertenecían a 4 pacientes (3 varones y una mujer) en los que, tras la revisión de sus historias clínicas hasta donde fue documentada, se constató que el resultado positivo para MG no fue valorado por el clínico responsable, dada la ausencia de un tratamiento específico posterior.

Es necesario ampliar este estudio con más muestras positivas para MG para valorar el nivel de resistencia en las diferentes poblaciones de estudio. La prueba ResistancePlus[®] MG fue sencilla de realizar y se adaptó a la rutina de nuestro laboratorio. La técnica PlexPCR[®] no permitió detectar MG en 3 muestras; sin embargo, considerando sus valores de Ct relativamente altos,