

However, after 5 days after admission to our PICU, the patient's condition deteriorated, with febricula and altered analytical parameters (leukocytosis 16,000/mm³, C-reactive protein 148.7 mg/L and procalcitonin 1.5 ng/mL, normal lactate). Several cultures were taken from the patient (blood, urine and bronchoalveolar lavage fluid) and from the ECMO circuit connections, and micafungin (4 mg/kg/day) was added to previous antibiotic treatment.

At 24 and 72 h, *Candida tropicallis* was found in cultures from day 1 and 3 post IFI (from all patient samples and ECMO circuit culture), with the microorganism proving susceptible to all antifungal drugs tested (fluconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, caspofungin and micafungin).

Owing to improvement of clinical and analytic parameters, we decided to watch and wait. Cultures taken at day 5 and 7 post IFI were negative. Studies to evaluate the spread of IFI were also negative (fundoscopy, echocardiogram and abdominal ultrasound).

The patient evolved favorably, with removal of ECMO support 12 days after admission to PICU, and extubation after 15 days.

The antibiotic therapy lasted 7 days in the case of piperacillin-tazobactam, 12 days for amikacin and 12 days for vancomycin. IFI was treated with micafungin during the 12 days the patient was on ECMO, following which it was de-escalated to fluconazole, which was maintained for a further 7 days. Micafungin therapeutic levels were not monitored because in this moment the technique was not available.

The patient was discharged from hospital with no complications.

According to clinical practice guidelines, such as IDSA,¹ empirical treatment of IFI depends on the clinical condition of the patient.

In our case, administration of echinocandins was chosen due to patient severity and the anti-biofilm action of the drug, an important factor to consider in patients ECMO support.

Among anti-fungal drugs and among echinocandins, micafungin seems to be the most effective against the biofilm caused by *Candida* spp, as shown by Tawara,² by Jacobson³ and by Cateau.⁴ Fluconazole is commonly indicated for pediatric patients, although in ECMO cases higher doses are needed because of the increase in the volume of distribution. For prophylaxis, the fluconazole recommended dosage is 25 mg/kg weekly, but even doses of 30–40 mg/kg may be needed for treatment.⁵

At a clinical level, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recommends that the catheter should be removed in catheter-related *Candida* infections.⁶ In contrast, the study by Nucci questioned the need to remove the central catheter in patients with CLABSI by *Candida*,⁷ since overall results show no significant benefit regarding fungal eradication, recurrence or survival in patients with early catheter removal. The authors hypothesize that the lack of benefit from catheter removal

could be due to the antibiofilm activity of the antifungal treatment received (micafungin, caspofungin or liposomal amphotericin B). Ramage et al. recently summarized the significant role of *Candida* biofilm in infections and its difficult diagnosis and management. In addition to catheter removal, antifungal lock therapy (even with ethanol) and antifungal drugs with antibiofilm activity are recommended for *Candida* biofilm infections.⁸

The case presented here supports earlier findings that catheter removal may be avoided in some cases when highly anti-biofilm active drug, such as micafungin, are administered.

Conflict of interest

Nothing declared.

References

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
2. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:57–62.
3. Jacobson MJ, Steckelberg KE, Piper KE, Steckelberg JM, Patel RAT. In vitro activity of micafungin against planktonic and sessile *Candida albicans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2638–9.
4. Cateau E, Berjeaud JM, Imbert C. Possible role of azole and echinocandin lock solutions in the control of *Candida* biofilms associated with silicone. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:380–4.
5. Watt KM, Massaro MM, Smith B, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Laughon MM. Pharmacokinetics of moxifloxacin in an infant with *Mycoplasma hominis* meningitis. *Pediatric Infect Dis J.* 2012;31:197.
6. Cornely O, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholay O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:19–37.
7. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010;51:295–303.
8. Ramage G, Robertson SN, Williams C. Strength in numbers: antifungal strategies against fungal biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:114–20.

Iolanda Jordan^a, Mónica Balaguer^a, Lluïsa Hernandez-Platero^a, Miquel Villaronga^{b,*}

^a Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^b Pharmacy Service, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: ijordan@hsjdbcn.org (M. Villaronga).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.10.005>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Baja prevalencia de aislados *mcr-1* positivos en enterobacterias en nuestra área



Low prevalence of *mcr-1* positive Enterobacteriaceae isolates in a health area

Sr. Editor:

Recientemente se ha descrito un nuevo determinante de resistencia a colistina de codificación plasmídica (*mcr-1*) en enterobacterias en China¹. El gen *mcr-1* fue detectado en aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* procedentes de muestras

de ganado porcino, carnes de pollo y cerdo, e incluso en aislados clínicos¹. Posteriormente, este gen ha sido detectado en Europa, África y América del Sur^{2–4}, incluyendo también aislados de *Salmonella enterica* ser. *Typhimurium*². La presencia de un determinante de resistencia a colistina de diseminación horizontal, en un contexto epidemiológico en el que se está produciendo una emergencia de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas y bacilos gramnegativos multiresistentes, supone una amenaza sanitaria, ya que este antibiótico es una de las escasas opciones terapéuticas disponibles. El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de este nuevo determinante en nuestra área sanitaria.

Entre abril y mayo de 2016, en el Servicio de Microbiología del Hospital Virgen Macarena (área sanitaria de 481.263 habitantes) se estudiaron un total de 1260 aislados de enterobacterias. El estudio de sensibilidad se realizó por microdilución en caldo utilizando paneles comerciales MicroScan® (Beckman Coulter, EE.UU.) empleándose los criterios de EUCAST 2016 para la interpretación de las CMI de colistina (resistencia > 2 µg/ml) (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>). Aquellos aislados que presentaron una CMI para colistina > 2 mg/l, descartando los aislados pertenecientes a los géneros *Proteus*, *Morganella* y *Providencia* (n = 19) (no hubo ningún aislado de *Serratia marcescens* en este periodo), se estudiaron mediante E-Test® (BioMérieux).

En 24 aislados (1,9%) se observó un valor de CMI a colistina por MicroScan® > 2 mg/l e incluían 18 aislados de *E. coli* (2%), 3 de *K. pneumoniae* (1,6%), 3 de *S. enterica* (9%) y uno de *Enterobacter aerogenes* (4%). El valor de CMI a colistina mediante E-test® fue inferior a 0,5 mg/l en 22 (92%) aislados, y 2 aislados de *E. coli* (0,2% respecto al total de *E. coli* estudiados) mostraron valores de 4 mg/l. La detección de *mcr-1* fue positiva en uno de los 2 aislados mediante PCR utilizando cebadores previamente descritos¹, y posterior secuenciación. El aislado procedía de una muestra de orina de atención primaria de una mujer de 56 años sin enfermedad urinaria previa y sin tratamiento previo con colistina. Este aislado correspondía a una cepa de *E. coli* ST58 mediante MLST (<http://mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli/>) del filogruppo B1, que era también resistente a ampicilina, piperacilina, tetraciclina, ácido nalidíxico y cotrimoxazol. Se llevó a cabo la extracción de plásmidos mediante el método de Kieser y posterior electroporación en *E. coli* DH10 seleccionado con agar Mueller-Hinton, suplementado con 2 mg/l de colistina. El plásmido se caracterizó como IncX4 mediante el subtipado del replicón IncX⁵. Cabe destacar la discrepancia observada entre los resultados obtenidos con los paneles MicroScan® y el método E-testv (22 aislados), lo cual ha sido ya comentado recientemente en varios estudios en los que la correlación entre el sistema automatizado MicroScan® y el método de referencia (microdilución en caldo) fue inferior que la del E-test®^{6,7}. En función de esto, en los casos de discrepancias, tomamos los valores del E-test® como referencia.

La prevalencia de este determinante en aislados clínicos durante el periodo de estudio en nuestra área es muy baja (0,2% del total de aislados de *E. coli* y 0,08% del total de enterobacterias excluyendo las naturalmente resistentes a colistina), similar a lo observado en el Reino Unido (0,05%)², e inferior a lo descrito en China (1,1%)¹. Asimismo, la prevalencia en aislados de origen animal en Europa es baja (1,2% en España⁸, 1,5% en Holanda⁹), en comparación con China (20,6%)¹. Se ha descrito también la presencia del gen *mcr-1* en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y enterobacterias productoras de carbapenemasas¹⁰, sin embargo, no existen datos sobre su prevalencia. La presencia de este determinante de resistencia ha sido detectado previamente en plásmidos de diferentes grupos de incompatibilidad (IncI2, X4, H12 y P)¹¹, que no codificaron mecanismos de resistencia plasmídicos adicionales a otras familias de antibióticos, lo cual coincide con la ausencia de multiresistencia en nuestro aislado *mcr-1* positivo (sensible a cefalosporinas, aminoglucósidos y fluorquinolonas). Para conocer el grado de diseminación de este determinante en nuestro país y los factores que la favorecen, sería interesante realizar estudios de monitorización en aislados clínicos.

Como conclusión, colistina es una de las alternativas activas frente a enterobacterias y gramnegativos multiresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, cuya prevalencia de resistencia mediada por plásmidos en aislados clínicos es muy baja en nuestro medio. Sin embargo, consideramos importante monitorizar la frecuencia de este determinante.

Bibliografía

1. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:161–8.
2. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M, et al. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2300–5.
3. Rapoport M, Faccione D, Pasteran F, Ceriana P, Albornoz E, Petroni A, et al. First description of *mcr-1*-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli* in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4412–3.
4. Coetzee J, Corcoran C, Prentice E, Moodley M, Mendelson M, Poirel L, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance (MCR-1) among *Escherichia coli* isolated from South African patients. *S Afr Med J.* 2016;106:449–50.
5. Johnson TJ, Bielak EM, Fortini D, Hansen LH, Hasman H, Debroy C, et al. Expansion of the IncX plasmid family for improved identification and typing of novel plasmids in drug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Plasmid.* 2012;68:43–50.
6. Perez LR. Evaluation of polymyxin susceptibility profile among KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* using E-test and MicroScan WalkAway automated system. *APMIS.* 2015 Nov;123:951–4.
7. Pérez-García F, Cercenado E, Marín M, Bouza E. Falsa resistencia de bacilos Gram-negativos a la colistina con el panel MicroScan® Neg MIC 44 en comparación con el método estándar de microdilución en caldo y con E-test. XX Congreso Nacional SEIMC. 2016.
8. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. *Res Vet Sci.* 2016;105:134–5.
9. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, de Bruyne K, Friedrich AW, et al. Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill.* 2016;21, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30149>
10. Du H, Chen L, Tang YW, Kreiswirth BN. Emergence of the *mcr-1* colistin resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:287–8.
11. Li A, Yang Y, Miao M, Chavda KD, Mediavilla JR, Xie X, et al. Complete sequences of *mcr-1*-harboring plasmids from extended spectrum β-lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4351–4.

Víctor José Heras-Cañas^{a,*}, Lorena López-Cerero^b,
Paula Díaz de-Alba^c y Álvaro Pascual^{b,c}

^a Unidad de Gestión Clínica de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^b Unidad Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.jhc88@gmail.com (V.J. Heras-Cañas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.09.004>
0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.