

PERFIL ETIOLÓGICO Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN 1740 INFECCIONES URINARIAS DE LA COMUNIDAD EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA, ARGENTINA

Ignacio Martos¹, Guadalupe Colucci Camusso¹, Mauricio Alborno¹, Julio Barros Nore¹, Rodrigo Juaneda¹, Diego Federico Belisle¹ y Daniela Furiasse².

¹Servicio de Urología. Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina.

²Laboratorio de Microbiología. Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina.

Resumen.- INTRODUCCIÓN: Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más comunes que afectan al ser humano a lo largo de su vida y constituyen un problema de salud frecuente tanto en el ámbito comunitario como nosocomial. El conocimiento de las características microbiológicas, perfil de sensibilidad y factores de riesgo permiten optimizar el manejo de las ITU minimizando el incremento de resistencia antibiótica (RA), estableciendo tratamientos precoces para reducir la morbilidad y la gravedad de la infección.

Este estudio tiene como objetivo establecer cuáles son los microorganismos responsables de las infecciones urinarias de la comunidad en nuestro medio y determinar su RA.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de todos los pacientes con primer episodio de ITU registrado en el Sanatorio Allende de la ciudad de Córdoba, Argentina a los cuales se les solicitó urocultivo (URC), desde enero de 2016 a diciembre 2017.

RESULTADOS: Se analizaron 3636 URC positivos de los cuales 1740 cumplieron con los criterios de inclusión. Del total analizado 90,2% (n=1570) fueron de sexo femenino. El promedio de edad fue 37,8 años (DE=15,2).

Escherichia coli fue el microorganismo aislado en mayor frecuencia en un 80,3% seguido de *S. saprophyticus* en un 8,0%. El grupo etario de 18-30 años (40,1%) demostró la mayor proporción de microorganismos, en donde observamos mayor prevalencia de *E. coli* y *S. saprophyticus*. Del total de aislamientos se obtuvieron las siguientes resistencias adquiridas: 47,6% de los microorganismos fueron resistentes a ampicilina, 29,6% a cotrimoxazol, 15,2% a ciprofloxacina, 4,6% a cefalosporinas de 1° generación, 3,4% a cefixima, 2,3% a amoxicilina-clavulánico, 1,2% a gentamicina y 1% a nitrofurantoína.

CONCLUSIÓN: *E. Coli* fue el patógeno más frecuente en nuestro entorno, con altas tasas de resistencia a ampicilina, fluoroquinolonas y TMS, confirmando la necesidad de estudios periódicos para determinar el tratamiento antibiótico empírico más óptimo.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana. Infecciones urinarias. Betalactamasas de espectro extendido.



CORRESPONDENCIA

Ignacio Martos
Obispo Oro n°42
Barrio Nueva Córdoba
CP: 5000 Cordoba Capital (Argentina)

nachmartos07@gmail.com

Aceptado para publicar: 15 de junio 2020

Summary.- INTRODUCTION: *Urinary tract infections (Uti) are one of the most common infections that affect humans throughout their lives and are a common health problem both at the community and at the nosocomial level. Knowing microbiological characteristics, sensitivity profile and risk factors allow to optimize the management of Utis minimizing the increase of antibiotic resistance (AR) and establishing early treatments to reduce the morbidity and severity of infection. This study aims to establish which microorganisms are responsible for urinary tract infections in our community and determine their AR.*

PATIENTS AND METHODS: *An observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study of all patients with the first episode of UTI recorded at the Sanatorio Allende in the city of Cordoba, Argentina, who were requested to undergo urine culture (URC), from January 2016 to December 2017.*

RESULTS: *3636 positive URC were analyzed, of which 1740 met the inclusion criteria. Of the total analyzed 90.2 % (n=1570) were female. The average age was 37.8 years (SD=15.2).*

Escherichia coli was the microorganism most frequently isolated in 80.3% followed by S. saprophyticus in 8.0%. The age group of 18-30 years (40.1%) showed the highest proportion of microorganisms, where we observed the highest prevalence of E. coli and S. saprophyticus. The following acquired resistances were obtained from the total isolations: 47.6% of the microorganisms were resistant to ampicillin, 29.6% to cotrimoxazole, 15.2% to ciprofloxacin, 4.6% to first generation of cephalosporins, 3.4% to cefixime, 2.3% to amoxicillin-clavulanic, 1, 2% to gentamicin and 1% to nitrofurantoin.

CONCLUSION: *E. Coli was the most prevalent pathogen in our environment, with high rates of resistance to ampicillin, fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole, confirming the need for periodic studies to determine the most optimal empirical antibiotic treatment.*

Keywords: *Antimicrobial resistance. Urinary tract infections. Extended spectrum beta-lactamases.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más comunes que afectan al ser humano a lo largo de su vida y constituyen un problema de salud frecuente tanto en el ámbito comunitario como nosocomial (1). En el mundo se

diagnostican 150 millones de ITU al año y se estima que el 20-40% de las mujeres mayores de 18 años padecerá al menos una, a lo largo de su vida (2,3). Más del 90% de las infecciones urinarias son de etiología monomicrobiana siendo *Escherichia coli* (*E. coli*) el principal uropatógeno prevalente y responsable del 75-90% de los casos, seguido de otros microorganismos tales como *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus spp*. (4,5).

Distintos factores epidemiológicos como la edad, el sexo, la existencia de enfermedades de base, antecedentes previos de instrumentación urinaria, hospitalización reciente y exposición antibiótica modifican el curso evolutivo de las ITU (6).

El perfil de sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos que producen ITU de la comunidad ha sufrido modificaciones a lo largo de los años contribuyendo a un incremento en la resistencia de diversos antibióticos en nuestro medio tales como fluoroquinolonas, cefalosporinas, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico (AMC) y cotrimoxazol (TMS) (7-9). Uno de los factores responsables de la variación de sensibilidad antibiótica es la adquisición de mecanismos de resistencias, como las enterobacterias que producen la enzima betalactamasa de espectro extendido (BLEE), capaz de hidrolizar el anillo betalactámico. Todos estos sucesos conllevan a falla terapéutica e incremento en los costos de tratamiento (10-12).

El conocimiento de las características microbiológicas, perfil de sensibilidad y factores de riesgo permiten optimizar el manejo de las ITU minimizando el incremento de resistencia antibiótica (RA), estableciendo tratamientos precoces para reducir la morbilidad y la gravedad de la infección (13,14).

Este estudio tiene como objetivo establecer cuales son los microorganismos responsables de las infecciones urinarias de la comunidad en nuestro medio y determinar su RA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de todos los pacientes con primer episodio de ITU registrado en el Sanatorio Allende de la ciudad de Córdoba, Argentina a los cuales se les solicitó urocultivo (URC), desde enero de 2016 a diciembre 2017. Las muestras se obtuvieron por micción espontánea según técnicas habituales descritas (15).

Se incluyeron muestras obtenidas de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con sospecha clínica y confirmación microbiológica de ITU adquirida en la comunidad.

Se excluyeron embarazadas, pacientes con alteraciones estructurales y/o funcionales de las vías urinarias (vejiga neurogénica, litiasis urinaria, anomalías anatómicas de las vías urinarias, reflujo vesicoureteral), pacientes que se realizan cateterismo urinario permanente o intermitente, inmunodeprimidos, hospitalizados o institucionalizados, URC positivos sin sintomatología (bacteriuria asintomática) e ITU previas con URC positivo.

Todas las muestras de orina fueron sembradas en Agar Sangre humana y Agar CLED (Agar Cistina lactosa deficiente en electrolitos) y el recuento de leucocitos fue realizado en cámara de Neubauer. La sensibilidad antibiótica fue realizada por método de difusión de discos y método automatizado Phoenix Beckton Dickinson (BD) determinación de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). La interpretación de los perfiles de sensibilidad se basó en los puntos de cortes establecidos por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (16).

Con las variables numéricas se calcularon media, desviación estándar, mediana, y para variables categóricas las frecuencias porcentuales. Para todos los cálculos se utilizó el programa INFOSTAT®.

RESULTADOS

Se analizaron 3636 URC positivos de los cuales 1.740 cumplieron con los criterios de inclusión. Del total analizado 90,2% (n=1569) corresponden a sexo femenino y el 9,8% (n=171) a sexo masculino. El promedio de edad fue 37,8 años (DE=15,2), una mediana de 35 años, y el rango etario fue de 18-90. Los agentes etiológicos expresados porcentualmente se visualizan en la Figura 1. *E. coli* fue el microorganismo aislado en mayor frecuencia, en un 80,3%, seguido de *S. saprophyticus* en un 8,0%. En la Tabla I se representan los diferentes agentes etiológicos hallados por grupos etarios. El grupo etario de 18-30 años (40,1%) demostró la mayor proporción de microorganismos, en donde observamos mayor prevalencia de *E. coli* y *S. saprophyticus*. El resto de los rangos etarios presentaron las siguientes proporciones: 31-40 años (24,4%); 41 a 50 años un (24,7%); 51-60 años un (1,0%); 61-70 años un (5,5%); y los mayores de 70 años un (4,3%). Situándose en menores de 50 años de edad de sexo femenino el 82,68% de la muestra.

Del total de aislamientos se obtuvieron las siguientes resistencias adquiridas: 47,6% de los microorganismos fueron resistentes a ampicilina, 29,6% a TMS, 15,2% a ciprofloxacina, 4,6% a cefalosporinas de 1° generación, 3,4% a cefixima, 2,3% a AMC, 1,2% a gentamicina y 1% a nitrofurantoína.

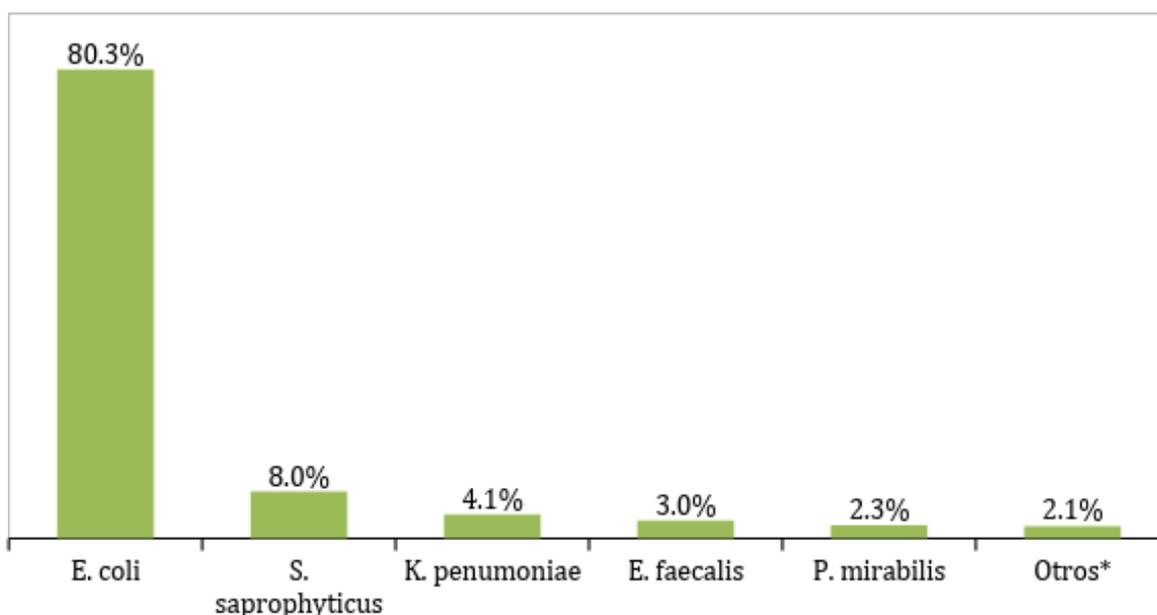


Figura 1. Etiología de las ITU.

*Otros: *S. aureus* (0,7%), *E. cloacae* (0,5%), *K. aerogenes* (0,2%), *P. aeruginosa* (0,2%), *K. oxytoca* (0,2%), *M. morgani*, *P. agglomerans*, *P. penneri* y *S. marcescens* (todas estas últimas con 0,1%).

Tabla I. Distribución de microorganismos por Grupo etario.

Microorganismo	18-30 (n=698)	31-40 (n=425)	41-50 (n=429)	51-60 (n=17)	61-70 (n=96)	Más de 70 (n=74)
<i>E. coli</i>	77,7%	82,8%	81,6%	82,4%	86,5%	75,7%
<i>S. saprophyticus</i>	13,3%	5,9%	4,9%	0,0%	1,0%	0,0%
<i>K. pneumoniae</i>	2,6%	2,8%	5,8%	11,8%	9,4%	8,1%
<i>E. faecalis</i>	1,4%	3,5%	4,4%	0,0%	3,1%	8,1%
<i>P. mirabilis</i>	2,9%	3,1%	0,7%	5,9%	0,0%	4,1%
Otros	2,1%	1,9%	2,6%	0,0%	0,0%	4,1%

Las resistencias de *E. coli* según grupos etarios se visualizan en las Figuras 2 y 3 respectivamente. Con respecto al resto de los bacilos gram negativos el número de aislamientos con resistencias adquiridas se visualizan en la Tabla II.

Los microorganismos gram positivos presentaron las siguientes resistencias adquiridas: a ciprofloxacina 2 aislamientos (0,1%) que corresponden a *E. faecalis*; y a TMS 3 aislamientos (0,2%) que corresponden *S. saprophyticus*.

El resto de los microorganismos aislados se comportaron como fenotipos salvajes.

Del total de aislamientos, el 3,3% (N=57) corresponden a cepas productoras de BLEE. De éstas,

51 casos (2,9%) corresponden a *E. coli*, 4 (0,2%) a *K. pneumoniae*, 1 (0,06%) a *P. mirabilis* y 1 (0,06%) a *K. aerogenes*.

Del total de cepas de *E. coli* productoras de BLEE, presentaron las siguientes resistencias acompañantes: TMS (66,7%); ciprofloxacina (56,9%); AMC (17,6%); nitrofurantoína (3,9%).

DISCUSIÓN

El análisis de este estudio proporciona información acerca de los microorganismos prevalentes y sus resistencias antibióticas en nuestra institución, siendo esta, un centro privado con un gran volumen

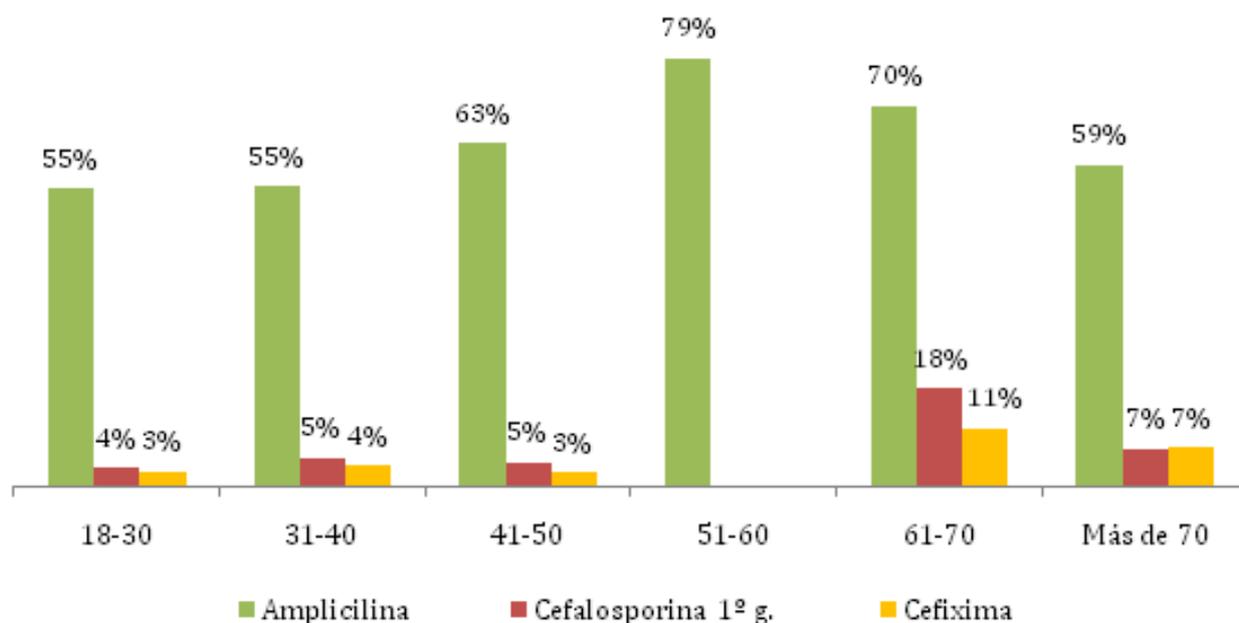


Figura 2: Resistencia de *E. Coli* a β -lactámicos según grupo etario.

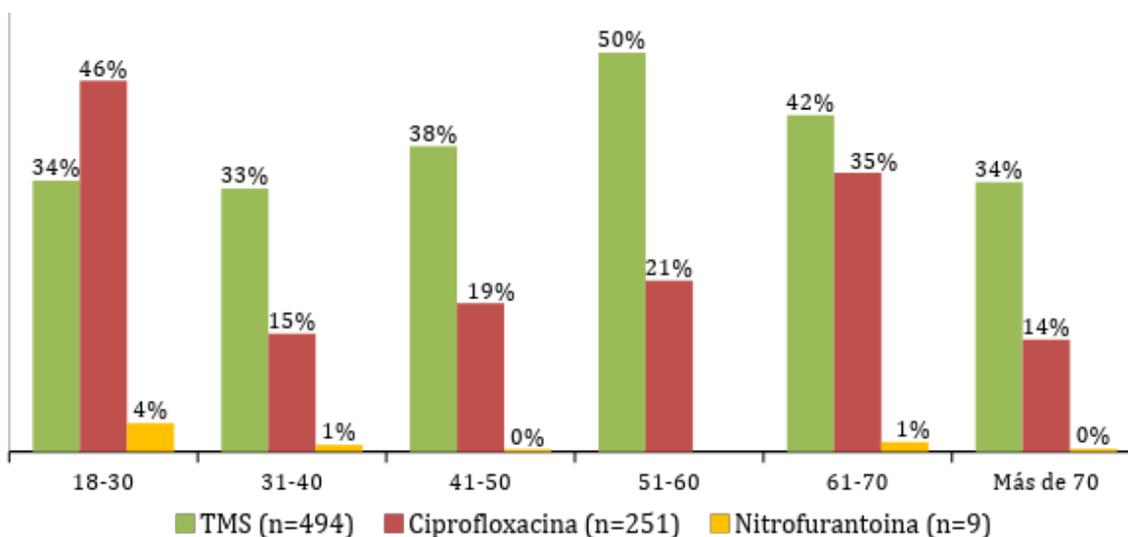


Figura 3. Resistencia de *E. Coli* a TMS, Ciprofloxacin y Nitrofurantoina según grupo etario.

de derivaciones desde las diferentes regiones del país, destacándose la amplia heterogeneidad de la población estudiada. El principal uropatógeno de las infecciones urinarias de pacientes de la comunidad fue *E. coli* con un 80,3% de aislamientos, seguido de *S. saprophyticus* con un 8,0%. Podemos observar, la prevalencia de estos 2 últimos uropatógenos entre los primeros 2 rangos etarios analizados; su disminución y la aparición de enterobacterias con el aumento de la edad concomitante. Este hallazgo es esperable en adultos jóvenes y de mediana edad tal como se ha descrito en la literatura (1,8,17-22).

Analizando las resistencias adquiridas, observamos un 47,6% a ampicilina, seguido de un 29,6% para TMS, y el 15,2% para ciprofloxacin. Estos últimos 2 agentes antimicrobianos son muy utilizados para el tratamiento de las ITU de la comunidad dado a su alta eficacia, buena concentración en la vía urinaria y corto tiempo de tratamiento, sin embargo, las guías urológicas, americanas y europeas recomiendan de acuerdo a su epidemiología y patrones de sensibilidad, como antibióticos de primera elección a fosfomicina trometamol, nitrofurantoina y pivmecillinam; y entre los antibióticos alternativos sugieren a trimetoprima sola o asociada a sulfametoxazol cuando su RA es menor al 20%, limitando las fluoroquinolonas y aminopenicilinas solo para infecciones más severas, con sensibilidad previamente documentada y finalmente minimizar el incremento de resistencia a estos agentes.

Comparando nuestra RA a cefalosporinas de 1ª generación (4,6%), cefixima (3,4%), y nitrofurantoina (1%) observamos en estos agentes una alternativa de tratamiento de primera línea. La Sociedad Argentina de Infectología (S.A.D.I.) en su consenso

intersociedades publicado en 2018 demostró en base al trabajo de López Furst MJ et al. el uso de nitrofurantoina, cefalexina y fosfomicina trometamol como primera opción en ITU baja no complicada, resguardando el uso de la ciprofloxacin y las cefalosporinas de 3ª generación para pielonefritis. No obstante en nuestro medio, la nitrofurantoina es poco utilizada, dada la dificultad en el cumplimiento terapéutico (18,23,24). Leoni A, y col. publicaron en la ciudad de Córdoba, 349 casos de ITU en adultos mayores de 65 años de edad, arrojando estos, patrones de resistencia superiores a los de nuestro trabajo. Siendo importante destacar la diferencia en cuanto a los criterios de selección de pacientes (26).

Los microorganismos productores de BLEE han sido desde siempre un problema asociado a infecciones en el nosocomio, sin embargo se han notificado cada vez más los hallazgos de estas cepas en la comunidad principalmente en ITU (7,24,25). En este estudio se obtuvo un 3,3% de cepas productoras de BLEE, que además traen como resistencia acompañante a TMS y ciprofloxacin principalmente.

Este estudio presenta ciertas limitaciones debido en parte a que la población fue establecida a partir de la recepción de URC en la institución, no definiendo un límite geográfico o una población autónoma; y por otro lado no se especifica en el mismo el ATB empírico utilizado ni su relación con las tasas de resistencias encontradas.

Este estudio constituye una actualización de los patrones de sensibilidad de ITU en nuestra institución. Se obtuvieron un total de 1.740 urocultivos positivos de pacientes ambulatorios en dos años. En nuestro conocimiento es el trabajo con mayor casuís-

Tabla II. Número de aislamientos resistentes a antibióticos.

Microorganismos	Ciprofloxacina	TMS	Nitrofurantoína	Ampicilina	Cefalosporina de 1°G	AMC	Cefixima	Gentamicina
K. pneumoniae	4	7	4		4	2	4	0
K. oxytoca	1	1			0	0	0	0
K. aerogenes	0	1	1				0	1
P. mirabilis	3	8		10	2	1	2	1
P. aeruginosa	2							1
E. cloacae	0	1	1				0	0
M. morgani	0	0	1				0	0
P. agglomerans	0	0	0	1	0	0	0	0
S. marcescens	0	0	1				0	0

tica durante la última década en nuestra población. Sería de interés futuro, ampliar la población y determinar la correlación entre tratamiento empírico y tasas de resistencia, con la finalidad de proponer estrategias terapéuticas adecuadas, teniendo en cuenta la emergencia de cepas productoras de BLEE.

CONCLUSIÓN

E. Coli fue el patógeno más frecuente en nuestro entorno, con altas tasas de resistencia a ampicilina, fluoroquinolonas y TMS, confirmando la necesidad de estudios periódicos para determinar el tratamiento antibiótico empírico más óptimo.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

**1. Jean SS, Coombs G, Ling T, Bajali V, Rodriguez C, Mikamo H, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Apr; 47(4):328-34.

- *2. G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, et al. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology 2019.
- **3. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrebola-Pajares A, Sopeña-Sutil R, Benitez-Sala R. et al. Community-associated urinary infections requiring hospitalization: Risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. *Actas Urol Esp* 2015; 39:104-11
- *4. Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza J.M, Pérez Méndez C, Inglada L. The etiology of urinary tract infections and the antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *Rev Esp Quimioterap*, junio 2005; Vol.18 (No 2): 124-135
- *5. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopez A, Fernandes C. et al. Evaluation of the Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired Urinary Tract Infection. *Acta Med Port* 2014 Nov- Dec; 27(6):737-742.
- *6. Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L, et al. Consensus document of the Spanish Urological Association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Actas Urol Esp*. 2015;39(6):339-348
- *7. Cordova E, Lespada M, Cecchini D, Jacob N, Gomez N, Gutfra G, et al. Prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones del tracto urinario de la comunidad y asociadas a los cuidados de la salud. actualizaciones en sida e infectología. buenos aires. junio 2014. volumen 22. número 84:33-38

- *8. Wong CKM, Kung K, Au-Doung PLW, Ip M, Lee N, Fung A, et al. (2017) Antibiotic resistance rates and physician antibiotic prescription patterns of uncomplicated urinary tract infections in southern Chinese primary care. *PLoS ONE* 12(5): e0177266.
- *9. Hickerson AD, Carson CC. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 May; 15(5):519-32.
- *10. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. for the NAUTICA Group. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27:468-75.
- *11. Marchetti E, González L, Cossutta S. Prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido provenientes de urocultivos de pacientes pediátricos ambulatorios. Córdoba. Marzo 2017
- **12. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas urológicas españolas*, 2014; 38(10), 678-684.
- *13. Carlos Pigrau-Serrallach. Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23 Supl 1:28-39
- *14. Andreu A, Cachob J, Coirac A, Lepe J. A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:52-7
- *15. Lopardo H, Bantar, C. Urocultivo. Procesamiento, Criterios de Interpretación e Informe. *Apuntes de Laboratorios Volumen III. Laboratorios Britania, Buenos Aires*, 2013.
- *16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
- **17. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;73(4):354-60.
- *18. Bertoni, G, Pessacq, P, Guerrini, M, Calmaggi A, Barberis F, Jorge L, et al. Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. *Medicina (B. Aires)* [online]. 2017, vol.77, n.4 pp.304-308.
- *19. Bantar C. Sistema informático de resistencia. *Boletín N 167 de SADEBAC de 2004-feb 2005*
- **20. Andreu A, Alósb J, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:4-9
- *21. Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari AC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Nov; 101(7):741-8.
- *22. Andreu A, Planells I. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin* 2008;130:481-6
- *23. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG. Et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases
- *24. Lopez Furst MJ, Mykietiuik A, Pessacq P, Scapellato PG, Clara L, Nemirovsky C, et al. Community-acquired uncomplicated urinary tract infections (UTI): current etiology and antimicrobial susceptibility in Argentina. A prospective, observational, multicenter study. Abstract number: SADI 03.005. *International Journal of Infectious Diseases* 738 (2018)3-398.
- *25. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015
- **26. Leoni A, Monterisi A, Acuña P. Infecciones del tracto urinario de la comunidad en el paciente adulto mayor. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2017 Mar; 74(1):10-17