



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 34

Número 4

Agosto 2021

Páginas: 269-401



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en
Science Citation Index
Expanded (SCI),
Index Medicus (MEDLINE),
Excerpta Medica/EMBASE,
Índice Médico Español (IME),
Índice Bibliográfico en Ciencias
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2020
Sociedad Española de
Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de
soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
Vic+DreamStudio

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según lo previsto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) 2016/679 del Parlamento Europeo, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por e-mail a la Sociedad Española de Quimioterapia (info@seq.es)

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
F. Cobo (Granada)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
N. Cobos (Madrid)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
C. De la Calle (Barcelona)
M. Domínguez-Gil (Valladolid)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
A. Estella (Cádiz)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)

J. Fortún (Madrid)
J. J. Gamazo (Vizcaya)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)

M. Ortega (Barcelona)
J. Oteo (Madrid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Xydalba®
dalbavancina



**XYDALBA®, EL ÚNICO ANTIBIÓTICO
QUE PERMITE TRATAR TODO EL CURSO
DE LA INFECCIÓN* CON 1 SOLA DOSIS
INTRAVENOSA EN 30 MINUTOS^{1,2}**

Xydalba®

*Indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos.¹


ANGELINI
PHARMA

BIBLIOGRAFÍA:

1- Ficha técnica Xydalba
2- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Criterios de búsqueda: Principio activo (dalbavancina), cantidad de principios activos (1) y comercializado. Disponible en [último acceso febrero 2021]: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 34
Número 4
Agosto 2021

Revisión	Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión	269
	Emilio Bouza, Rafael Cantón Moreno, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González Del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Francisco Javier Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Silvia De Pablo, Brühlmann, Jesús Porta Etessam, Mar Santos Sebastián	
	Hospitales temporales en tiempos de pandemia de COVID. Un ejemplo y una visión práctica	280
	Francisco Javier Candel, Jesús Canora, Antonio Zapatero, Raquel Barba, Juan González Del Castillo, Gonzalo García-Casasola, Jesús San-Román, Ruth Gil-Prieto, Pablo Barreiro, Marcos Fragiell, Fernando Prados, Pablo Busca, Jesús Vázquez-Castro, Javier Marco	
	Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID-19	289
	José Barberán, Lourdes Cristina Barberán, Alicia de la Cuerda	
Revisión sistemática	Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España	298
	Ricard Ferrer, Alex Soriano, Rafael Cantón, José Luis Del Pozo, Carol García-Vidal, José Garnacho-Montero, Nieves Larrosa, Pedro Rascado, Miguel Salavert, Vicente Pintado, Beatriz Pellicer, Xavier Badía	
Originales	Valor pronóstico de biomarcadores estáticos y dinámicos en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo	308
	Macarena Hormanstorfer, Héctor Borodowski, Kevin Nelson, María Jazmín Patrosso, Ingrid Kolland, Luca Italiano, Verónica Inés Casali, Paloma Victoria Barrios, Luis Felipe Hernández Sepulveda, María Eugenia Tanaro, Cynthia Aldana Petraglia, Alexia Denisse Aguzeko, Cecilia Luna, Carlos Mouse, Ignacio Gandino, Jose Luis Presas, Francisco Paulin	
	Efectividad, seguridad e impacto económico del régimen de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en una cohorte de pacientes adultos infectados por VIH-1 en la práctica clínica real	315
	Marta Gutiérrez-Lorenzo, Daniel Rubio-Calvo, Joaquín Urda-Romacho	
	Aumento de las infecciones por virus del herpes simple tipo 1 y polimicrobianas del aparato genital, en la población general de una ciudad media española	320
	Concepción Pérez-Torralba, María Ruiz-Olivares, Sara Sanbonmatsu-Gámez, Manuela Expósito-Ruiz, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	Infecciones secundarias en pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19: ¿un asunto pasado por alto?	330
	Alejandro Suarez-De-La-Rica, Patricia Serrano, Rodrigo De-La-Oliva, Pedro Sánchez-Díaz, Pilar Molinero, Iker Falces-Romero, Carlos Ferrando, Jordi Rello, Emilio Maseda	

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 34
Número 4
Agosto 2021

Originales

Experiencia con el uso de siltuximab en pacientes con infección por SARS-CoV-2 337

Fernanda Meira, Laia Albiach, Cristina Carbonell, José-Ángel Martín-Oterino, Mercedes Martín-Ordiales, Laura Linares, Irene Macaya, Daiana Agüero, Juan Ambrosioni, Marta Bodro, Celia Cardozo, Mariana Chumbita, Lorena De La Mora, Nicole García-Pouton, Carolina García-Vidal, Ana González-Cordón, Marta Hernández-Meneses, Alexy Inciarte, Montserrat Laguno, Lorna Leal, Laura Morata, Pedro Puerta-Alcalde, Verónica Rico, Laura Letona, Alberto Cózar-Llistó, Gerard Dueñas, Montserrat Solá, Berta Torres, Jhon Rojas, Antonio Moreno, Estela Moreno-García, Manuel Torres, José A Martínez, Alex Soriano, Felipe García

Características clínicas y evolutivas de 1.331 pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte española HM 342

Pablo Cardinal-Fernández, Esteban García Cuesta, José Barberán, José F. Varona, Alberto Estirado, Alberto Moreno, Julio Villanueva, Mercedes Villareal, Orville Baez-Pravia, Justo Menéndez, Paula Villares, Alejandro López Escobar, Jesús Rodríguez-Pascual, Cristina Almirall, Eduardo Domínguez, Carlos Pey, Antonio Ferreiro, Manuel Revilla Amores, Nike Sánchez, Santiago Ruiz De Aguiar, José M. Castellano

Mapa de la atención a las infecciones de transmisión sexual en los servicios de urgencias españoles 353

Óscar Miró, Emilia Miró, Eric Jorge García-Lamberechts, Alberto Villamor Ordozgoiti, Juan González Del Castillo

Originales breves

Impacto de las medidas higiénicas y de distanciamiento social frente al SARS-CoV-2 sobre las infecciones respiratorias causadas por otros virus 365

Jordi Reina, Ricardo M. Arcay, María Busquets, Herminia Machado

Carga viral mutacional para inhibidores de la transcriptasa reversa y proteasa en embarazadas infectadas por VIH con resistencia transmitida en Argentina 371

Diego Cecchini, Javier Sfalcin, Inés Zapiola, Alan Gómez, Silvina Fernández Giuliano, Lilia Mammana, Analía Seravalle, Claudia Rodríguez, Fabian Fay, María Belén Bouzas

Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de Urgencias 376

Agustín Julián-Jiménez, Juan González Del Castillo, Eric Jorge García-Lamberechts, Rafael Rubio Díaz, Itziar Huarte Sanz, Carmen Navarro Bustos, Francisco Javier Martín-Sánchez, Francisco Javier Candel González, En Nombre Del Grupo Infurg-Semes

Cartas al Director

Eventos adversos poco frecuentes de la terapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin: informe de tres casos 383

Bahadır Topuz, Murat Zor, Sercan Yilmaz, Engin Kaya

Estudio comparativo de ingresos por COVID-19 entre la primera y la segunda onda en una cohorte de 1.235 pacientes 387

Pilar López-Juárez, Leticia Serrano-Oviedo, José Manuel Pérez-Ortiz, Inmaculada García-Jabalera, Natalia Bejarano-Ramírez, Francisco Javier Gómez-Romero, José Ramón Muñoz-Rodríguez, Francisco Javier Redondo-Calvo

Aislamientos de *Turicella otitidis* en exudados óticos durante el año 2020 390

Alicia Serrera Álvarez, Marta García Coca

Sumario

Volumen 34
Número 4
Agosto 2021

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director

- | | |
|---|------------|
| Complicación infecciosa poco frecuente tras autoinyecciones intramusculares
David Sánchez Ramos, Carolina Pinto Plá, Ana De Gracia León, Javier Colomina Rodríguez | 393 |
| Dalbavancina fue efectiva y segura tras un año en el tratamiento de una infección osteoarticular complicada por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
Mayra Matesanz, Ana Poza, Amaia Iñurrieta, Eddita Fernández-Díaz, Marta Arroyo, Ignacio Domínguez, Francisco Javier Candel | 396 |
| Bacteriemia de origen urinario por <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>Sunkii</i>
Mikele Macho-Aizpurua, Itziar Angulo-López, Jesús-María Arciniega-García, José-Luis Díaz-De-Tuesta Del-Arco | 400 |
-



Creating Possible

Durante más de 30 años, en Gilead hemos conseguido avances que parecían imposibles, dirigidos a personas con enfermedades que amenazaban su vida. Somos una compañía biofarmacéutica puntera, con productos pioneros en sus áreas y con una, cada vez más, prometedora cartera de medicamentos en investigación.

Pero nuestro compromiso aún va más allá. Innovamos con el propósito de eliminar barreras y conseguir que las personas que más lo necesitan puedan tener acceso a los avances en el cuidado de la salud. Trabajamos para conseguir un mundo mejor y más saludable para todos.



GILEAD

Creating Possible

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volume 34
Number 4
August 2021

Review	Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper	269
	Emilio Bouza, Rafael Cantón Moreno, Pilar De Lucas Ramos, Alejandra García-Botella, Alberto García-Lledó, Javier Gómez-Pavón, Juan González del Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mari Cruz Martín-Delgado, Francisco Javier Martín, Sánchez, Manuel Martínez-Sellés, José María Molero García, Santiago Moreno Guillén, Francisco Javier Rodríguez-Artalejo, Julián Ruiz-Galiana, Silvia De Pablo, Brühlmann, Jesús Porta Etessam, Mar Santos Sebastián	
	Temporary hospitals in times of the COVID pandemic. An example and a practical view	280
	Francisco Javier Candel, Jesús Canora, Antonio Zapatero, Raquel Barba, Juan González del Castillo, Gonzalo García-Casasola, Jesús San-Román, Ruth Gil-Prieto, Pablo Barreiro, Marcos Fragiell, Fernando Prados, Pablo Busca, Jesús Vázquez-Castro, Javier Marco	
	Safety in the selection of oral antibiotic treatment in community infections, beyond COVID-19	289
	José Barberán, Lourdes Cristina Barberán, Alicia de la Cuerda	
Systematic review	A systematic review and expert's analysis of risk factors of infections in adults due to carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> or <i>Acinetobacter baumannii</i> in Spain	298
	Ricard Ferrer, Alex Soriano, Rafael Cantón, José Luis Del Pozo, Carol García-Vidal, José Garnacho-Montero, Nieves Larrosa, Pedro Rascado, Miguel Salavert, Vicente Pintado, Beatriz Pellicer, Xavier Badia	
Originals	Prognostic value of static and dynamic biomarkers in COVID-19 patients: a prospective cohort study	308
	Macarena Hormanstorfer, Héctor Borodowski, Kevin Nelson, María Jazmín Patrosso, Ingrid Kolland, Luca Italiano, Verónica Inés Casali, Paloma Victoria Barrios, Luis Felipe Hernández Sepulveda, María Eugenia Tanaro, Cynthia Aldana Petraglia, Alexia Denisse Aguzeko, Cecilia Luna, Carlos Mouse, Ignacio Gandino, Jose Luis Presas, Francisco Paulin	
	Effectiveness, safety, and economic impact of the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimen in real clinical practice cohort of HIV-1 infected adult patients	315
	Marta Gutiérrez-Lorenzo, Daniel Rubio-Calvo, Joaquín Urda-Romacho	
	Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city	320
	Concepción Pérez-Torralba, María Ruiz-Olivares, Sara Sanbonmatsu-Gámez, Manuela Expósito-Ruiz, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández	
	Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter?	330
	Alejandro Suarez-de-la-Rica, Patricia Serrano, Rodrigo de-la-Oliva, Pedro Sánchez-Díaz, Pilar Molinero, Iker Falces-Romero, Carlos Ferrando, Jordi Rello, Emilio Maseda	

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 34
Number 4
August 2021

Originals	Experience with the use of siltuximab in patients with SARS-CoV-2 infection 337
	Fernanda Meira, Laia Albiach, Cristina Carbonell, José-Ángel Martín-Oterino, Mercedes Martín-Ordiales, Laura Linares, Irene Macaya, Daiana Agüero, Juan Ambrosioni, Marta Bodro, Celia Cardozo, Mariana Chumbita, Lorena De la Mora, Nicole García-Pouton, Carolina García-Vidal, Ana González-Cordón, Marta Hernández-Meneses, Alexy Inciarte, Montserrat Laguno, Lorna Leal, Laura Morata, Pedro Puerta-Alcalde, Verónica Rico, Laura Letona, Alberto Cózar-Llistó, Gerard Dueñas, Montserrat Solá, Berta Torres, Jhon Rojas, Antonio Moreno, Estela Moreno-García, Manuel Torres, José A Martínez, Alex Soriano, Felipe García
	Clinical characteristics and outcomes of 1,331 patients with COVID-19: HM Spanish Cohort 342
	Pablo Cardinal-Fernández, Esteban García Cuesta, José Barberán, José F. Varona, Alberto Estirado, Alberto Moreno, Julio Villanueva, Mercedes Villareal, Orville Baez-Pravia, Justo Menéndez, Paula Villares, Alejandro López Escobar, Jesús Rodríguez-Pascual, Cristina Almirall, Eduardo Domínguez, Carlos Pey, Antonio Ferreiro, Manuel Revilla Amores, Nike Sánchez, Santiago Ruiz de Aguiar, José M. Castellano
	Map of sexually transmitted disease care in Spanish emergency departments 353
	Óscar Miró, Emilia Miró, Eric Jorge García-Lamberechts, Alberto Villamor Ordozgoiti, Juan González del Castillo
Brief report	Impact of hygienic and social distancing measures against SARS-CoV-2 on respiratory infections caused by other viruses 365
	Jordi Reina, Ricardo M. Arcay, María Busquets, Herminia Machado
	Reverse transcriptase and protease inhibitors mutational viral load in HIV infected pregnant women with transmitted drug resistance in Argentina 371
	Diego Cecchini, Javier Sfalcin, Inés Zapiola, Alan Gómez, Silvina Fernández Giuliano, Lilia Mammanna, Analía Seravalle, Claudia Rodríguez, Fabian Fay, María Belén Bouzas
	Usefulness of the 5MPB-Toledo model to predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia in the Emergency Department 376
	Agustín Julián-Jiménez, Juan González del Castillo, Eric Jorge García-Lamberechts, Rafael Rubio Díaz, Itziar Huarte Sanz, Carmen Navarro Bustos, Francisco Javier Martín-Sánchez, Francisco Javier Candel González, en nombre del grupo INFURG-SEMES
Letters to the editor	Uncommon adverse events of intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment: A report of three cases 383
	Bahadır Topuz, Murat Zor, Sercan Yılmaz, Engin Kaya
	Comparative study of the COVID-19 admissions between first and second wave in a cohort of 1,235 patients 387
	Pilar López-Juárez, Leticia Serrano-Oviedo, José Manuel Pérez-Ortiz, Inmaculada García-Jabalera, Natalia Bejarano-Ramírez, Francisco Javier Gómez-Romero, José Ramón Muñoz-Rodríguez, Francisco Javier Redondo-Calvo
	<i>Turicella otitidis</i> isolates in otic exudates during 2020 390
	Alicia Serrera Álvarez, Marta García Coca

Contents

Volume 34
Number 4
August 2021

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Letters to the editor

- Rare infectious complication after intramuscular self-injections** 393
David Sánchez Ramos, Carolina Pinto Plá, Ana De Gracia León, Javier Colomina Rodríguez
- Dalbavancin was effective and safe after one year of treatment in a complicated osteoarticular infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*** 396
Mayra Matesanz, Ana Poza, Amaia Iñurrieta, Eddita Fernández-Díaz, Marta Arroyo, Ignacio Domínguez, Francisco Javier Candel
- Urinary tract-related bacteremia due to *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Sunkii*** 400
Mikele Macho-Aizpurua, Itziar Angulo-López, Jesús-María Arciniega-García, José-Luis Díaz-de-Tuesta del-Arco
-

¿SOSPECHA DE CRE-KPC? UNA NUEVA Y VALIOSA OPCIÓN PARA CRE.!



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther 2018;7:439–455.

Para un uso correcto ver Ficha Técnica:
www.menarini.es/fts/vaborem/

Emilio Bouza^{1,*}
Rafael Cantón Moreno^{2,*}
Pilar De Lucas Ramos^{3,*}
Alejandra García-Botella^{4,*}
Alberto García-Lledó^{5,*}
Javier Gómez-Pavón^{6,*}
Juan González del Castillo^{7,*}
Teresa Hernández-Sampelayo^{8,*}
Mari Cruz Martín-Delgado^{9,*}
Francisco Javier Martín Sánchez^{10,*}
Manuel Martínez-Sellés^{11,*}
José María Molero García^{12,*}
Santiago Moreno Guillén^{13,*}
Francisco Javier Rodríguez-Artalejo^{14,*}
Julián Ruiz-Galiana^{15,*}
Silvia De Pablo Brühlmann^{16,**}
Jesús Porta Etessam^{17,**}
Mar Santos Sebastián^{18,**}

Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión

¹Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Cíber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

²Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Madrid.

³Emérita. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁴Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁵Servicio de Cardiología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

⁶Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

⁷Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁸Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid.

¹⁰Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

¹¹Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid

¹²Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.

¹³Servicio de E. Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

¹⁴Departamento de Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid.

¹⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional. Madrid

¹⁶Psiquiatra. Unidad Post-Covid 19. H Central de la Cruz Roja. Madrid

¹⁷Servicio de neurología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

¹⁸Sección de E. Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

*Comité Científico sobre COVID-19 del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM)

**Colaboradores puntuales en el presente documento

Article history

Received: 1 March 2021; Accepted: 18 March 2021; Published: 20 April 2021

RESUMEN

Un elevado porcentaje de las personas que han padecido COVID refieren, tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, una serie de manifestaciones clínicas tanto subjetivas como objetivas que se prolongan más allá de 3 semanas e incluso de 3 meses del cuadro clínico original. No existe todavía una nomenclatura consensuada para referirse a este cuadro, pero quizá la más usada es la de síndrome post-COVID. El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido este problema con una aproximación multidisciplinar en la que han participado, internistas, infectólogos, psiquiatras, neumólogos, cirujanos, geriatras, pediatras, microbiólogos, médicos de familia y otros especialistas, tratando de acopiar la información existente y discutiéndola en el grupo.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y oscilan entre cuadros de simple cansancio y persistencia de lesiones pulmonares fibrosantes con alteraciones objetivas de la función pulmonar. El síndrome post-COVID parece

particularmente frecuente y grave en aquellos adultos que han precisado ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos y tiene un comportamiento peculiar en un grupo muy reducido de niños.

El síndrome post-COVID, de existencia indudable, no es, a primera vista, claramente diferenciable del que se produce tras otras enfermedades víricas agudas y tras estancias prolongadas en UCI por enfermedades de otra naturaleza. Por tanto, ofrece oportunidades excelentes de investigación para clarificar su patogenia y posiblemente la de otras entidades afines.

Es posible que progresivamente se produzca una demanda asistencial incrementada entre los millones de personas que han sufrido y superado el COVID agudo para la cuál las autoridades sanitarias debieran diseñar mecanismos de gestión ágil de una asistencia que posiblemente requerirá de grupos multidisciplinarios bien coordinados.

Este documento, estructurado en preguntas sobre distintos aspectos del síndrome post-COVID, intenta poner en escena el estado actual de este problema.

Palabras clave: COVID, síndrome post-COVID, COVID prolongado, neurología, cardiología, psiquiatría, pediatría, reumatología, síndrome post UCI,

Correspondencia:

Emilio Bouza

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Cíber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

E-mail: emilio.bouza@gmail.com

Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper

ABSTRACT

A high proportion of people who have suffered from COVID-19 report, after recovery from the acute phase of the disease, clinical manifestations, both subjective and objective, that continue beyond 3 weeks or even 3 months after the original clinical disease. There is still no agreed nomenclature to refer to this condition, but perhaps the most commonly used is post-COVID syndrome. The Scientific Committee on COVID of the Madrid College of Physicians (ICOMEM) has discussed this problem with a multidisciplinary approach in which internists, infectious disease specialists, psychiatrists, pneumologists, surgeons, geriatricians, pediatricians, microbiologists, family physicians and other specialists have participated, trying to gather the existing information and discussing it in the group.

The clinical manifestations are very variable and range from simple fatigue to persistent fibrosing lung lesions with objective alterations of pulmonary function. Post-COVID syndrome seems to be particularly frequent and severe in adults who have required admission to Intensive Care Units and has a peculiar behavior in a very small group of children.

The post-COVID syndrome, which undoubtedly exists, is at first sight not clearly distinguishable from clinical manifestations that which occur after other acute viral diseases and after prolonged stays in ICUs due to other diseases. Therefore, it offers excellent research opportunities to clarify its pathogenesis and possibly that of other related entities.

It is possible that progressively there will be an increased demand for care among the millions of people who have suffered and overcome acute COVID for which the health authorities should design mechanisms for the agile management of care that will possibly require well-coordinated multidisciplinary groups.

This paper, structured in questions on different aspects of the post-COVID syndrome, attempts to stage the current state of this problem.

Keywords: COVID, post-COVID syndrome, prolonged COVID, long-term-COVID, neurology, cardiology, psychiatry, pediatrics, rheumatology, Post ICU syndrome (PICUS).

INTRODUCCION

Un elevado porcentaje de las personas que han padecido COVID refieren, tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, una serie de manifestaciones clínicas tanto subjetivas como objetivas que se prolongan más allá de 3 semanas e incluso de 3 meses del cuadro clínico original. No existe todavía una nomenclatura consensuada para referirse a este cuadro, pero quizá el más usado es el de síndrome post-COVID. El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido este problema con una aproximación multidisciplinar en la que han participado, internistas, infec-

tólogos, psiquiatras, neumólogos, cirujanos, geriatras, pediatras, microbiólogos, médicos de familia y otros especialistas, tratando de acopiar la información existente y discutiéndola en el grupo. Se ha tratado de responder a las preguntas formuladas por los colegiados, por distintas instituciones o por particulares.

¿CÓMO SE DEFINE EL SÍNDROME POST-COVID?

En los pacientes que han superado un episodio de COVID agudo, se observa con frecuencia la persistencia de síntomas clínicos más allá del tiempo en que ordinariamente se da por finalizada la fase aguda de la enfermedad. No existe todavía un consenso ni sobre la denominación de este cuadro, ni sobre sus criterios diagnósticos. Se han sugerido los términos de COVID Post-agudo o prolongado y COVID crónico, entendiendo que lo sufren aquellos pacientes que mantienen síntomas o signos de enfermedad 3 semanas o 3 meses tras el comienzo del episodio agudo, respectivamente [1-3]. Nosotros utilizaremos la denominación de Síndrome Post COVID.

Un problema serio es el de la especificidad de estas manifestaciones. No en todos estos síntomas, y no en todos los enfermos que sufren un síndrome Post-COVID, se puede justificar su causa o su patogenia. Por otra parte, las manifestaciones post-COVID son ignotas tras otras enfermedades agudas y baste con mencionar el Síndrome de Fatiga Post-viral y el Síndrome Post-Cuidados Intensivos con los que no podrían asegurarse unos límites de diferenciación definitivos [4]. Ocurre igualmente un cuadro post-viral en otras enfermedades infecciosas y con otros coronavirus [5-8].

La astenia, la fatiga, la dificultad respiratoria, la opresión torácica, los dolores musculares, la dificultad de concentración y las alteraciones del sueño son las quejas más frecuentes y prolongadas, entre otras muchas, que se manifiestan con intensidad variable, sin un patrón secuencial establecido y sin una explicación fisiopatológica evidente [9].

La respuesta inflamatoria exagerada (la tormenta de citoquinas), se ha postulado desde el inicio como un hecho central en el daño multi-orgánico y existe ya cierto cuerpo de doctrina de su relación con los síntomas post-virales, que incluyen los niveles de moléculas de la cascada inflamatoria, las alteraciones de los factores de modulación de la respuesta inmune y los polimorfismos que responden de ambos [10-16]. Esta respuesta, que parece predecir diferencias pronosticas en la fase aguda, no siempre es tan evidente en el seguimiento [17].

Hablar de un "Post-COVID", supone que hemos definido previamente el final o la curación de la fase aguda, situación que a todas luces, y como ocurre con otras muchas enfermedades, implica una frontera con mucha escala de grises y donde la percepción de curación no siempre coincide entre lo que siente el paciente y el criterio médico de alta.

Existe una inquietud evidente, tanto por parte de los enfermos como de las instituciones por definir esta situa-

ción [18], que traduce la demanda de asistencia de los unos y la responsabilidad de organizar y prestarla de otros.

Aceptada esta realidad, se debe investigar la patogenia de los síntomas persistentes para los que se tiene poca justificación y que no podrá hacerse "a posteriori". Eso incluye seguir también a la población que se ha recuperado y que marcará la diferencia. Todo ello brinda, a su vez, la oportunidad de dar explicación a otros síndromes post-virales.

Comienzan a aparecer un goteo de teorías que justifiquen el daño residual neurológico o de otros órganos diana, que necesitarán ratificación [19-21].

¿QUÉ SABEMOS DE LA INCIDENCIA REAL DEL SÍNDROME POST-COVID?

Según diferentes estudios, del 20 al 90% de los pacientes que han sufrido COVID-19 presentan síntomas semanas o meses después del diagnóstico de la infección. Las cifras pueden ser más elevadas si el seguimiento se hace a pacientes que requirieron hospitalización y, por tanto, con más gravedad de síntomas iniciales. Una serie italiana de post-hospitalización reporta solo un 13% de asintomáticos a los 60 días del inicio de la enfermedad [22]. En otra americana, el 19% de los pacientes empeora los síntomas previos o tienen manifestaciones nuevas [23]. Finalmente, en una serie británica refieren fatiga hasta en el 72% de los que necesitaron UCI, dificultad respiratoria en el 6,6% y alteraciones psicológicas en el 47%, con cifras algo menores en los que habían estado ingresados en las plantas hospitalarias y en tiempo de seguimiento de entre 28 y 71 días tras el alta [24].

La heterogeneidad de los resultados probablemente se debe a diferencias en la definición de caso, que incluye el tipo y gravedad de los síntomas, la existencia o no de daño orgánico verificable y su tipo, el grado de investigación de si el padecimiento actual deriva de la COVID-19 o de otro cuadro intercurrente, y la duración de la fase aguda de la infección a partir de la que se consideran que se producen síntomas o daños persistentes. La incidencia también podría variar si se incluyen las consecuencias de los tratamientos recibidos o solo las manifestaciones claramente atribuibles a la propia infección.

Se están organizando cohortes muy amplias de pacientes que proporcionarán información más precisa sobre la incidencia del síndrome post-COVID y también sobre su resolución. Pero mientras se dispone de sus resultados, es de destacar un reciente estudio en España con 277 pacientes adultos (edad media 62 años, 53% varones y con índice de Charlson de comorbilidad ≥ 3) que habían padecido una infección por SARS-CoV-2 leve (34,3%) o grave (65,7%). En todos los casos la infección se confirmó por PCR o seroconversión, y los pacientes se siguieron durante 77 días. El síndrome post-COVID se definió como la persistencia de al menos un síntoma clínicamente relevante, o alteraciones espirométricas o radiológicas. El 51% de los pacientes padeció síndrome post-COVID, aunque los síntomas fueron leves en la mayoría de los casos; 9,3% tuvieron alteraciones espirométricas y 19% radiológicas [25]. Probablemente por su peque-

ño tamaño muestral, el estudio no logró identificar variables de la fase aguda de la infección que predijeran la aparición del síndrome post-COVID, aunque éste se presentó tanto en pacientes que habían tenido COVID-19 leve o grave. La literatura sobre la incidencia de este síndrome se va actualizando periódicamente en una página web (<https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations-complications/post-covid-syndrome/>).

¿CUÁLES SON LAS MÁS IMPORTANTES MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS?

Dentro de las manifestaciones post-COVID, descontando la sensación de fatiga o astenia que los pacientes refieren durante largo tiempo, son las manifestaciones respiratorias las más frecuentes [22]. Si bien es cierto que son los casos con neumonía grave e ingreso en la UCI previas los que más habitualmente presentan estas alteraciones, ocurren también en pacientes con enfermedad leve o moderada. La afección respiratoria post-COVI-19 incluye síntomas, alteraciones radiológicas y alteraciones de la función respiratoria.

Los síntomas respiratorios persistentes más comunes son disnea, tos y dolor torácico. Desde las primeras series publicadas, en julio del 2020, la disnea es el síntoma más frecuente, superando el 40% [22, 26]. Esto se ha confirmado en otros estudios más recientes y con cohortes de mayor tiempo de seguimiento [25, 27]. La disnea es más frecuente en aquellos que presentaron insuficiencia respiratoria muy grave, pero también se encuentra presente hasta en el 15% de otros con enfermedad leve o moderada [28], por lo que podría estar relacionada no solo con una posible alteración ventilatoria o vascular sino también con un componente de debilidad muscular o alteración de la percepción de origen central. También es habitual la persistencia de tos, superior al 20% y dolor torácico, entre el 5 y el 10%.

Sabemos que aproximadamente el 30% de pacientes con SARS-CoV-1 o MERS, causados por otros coronavirus, presentaron alteraciones radiológicas persistentes relacionados con enfermedad pulmonar intersticial [29, 30] y cabe esperar que esto se produzca en los pacientes que han desarrollado SARS-CoV-2. En un estudio realizado en pacientes ingresados con COVID-19 que cursaron con neumonía, a las 4 semanas del alta, persistían alteraciones intersticiales en el 35% de los casos [31]. De hecho, se han publicado una serie de pacientes con COVID-19 que muestran que las alteraciones en el TAC persistían en un 35% de pacientes a los 3 meses después de la enfermedad [32]. Estos datos se han confirmado en un estudio publicado este mismo año, ya con un seguimiento de más de 100 días, en el que la TAC ha puesto de manifiesto la presencia de alteraciones en más del 40% de los casos en pacientes con enfermedad grave y crítica, con imágenes en vidrio deslustrado, fibrosis y afección de vía aérea periférica. Las alteraciones fueron mucho menos frecuentes (13%), en pacientes con enfermedad moderada [33].

Los estudios en pacientes con MERS y SARS-CoV-1, realizados tras el cuadro agudo, han mostrado deterioro ventilatorio restrictivo hasta en un 20% de los casos y disminución de la ca-

pacidad de ejercicio medida por la prueba de la marcha hasta en un 27% [29, 30, 34-36]. Estas alteraciones se están confirmando en el seguimiento de pacientes recuperados de COVID-19. Un estudio a medio plazo, en pacientes ingresados en UCI, ha mostrado que a los 3 meses del alta el 55% presentaba alteraciones en la función pulmonar, ya fuese un patrón ventilatorio restrictivo o una limitación de la difusión. Un 65% presentaba un test de la marcha alterado, incluso aunque no refiriesen disnea [36, 37]. Pero la alteración de la función pulmonar es un hecho frecuente no solo en pacientes que han requerido ingreso en UCI sino en pacientes con enfermedad aguda moderada [33]. En una revisión sistemática de 7 estudios, con exploración funcional completa y detallada, se encontró la presencia de patrón respiratorio restrictivo hasta en un 20% de casos y alteración de la capacidad de difusión hasta en un 40% [38]. La alteración aislada de capacidad de difusión, corregida para el volumen alveolar, sugiere afección vascular, aunque también podría suponer el primer indicio de fibrosis pulmonar.

¿EXISTE UNA CARDIOPATÍA POST-COVID?

No hemos encontrado evidencia que permita afirmar la existencia de una enfermedad cardíaca como secuela de la COVID-19 aunque existen estudios cooperativos en marcha que permitirán aclararlo. La mayor parte de los síntomas referidos a medio y largo plazo (fatigabilidad, disnea, molestias torácicas inespecíficas, frecuencia cardíaca elevada) pueden explicarse por la afección ventilatoria y/o el desacondicionamiento físico. Probablemente por ello, las guías de manejo de los pacientes con COVID-19 persistente no incluyen la realización rutinaria de estudios cardiológicos [39, 40]. En fase aguda, se ha descrito elevación de troponina y/o arritmias en muchos casos de COVID-19 grave, como sucede en muchas situaciones de sepsis y enfermedad sistémica grave, y se han confirmado unos pocos casos de miocarditis asociada a esta enfermedad [41], como sucede en otras infecciones virales. Como en ellas, algunos casos podrían evolucionar a una miocardiopatía dilatada, una evolución poco frecuente en adultos. No se ha encontrado un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica [42]. Se ha descrito "cor pulmonale" crónico como secuela de tromboembolias pulmonares (TEP), más frecuente durante la pandemia, aunque la mayor parte de ellos son distales con escasa repercusión cardíaca [43]. Es posible que la COVID-19 haya desvelado, como cualquier otra infección, casos subyacentes de cardiopatía isquémica, dilatada o valvular. Se han confirmado algunos casos de disautonomía con síndrome de taquicardia ortostática, caracterizada por un incremento de la frecuencia cardíaca mayor de 30 lpm en los 10 primeros minutos tras pasar de decúbito a bipedestación. Se suele asociar a intolerancia al ejercicio, molestias torácicas y palpitaciones [44], y puede asociarse a otras manifestaciones de disautonomía como dermatografismo, diarrea, temblor o enrojecimiento facial. No se conoce su causa concreta ni tiene tratamiento específico, pero cabe esperar que ceda en el tiempo, y que responda a tratamiento sintomático con fármacos frenadores de la frecuencia cardíaca y reacondicionamiento físico.

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME POST-COVID?

Las manifestaciones neurológicas del síndrome post-COVID son frecuentes y variadas. Dentro de ellas, destacaríamos por frecuencia la cefalea, mareo, astenia, anosmia y alteraciones cognitivas [45]. La cefalea es una de las más frecuentes afectando del 2-6% de los pacientes que han padecido COVID-19. Aunque no está adecuadamente delimitada, se sugiere que podría ser similar a la cefalea crónica persistente de novo. Es una cefalea continua, holocraneal y habitualmente no se acompaña de náuseas, vómitos, fono ni fotofobia [46-50].

La inestabilidad puede ser multifactorial, desde afectación vestibular a cuadros de mareo crónico subjetivo.

La astenia es otro síntoma frecuente y se asocia con trastornos cognitivos descritos en la literatura como "niebla mental". Esta se ha utilizado para definir síntomas variados consistentes en alteración de la memoria, problemas para denominar y alteraciones ejecutivas que refieren los enfermos.

La literatura contiene casos aislados de mononeuritis multiplex [51], síndrome de Guillain-Barré [52] y meralgia parestésica [53] y son frecuentes entre los supervivientes los elevados niveles de estrés, particularmente entre los sanitarios [54].

¿FORMAN PARTE DEL SÍNDROME POST-COVID LA AGEUSIA Y LA ANOSMIA?

Los trastornos repentinos del olfato (hiposmia-anosmia) y del gusto (hipogeusia-disgeusia) son síntomas prevalentes en el COVID agudo. La prevalencia de estas disfunciones varía entre un 5 a 85% de los infectados por el SARS-CoV-2, siendo el primer síntoma en un tercio de los casos [55, 56]. La pérdida de olfato es la alteración más frecuente, con una prevalencia del 77% cuando se evalúa mediante mediciones objetivas [57]. Estas disfunciones afectan principalmente a pacientes jóvenes, tienen un predominio femenino y son más prevalentes en casos leves a moderados [56, 58].

En la mayoría de los casos la recuperación de ambas disfunciones se produce durante el primer o segundo mes, generalmente de forma completa [59-62]. No obstante, los datos de diferentes estudios publicados muestran un tiempo de persistencia bastante variable: 17-56% a las 4 semanas, 10-23% a las 8 semanas, y 4-46% a las 12 semanas [63] y por tanto podrían considerarse parte del síndrome post-COVID. En un estudio multicéntrico europeo, diseñado para conocer la prevalencia y la recuperación de la disfunción olfativa en una gran cohorte de pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID-19, la tasa de recuperación a los 60 días fue del 75% al 85% y del 95% a los 6 meses [64]. La duración media de la disfunción olfatoria fue de $21,6 \pm 17,9$ días. Más de un tercio de los pacientes recuperaron el olfato dentro de los 14 días posteriores al desarrollo de la disfunción, mientras que un tercio persiste a los 45 días [64]. Solo la mayor gravedad inicial de la pérdida olfativa fue un fuerte predictor de la pérdida persistente durante 2 meses [64].

¿SON LAS MANIFESTACIONES MUSCULO-ESQUELÉTICAS, UNA PARTE IMPORTANTE DEL SÍNDROME POST-COVID?

¿SE ESPERA UN IMPACTO EN LOS SERVICIOS DE REHABILITACIÓN?

Las manifestaciones más frecuentes músculo esqueléticas en pacientes tras COVID-19 son las artralgias, las mialgias, los calambres y contracturas musculares, el dolor de espalda y la atrofia y debilidad muscular. La fatiga y debilidad muscular persistente es uno de los síntomas más frecuentes del síndrome post-COVID [65]. Comparte características con el síndrome de fatiga crónica descrito después de otras infecciones, incluidas el SARS-CoV-1, MERS y la neumonía adquirida en la comunidad. Estas alteraciones se relacionan con la infección viral directa y con alteraciones inmunológicas en respuesta a la infección. Otra de las complicaciones es la necrosis ósea relacionada con el uso de corticoides en estos pacientes, la hipercoagulabilidad, la inflamación vascular y el daño de la microvasculatura ósea [66].

Todas estas alteraciones impactan en la capacidad funcional motora de estos pacientes, con reducción de la calidad de vida y la reincorporación laboral (solo un 40% a los 2-3 meses del episodio agudo han vuelto a su actividad laboral).

La rehabilitación precoz, desde el ingreso en el hospital y especialmente en los pacientes más graves que ingresan en UCI, puede reducir las secuelas en estos pacientes [67].

La rehabilitación debe individualizarse de acuerdo con las necesidades de cada paciente y sus comorbilidades. Dado el número frecuente de secuelas derivadas de la infección post-COVID-19 en pacientes con enfermedad moderada o grave se considera la necesidad de un seguimiento al alta hospitalaria en estos pacientes y especialmente en aquellos que han recibido tratamiento con corticoides o que presentan alteraciones músculo esqueléticas previamente. Los recursos de rehabilitación deben adaptarse para dar respuesta a las necesidades de estos enfermos [68].

¿HAY TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN QUE PUEDAN FORMAR PARTE DEL SÍNDROME POST-COVID?

Las alteraciones de la coagulación son frecuentes durante la fase aguda del COVID-19 y son parte de su fisiopatología pero no está claro que su incidencia sea superior a la que ocurre en pacientes graves con gripe [69]. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda tromboprofilaxis a los pacientes durante su ingreso con heparina de bajo peso molecular ajustado al peso y no se recomienda iniciar una anticoagulación terapéutica empírica, sin sospecha clínica de tromboembolias [70, 71].

Las guías de práctica clínica actuales no recomiendan continuar con anticoagulación profiláctica tras el alta hospitalaria salvo que haya evidencia de enfermedad tromboembólica [72, 73].

En el momento actual no se considera que los trastornos de la coagulación formen parte del llamado síndrome post-COVID.

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS DEL SÍNDROME POST COVID?

La sintomatología psiquiátrica causada por la infección SARS-CoV-2 puede aparecer de forma más tardía y persistir después de la infección y por tanto formar parte del síndrome post-COVID [74-76]. Entre las hipótesis causales destaca el estado inflamatorio característico de la COVID-19 siendo ya conocida la relación entre estados inflamatorios y depresión. Otra explicación reside en su posible relación con el neurotropismo de los coronavirus. Además, es posible que parte de la sintomatología sea secundaria al impacto psicológico por la situación traumática vivida (enfermedad grave, aislamiento, miedo...).

En las epidemias por SARS-CoV-1 (2002) y el MERS-CoV (2012), se observaron secuelas psiquiátricas. Hasta un tercio de los pacientes post SARS presentaban sintomatología ansiosa y depresiva al año de pasar la infección. Incluso se describió el síndrome crónico post-SARS que comprendía síntomas como mialgias, astenia, alteración del sueño y depresión, tiempo después del episodio, parecido al síndrome de fatiga crónica [8, 54].

En un estudio retrospectivo, llevado a cabo en 69 millones de personas en EE.UU., de las cuales más de 60.000 eran pacientes COVID-19, se observó más del doble de riesgo de una enfermedad psiquiátrica en los 14 a 90 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2, comparado con lo que ocurría con otras enfermedades. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes fueron ansiedad, depresión y alteración del sueño.

También se han descrito problemas de concentración o atención, problemas de memoria, labilidad emocional, lenguaje verborreico, euforia, irritabilidad, fatiga y síntomas relacionados con estrés postraumático [77, 78].

En otro estudio, en Gran Bretaña, con pacientes post-COVID-19, entre los 29 a 71 días tras el alta, el síntoma más frecuente fue la fatiga, reportada por un 70% de los pacientes que estuvieron en UCI y el 60% de los ingresados en planta. Sentían ansiedad el 47% de pacientes post UCI y el 24% de los ingresados en planta [79].

Es más que dudoso que en pacientes mayores de 65 años, el COVID pueda seguirse de un incremento de los episodios de demencia [77].

Dicho lo anterior, hay que afirmar que la mayoría de pacientes se recupera sin presentar patología psiquiátrica significativa [80].

EN PACIENTES CON COVID Y ESTANCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE EL SÍNDROME POS-COVID Y EL LLAMADO SÍNDROME POST UCI QUE AFECTA A OTROS MUCHOS ENFERMOS?

El síndrome post-UCI (PICS) es una entidad clínica que afecta a un número importante de enfermos críticos (30-50%). Se caracteriza por secuelas físicas (principalmente respiratorias y neuromusculares), cognitivas (alteraciones de la memoria y de la atención) y psíquicas (depresión, ansiedad, estrés y/o

síndrome de estrés postraumático) al alta de UCI, que persisten a largo plazo e impactan de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes y sus familias [67, 81-84].

El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes con PICS, afectando a la función ejecutiva, la memoria y la atención. El delirium constituye un factor de riesgo independiente para su desarrollo. Las alteraciones psiquiátricas se han descrito con frecuencia en los supervivientes de la enfermedad crítica tales como la ansiedad (34%), la depresión (29%) y el síndrome de estrés postraumático (22%) persistiendo durante tiempo [67, 83, 84]. La rehabilitación cognitiva de los enfermos constituye un elemento relevante para evitar secuelas a largo plazo [85] y la movilización precoz es una recomendación establecida por las guías de práctica clínica para mejorar los resultados y evitar las secuelas de los enfermos que sobreviven al alta de UCI [82, 86].

La infección por SARS-CoV-2, en sus formas más graves, se presenta también como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que puede evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio, requiriendo en muchos casos ventilación mecánica prolongada. El soporte ventilatorio (sedación-analgésia profunda, relajación neuromuscular, ventilación protectora, maniobras de reclutamiento y decúbito prono) conlleva un alto riesgo de desarrollar debilidad muscular adquirida en UCI. La aparición de agitación y delirium es también frecuente en estos pacientes [82], dificulta la retirada de la ventilación mecánica e incrementa las estancias, la morbilidad y mortalidad.

El deterioro cognitivo es frecuente afectando a la función ejecutiva, la memoria y la atención.

Aunque no hemos encontrado elementos claramente diferenciadores entre el cuadro denominado PICS y del síndrome Post-COVID en los pacientes críticos, existen algunos factores específicos que pueden favorecer la aparición de PICS o incrementar su gravedad en el contexto de la pandemia.

Existen estudios en marcha que tienen como objetivo evaluar este síndrome y compararlo con pacientes críticos no COVID.

¿CÓMO ES EL SÍNDROME POST-COVID EN NIÑOS?

En el mes de abril de 2020, entre 4-6 semanas después del pico inicial de la pandemia de COVID-19, se describió por primera vez en el Reino Unido [87], poco después en España [88], otros países europeos [89] y EE.UU. [90], una nueva enfermedad pediátrica inflamatoria, multisistémica, de expresión y gravedad variables, probablemente relacionada con la infección previa por SARS-CoV-2. Su denominación actual en español como SIM-PedS (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2), y las recogidas en la literatura anglosajona, inicialmente como PIMS y actualmente MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) hacen mención a su característica distintiva: es una enfermedad inflamatoria y multisistémica.

Los nuevos casos aparecieron en brotes, con síntomas clínicos y de laboratorio similares a otras enfermedades pediátricas hiperinflamatorias conocidas tales como la En-

fermedad de Kawasaki, el síndrome del shock tóxico, y el síndrome de activación macrofágica, lo que dificulta su diagnóstico.

La presentación clínica del SIMS-PedS es muy variable, tal como se recoge en una amplia serie americana de 570 niños afectados [91]. Predomina en varones con edades entre 6-8 años, la mayoría previamente sanos. La fiebre está presente en todos los casos, y se acompaña de afección gastrointestinal entre el 46- 90%, y de otros signos y síntomas (cardiovasculares, dermatológicos, hematológicos, respiratorios, neurológicos, renales). Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes y graves por su morbilidad: disfunción cardíaca severa con hipotensión (41%), shock (35%), miocarditis (23%) y dilatación o aneurismas coronarios (19%) que requieren ingreso en UCI, condicionan el pronóstico de la enfermedad y asocian mortalidad del 1,8%.

Son sugestivos de esta enfermedad y están bien descritos como parte del cuadro clínico los siguientes síntomas y signos de inflamación: astenia, linfadenopatías, mialgias, elevación de parámetros inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, PCR, procalcitonina, fibrinógeno LDH, IL-6,) y también neutrofilia con linfopenia.

Su patogenia [92] no está bien aclarada, aunque parece que se desarrolla más como una disregulación inmune en la fase post- infecciosa del COVID-19 que como consecuencia de una hiper-replicación viral en la fase aguda de la infección. Parece ser congruente esta teoría con los hallazgos de laboratorio en el momento del diagnóstico: no se detecta el virus, y las inmunoglobulinas en sangre indican infección pasada con IgG anti SARS-CoV-2 y rara vez presencia de IgM.

El diagnóstico se basa en la clínica (fiebre $\geq 38^{\circ}$ C al menos 24h y afección de al menos 2 órganos o sistemas); demostración que está relacionada con el virus SARS-CoV-2 y exclusión de otras posibles causas de esta enfermedad sistémica que se le asemejan.

El tratamiento debe hacerse de forma individualizada en función del cuadro clínico que varía entre sólo vigilancia estrecha, al ingreso en UVI y manejo con soporte hemodinámico y/o respiratorio, inmunoglobulinas IV, y/o inmoduladores, según la evolución y gravedad del cuadro.

Es previsible que en los próximos meses aumente el número de casos de SIMS-PedS relacionados con la evolución creciente de la pandemia. Es importante el reconocimiento precoz de estos casos, su manejo protocolizado por equipos multidisciplinarios y con disponibilidad de UCI, para avanzar en el conocimiento de esta nueva enfermedad y mejorar su pronóstico.

¿QUÉ OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS SE HAN DESCRITO QUE PODRÍAN INCLUIRSE EN EL SÍNDROME POST-COVID?

Junto a las manifestaciones del síndrome post-COVID revisadas, con diferencia las más frecuentes, se ha descrito la afectación focal de algunos órganos semanas o meses después de la recuperación de la fase aguda de la COVID-19. Entre es-

tos se ha destacado la persistencia de síntomas digestivos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden estar presentes en el 3-10% de los pacientes [22, 27]. Las manifestaciones dermatológicas llegan a presentarse en un 8% de los pacientes e incluyen el exantema (3%), la perniois ("sabañones"), de relación dudosa con la COVID-19 [93], y el efluvio telógeno (caída del cabello), como en otras infecciones y enfermedades agudas [25, 27]. La enfermedad renal, no presente durante la fase aguda, es excepcional que aparezca tras la recuperación. Algunas series han relatado una disminución del filtrado glomerular pero se cuestiona la validez del hallazgo. Finalmente, en el área endocrinológica, se han publicado casos de tiroiditis potencialmente relacionados con el SARS-CoV-2, que cursan con hipertiroidismo, e hipofisitis [94].

Es importante señalar que la persistencia de cualquiera de los hallazgos mencionados obliga a descartar otras causas más probables que el síndrome post-COVID. Solo la exclusión de otras causas, tratables o no, permitiría atribuir estas manifestaciones al síndrome que discutimos.

¿CUÁL ES LA MEJOR FORMA DE ORGANIZAR LA ASISTENCIA A PACIENTES CON MANIFESTACIONES CRÓNICAS DEL COVID-19 EN NUESTRO SISTEMA SANITARIO?

Dado el carácter multisistémico del síndrome post-COVID, en el proceso de atención al paciente deben participar múltiples especialistas de cara a implementar planes terapéuticos, rehabilitadores y de cuidados individuales que faciliten una atención integral del enfermo con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Deben definirse protocolos y vías clínicas de actuación que aseguren la coordinación entre especialidades y los diferentes niveles asistenciales, incluyendo la esfera sanitaria y social.

Existen distintos recursos que pueden implementarse, como la e-consulta, la consulta monográfica específica o una agenda de prestación específica para patologías concretas dentro de la cartera de servicios de cada especialidad en que podrían citarse los pacientes con COVID-19.

Con el objetivo de coordinar la actividad del proceso, desde la inclusión hasta el alta final desde consultas externas, y dada la complejidad del proceso asistencial, debería establecerse un gestor de casos que asegure la adecuada citación del paciente en la consulta apropiada y asegure el necesario intercambio de información con Atención Primaria y las diferentes especialidades que asisten al paciente.

Dada el alto número de incertidumbres sobre la persistencia de estas afecciones en el tiempo y su abordaje diagnóstico y terapéutico, es importante recoger indicadores de seguimiento del proceso, incluyendo información acerca del número de pacientes evaluados y en seguimiento activo, consultas específicas en que se realiza éste, motivos de consulta, diagnósticos finales, número de procesos resueltos e ingresos hospitalarios de los pacientes en seguimiento [40].

CONCLUSIONES

1.- Un elevado porcentaje (20-90%) de pacientes que han padecido COVID tienen manifestaciones clínicas tras el periodo agudo de la enfermedad que, en ocasiones, pueden ser relevantes.

2.- No existe todavía una denominación uniforme ni una definición precisa para ese cuadro al que en este documento, provisionalmente, hemos denominado síndrome post-COVID.

3.- Las manifestaciones respiratorias son frecuentes, tanto en forma de síntomas como la disnea o la tos, como por la persistencia de lesiones pulmonares en pruebas de imagen o alteraciones en las pruebas de función pulmonar. En los pacientes con COVID-19 que hayan cursado con neumonía y/o refieran disnea en su seguimiento puede valorarse realizar, además de una RX de tórax, espirometría y test de difusión.

4.- Otras manifestaciones incluyen las neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinales y disfunciones del olfato y el gusto que pueden prolongarse durante meses

5.- El síndrome post-COVID es particularmente frecuente en los pacientes que han requerido ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos y muchos de sus síntomas son superponibles a los encontrados en pacientes con otras enfermedades que sobreviven a estancias prolongadas en UCI.

6.- No hemos encontrado evidencia definitiva sobre una importante participación de enfermedad cardíaca en el síndrome post-COVID.

7.- En niños en infección previa por COVID-19 puede presentarse, tras la resolución inicial, un cuadro inflamatorio tardío que ocurre en menos del 1% de los enfermos pediátricos. Se denomina en español SIM-PedS (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2) o MIS-C en la literatura en inglés (multisystem inflammatory syndrome in children) y se parece a enfermedades como la de Kawasaki.

8.- Se desconoce la fisiopatología de los cuadros post-COVID y debería investigarse si puede diferir de cuadros parecidos que siguen a otras enfermedades agudas.

9.- Se recomienda a las autoridades sanitarias anticiparse a responder la demanda asistencial con la creación de grupos cooperativos multidisciplinarios que contribuyan a la organización del proceso y coordinen una respuesta sanitaria eficiente al síndrome post-COVID.

10.- Las autoridades sanitarias debieran estimular la formación de grupos de investigación traslacional sobre la naturaleza, diagnóstico, prevención y tratamiento de este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenhalgh T, Knight M. Long COVID: A Primer for Family Physicians. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):716-7. PMID: 33320511
2. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Bmj*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026

3. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.19719
4. (NIHR). NIOHR. Living with Covid-19. A dynamic review of evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long Covid). <https://evidencenihracuk/themedreview/living-with-covid19>. 2020. DOI: 10.3310/themedreview_41169
5. Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2020;8:2:61-9. DOI: 10.1080/21641846.2020.1778227
6. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312-20. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312
7. Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384
8. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
9. Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. . *medRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0
11. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio*. 2014;5(3):e01174-14. DOI: 10.1128/mBio.01174-14
12. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj*. 2006;333(7568):575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE
13. Vollmer-Conna U, Piraino BF, Cameron B, Davenport T, Hickie I, Wakefield D, et al. Cytokine polymorphisms have a synergistic effect on severity of the acute sickness response to infection. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1418-25. DOI: 10.1086/592967
14. Piraino B, Vollmer-Conna U, Lloyd AR. Genetic associations of fatigue and other symptom domains of the acute sickness response to infection. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):552-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.12.009
15. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2010;24(7):1209-17. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.04.012
16. Broderick G, Katz BZ, Fernandes H, Fletcher MA, Klimas N, Smith FA, et al. Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue. *J Transl Med*. 2012;10:191. DOI: 10.1186/1479-5876-10-191
17. Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J, Fazou C, Wakefield D, Hickie I, et al. Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. *J Infect Dis*. 2006;193(5):664-71. DOI: 10.1086/500248
18. Anónimo. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020;586(7828):170. DOI: 10.1038/d41586-020-02796-2
19. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573-80. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
20. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021:1-11. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4
21. Farr E, Wolfe AR, Deshmukh S, et al. Short of Breath for the Long Haul: Diaphragm Muscle Dysfunction in Survivors of Severe COVID-19 as Determined by Neuromuscular Ultrasound. *medRxiv* 2021; <https://DOI.org/10.1101/2020.12.10.20244509>
22. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
23. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020. DOI: 10.7326/m20-5661
24. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol*. 2020. DOI: 10.1002/jmv.26587
25. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
26. Galván-Tejada CE, Herrera-García CF, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, Amaro JDL, Herrera-García K, et al. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24). DOI: 10.3390/ijerph17249367
27. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32656-8
28. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570
29. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-9. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_469_16
30. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology*. 2003;8 Suppl(Suppl 1):S36-40. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x
31. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2). DOI: 10.1183/13993003.01754-2020

32. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1231-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-324OC
33. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020
34. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401-9. DOI: 10.1136/thx.2004.030205
35. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005;128(3):1393-400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393
36. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-61. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247
37. Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N, et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir Res*. 2021;22(1):29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y
38. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
39. Comunitaria SCdMFi. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. SEMFYC. www.semfyc.es ISBN: 978-84-121938-5-5. 2020.
40. (SEDISA) SEdDdIS. Documento para la atención integral al paciente post-COVID. DOI: <https://sedisanet/wp-content/uploads/2020/10/DocumentoAtencionIntegralPost-Covidpdf>. 2020.
41. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020;49(6):681-5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
42. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(12):994-1002. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.07.033
43. García-Lledó A, Del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, Pérez-Gil MM, Cruz-Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp*. 2021. DOI: 10.1016/j.rce.2021.01.001
44. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
45. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590
46. Liu J, de Luca RD, Mello Neto HO, Barcellos I. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):753-4. DOI: 10.1590/0004-282x20200187
47. Wijeratne T, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. *Aust J Gen Pract*. 2021;50. DOI: 10.31128/ajgp-covid-43
48. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020;419:117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
49. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
50. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271
51. Needham E, Newcombe V, Michell A, Thornton R, Grainger A, Anwar F, et al. Mononeuritis multiplex: an unexpectedly frequent feature of severe COVID-19. *J Neurol*. 2020;1-5. DOI: 10.1007/s00415-020-10321-8
52. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of "long COVID-19 syndrome"? *BMJ Case Rep* 202114(1):e240178
53. Christie F, Quasim T, Cowan R, King K, McPeake J. Meralgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID-19. *Anaesthesia*. 2020. DOI: 10.1111/anae.15355
54. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52(4):233-40. DOI: 10.1177/070674370705200405
55. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;0. DOI: 10.18176/jiaci.0567
56. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, et al. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020;75(5):574-81. DOI: 10.1177/070674370705200405
57. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, et al. Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Senses*. 2020;45(9):865-74. DOI: 10.1093/chemse/bjaa064
58. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henriquez C, Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach M, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):346-57. DOI: 10.18176/jiaci.0595
59. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected

- by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2318-21. DOI: 10.1111/ene.14440
60. Reiter ER, Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM. Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102639. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102639
 61. Sahoo PR, Sahu M, Surapaneni PS, Maiti A, Vankamamidi R, Panda N, et al. Evolution of olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients in India. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021:1-7. DOI: 10.1007/s00405-020-06563-x
 62. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Mengaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1379
 63. Brito-Zerón P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos M, Sequeira E, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica [Internet]. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), 2020.p. 1-43. [Consultado 25 ene 2020]. Disponible en: <https://www.semfiyc.es/formacion-y-recursos/manifestaciones-persistentes-de-la-covid-19-guia-de-practica-clinica/>. 2020. DOI:
 64. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021. DOI: 10.1111/joim.13209
 65. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-204. DOI: 10.2106/jbjs.20.00847
 66. Griffith JF. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(5):554-60. DOI: 10.1055/s-0031-1293500
 67. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223185. DOI: 10.1371/journal.pone.0223185
 68. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
 69. Boyd S, Martin-Loeches I. The incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19 compared with critically ill non-COVID patients. *Ir J Med Sci*. 2021:1-4. DOI: 10.1007/s11845-020-02503-0
 70. McBane RD, 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467-86. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030
 71. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1675-8. DOI: 10.1056/NEJMcide2028217
 72. Grupo madrileño de trombosis. Tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 2020.
 73. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020;67(7):391-9. DOI: 10.1016/j.redar.2020.05.007
 74. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):497-511. DOI: 10.1038/nrn.2016.69
 75. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020:20764020915212. DOI: 10.1177/0020764020915212
 76. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-42. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
 77. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30462-4
 78. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30203-0
 79. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-22. DOI: 10.1002/jmv.26368
 80. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30287-x
 81. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75
 82. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3-14. DOI: 10.1097/ccm.0000000000003482
 83. Wassenaar A, Rood P, Boelen D, Schoonhoven L, Pickkers P, van den Boogaard M. Feasibility of Cognitive Training in Critically Ill Patients: A Pilot Study. *Am J Crit Care*. 2018;27(2):124-35. DOI: 10.4037/ajcc2018467
 84. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):310. DOI: 10.1186/s13054-018-2223-6
 85. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30552-x
 86. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis

- after a crisis? *Heart Lung*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.006
87. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31094-1
88. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa1042
89. Control. ECfDPa. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. Acceso en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>. 2020;Mayo 15.
90. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
91. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
92. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):152-8. DOI: 10.1097/mop.0000000000000974
93. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109
94. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2020;1-3. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w

Francisco Javier Candel^{1,2}
Jesús Canora^{1,3}
Antonio Zapatero^{1,4}
Raquel Barba^{1,5}
Juan González del Castillo^{1,2}
Gonzalo García-Casasola^{1,6}
Jesús San-Román^{1,7}
Ruth Gil-Prieto^{1,7}
Pablo Barreiro^{1,8}
Marcos Fragiel^{1,2}
Fernando Prados^{1,9}
Pablo Busca^{1,10}
Jesús Vázquez-Castro^{1,11}
Javier Marco^{1,2}

Temporary hospitals in times of the COVID pandemic. An example and a practical view

¹COVID-19 IFEMA temporary Hospital.

²Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. Spain.

³Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Spain.

⁴Medical Manager IFEMA temporary Hospital. Madrid. Spain.

⁵Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. Spain.

⁶Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Spain.

⁷Medical Specialties and Public Health Department. Rey Juan Carlos University. Madrid. Spain.

⁸Hospital Universitario La Paz. Madrid. Spain.

⁹Emergencias SAMUR. Madrid. Spain.

¹⁰Emergencias SUMMA 112. Madrid. Spain.

¹¹Primary Health Care Management. Madrid. Spain.

Article history

Received: 7 March 2021; Revision Requested: 10 March 2021; Revision Received: 14 March 2021; Accepted: 15 March 2021;

Published: 22 March 2021

ABSTRACT

We describe the most widely used temporary hospital in Europe during the first pandemic wave, its structure, function, and achievements. Other models of care developed during the pandemic around the world were reviewed including their capacity, total bed/ICU bed ratio and time of use. We particularly analyzed the common and differential characteristics of this type of facilities. IFEMA Exhibition Center was transformed into a temporary 1,300-bed hospital, which was in continuous operation for 42 days. A total of 3,817 people were treated, generally patients with mild to moderate COVID-19, 91% of whom had pneumonia. The average length of stay was 5 to 36 days. The most frequent comorbidities were hypertension (16.5%), diabetes mellitus (9.1%), COPD (6%), asthma (4.6%), obesity (2.9%) and dementia (1.6%). A total of 113 patients (3%) were transferred to another centers for aggravation, 19 (0.5%) were admitted to ICU and 16 patients (0.4%) died. An element of great help to reducing the overload of care in large hospitals during peaks of health emergencies could be these flexible structures capable of absorbing the excess of patients. These must be safe, breaking domestic transmission and guarantee social and emotional needs of patients. The success of these structures depends on delimitation in admission criteria taking into account the proportion of patients who may require, during admission, assistance in the critical care area.

Key Words: Temporary hospital; COVID-19; emergence facilities; hospital design; admission criteria; ICU beds.

Hospitales temporales en tiempos de pandemia de COVID. Un ejemplo y una visión práctica

RESUMEN

Describimos el hospital temporal más utilizado en Europa durante la primera ola de la pandemia, su estructura, función y resultados, así como otros modelos de atención desarrollados durante la pandemia en todo el mundo. Se revisa su capacidad, ratio de camas totales/UCI y tiempo de uso. También se describen las características comunes y diferenciales de este tipo de instalaciones. El recinto ferial de IFEMA se convirtió en un hospital temporal de 1.300 camas, que estuvo en funcionamiento continuo durante 42 días. Se atendió a un total de 3.817 personas, en general pacientes con COVID-19 leve a moderada, de los cuales el 91% tenía neumonía. La duración media de la estancia fue de 5 a 36 días. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (16,5%), la diabetes mellitus (9,1%), la EPOC (6%), el asma (4,6%), la obesidad (2,9%) y la demencia (1,6%). Un total de 113 pacientes (3%) fueron trasladados a otros centros por agravamiento, 19 (0,5%) fueron ingresados en la UCI y 16 pacientes (0,4%) fallecieron. 1200 camas totales con un 8% de camas críticas podría ser una proporción óptima, pero delimitando los criterios de ingreso. La clave para reducir la sobrecarga asistencial en los grandes hospitales durante los picos de emergencias sanitarias reside en estas estructuras flexibles capaces de absorber el exceso de pacientes. Estas deben ser seguras, romper la transmisión doméstica y garantizar las necesidades de atención social y emocional de los pacientes. El éxito de estas estructuras depende de la delimitación en los criterios de admisión teniendo en cuenta la proporción de pacientes que pueden requerir, durante el ingreso, asistencia en el área de cuidados críticos.

Palabras Clave: Hospital temporal; COVID-19; instalaciones de emergencia; diseño de hospitales; criterios de admisión; camas de UCI.

Correspondence:
Francisco Javier Candel
Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. Spain.
E-mail: franciscojavier.candel@salud.madrid.org

INTRODUCTION

Since December 2019, infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), named as Coronavirus Infectious Disease-19 (COVID-19) [1], has acquired pandemic dimension resulting as of January 27th, 2021 in more than 100 million cases and in more than 2 million deaths in 223 countries [2]. In Spain, as in Italy, the pandemic has struck extremely hard [3] from mid-March 2020, forcing the authorities to adapt the healthcare structure to attend the incoming burden of infected patients. The Community of Madrid is a central and populated Region of 6.7 million people in Spain. It has 36 public hospitals with 15,277 hospital-beds (ratio of 277.1 beds per 100,000 inhabitants) in a country that offers 297.29 beds per 100,000 people [4]. However, Madrid has the availability of 692 intensive care unit (ICU) beds, with a medium occupancy rate of 60% [5]. Despite the large number of health resources available in the Region, during the third week of March 2020, when cases of COVID-19 began to increase exponentially, the number of patients began to exceed the capacity in most hospitals. The Emergency Services were close to collapse, admitting nearly 3,500 patients in a short period of time.

Given this situation and after on the previous experienced from Wuhan, China [6], the health authorities in the Community of Madrid raised the possibility of creating a temporary health-care structure to address this emergency. A large space was necessary, with the flexibility to modify spaces to relocate patients and thereby decongest the emergency services. This

was achieved by reconverting the International Fairground Exhibition Center in Madrid (IFEMA). It was carried out in record time. Our main aim was to select and capture patients diagnosed with COVID-19 who could be safely cared for at IFEMA by optimizing admission criteria and ensuring their transfer. The second was to analyze the ratio of intermediate and ICU beds to treat the respiratory deterioration of our admitted patients. This needed to be done urgently, given the impending collapse of our health system. Meeting this objective required working on the healthcare front while developing the entire structure. In this manuscript the authors describe the structure and function of the most used temporary hospital in Europe during the first pandemic wave. It also reviews other care structures used.

PLACE AND STRUCTURE

IFEMA has 200,000 m² of covered exhibition space in twelve halls, a Convention Center of more than 10,000 m², as well as spaces, facilities and 14,000 parking spaces. The center is situated in the Northwestern area of the city, close to Barajas airport and between the M-11 and M-40 motorways. Characteristics of each hall are detailed in Figure 1. Temporary medicalized structures were built in three of these halls, one provisional (Hall 5) and two long-lasting (Halls 7 and 9) (Figure 1). We used another hall as a warehouse. The main need in the care of COVID-19 patients was the high requirement of oxygen, to ensure optimal ventilatory therapy of all patients admitted. The consumption of oxygen bottles was extremely



Figure 1 | Planting plane of assistant distribution controls in Hall 9. A: standard hospitalization modules (UE). B: Intensive care unit (ICU) module. C: Work and office rooms for physicians and nurses. D: Palliative care rooms. E: Access to Hall 7 and Radiology (Rx, CT scan).

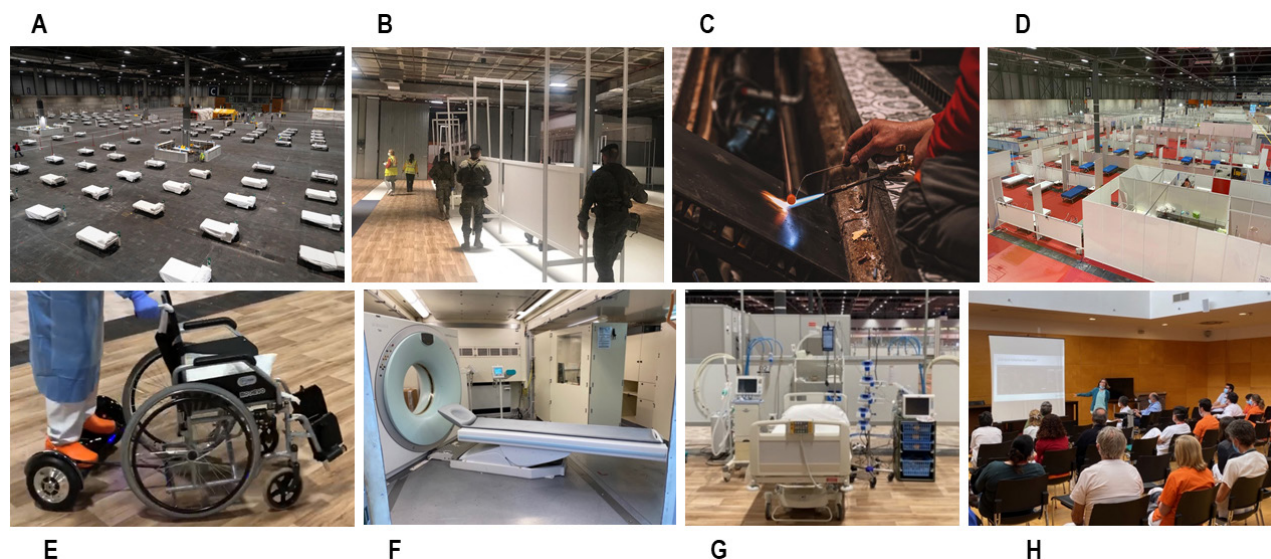


Figure 2 A: Distribution of beds in ward 5 at the beginning (first week). B: Transition to ward 9 with army in the assembly of panels and the structure. C: A total of twenty-seven kilometers circuit of soldered copper tube were connected to external oxygen towers. D: Final Aspect of Hall 9, ready to admittance. E: hoverboard devices connected to wheelchairs for transporting patients and pharmaceuticals. F: Portable CT scan. G: Intensive care bed. H: Continuous training sessions updating protocols of action.

high and often insufficient, and some patients suffered desaturations because their bottles were depleted. To guarantee ventilatory support, more than 25 km of soldered copper tube circuit were installed and connected to external oxygen towers. This operation was completed in 72 hours. Alternative ventilation devices in pre-critical patients were also developed to guarantee positive expiration pressures through CPAP systems or modified masks [7].

The assembly of Hall 9, with a capacity of 750 beds, began simultaneously with that of Hall 5. This space was designed to have a structure more like a conventional hospital. It consisted of 15 nursing controls with a capacity of 50 paneled beds. Each control was staffed by a medical team consisting of 4 primary care physicians, a hospital specialist physician, as leader of the supervision of medical assistants, discharge management, prescription of treatment and record of the activity in the electronic medical forms. In each control there was a team of 4 nurses and 4 auxiliary technicians. Each control also had its own office of pharmacy. Walking distances were too long for some patients to go to the toilet without developing desaturation. Hoverboard devices attached to wheelchairs were used for the transportation of patients, and portable toilets were set up at strategic points (Figure 2). The hall also had an area for terminally ill patients, where families could accompany their relatives in their final moments, and 4 work areas with offices and a resting area for medical staff.

Hall 9 had a preanalytical area that received samples and prepared them for shipment to a centralized laboratory at a large public hospital. It also had 4 gasometers for basic urgent

analysis. There was a radiology area, with two fixed stations for conventional radiology, five portable devices and five portable ultrasound machines. The Army also installed computerized axial tomography equipment outside the hall, which was also accessible from the close Hall 7. This Hall 9 also had an ICU with a capacity of 16 bed equipped with respirators and an intermediate care unit, with another 25 beds to facilitate high-flow, positive-pressure ventilatory support. This unit was activated two weeks after the temporary hospital was opened, with trained medical and nursing staff. Until then, patients who presented a significant deterioration in their clinical situation were transferred in a mobile ICU, available 24 hours a day, to other centers. Deceased patients were evacuated to an external area, also created by the Army, until the mortuary service came to collect the body. Hall 7 was completed on March 30, broadening the capacity to 550 more patients. It had 11 nursing controls each one with a capacity of 50 beds. The central warehouse and the pharmacy were in Hall 10. Some of the materials used were donated by particulars, companies, multinational organizations, and governments.

ASSISTANCE ORGANIZATION

During the start-up of the hospital, as needs arose, it was necessary to dynamically write a whole series of procedural and operational routines, for example, a discharge routine, deceased routine, orders to pharmacy, and a request for laboratory tests. Thus, more than 30 routines were grouped in a single accessible folder in the electronic medical record. Due to the large number of personnel involved in the project,

Table 1 Criteria for admission in a temporary hospital. IFEMA admission criteria were on levels 3 and 4 (in green)		
Level	Description of clinical profile	Criteria for temporary hospital admission
Level 1	Patients with criteria for immediate ICU evaluation, O ₂ saturation \leq 94% with mask-reservoir, respiratory rate $>$ 30 rpm, hemodynamic instability, altered level of consciousness without other explanation and good baseline status.	Does not meet criteria
Level 2	Patient is a candidate for admission to the ICU if presents poor evolution, at the time of assessment has high oxygen therapy requirements, as well as analytical and radiographic factors of poor prognosis. Requires close monitoring and possible intensification of treatment.	Does not meet criteria
Level 3	The patient is not a candidate for admission to the ICU, presents high oxygen therapy requirements, as well as analytical and radiographic factors of poor prognosis. In case of complications or poor evolution, he would be a candidate for therapeutic deintensification guaranteeing palliative care (symptomatic and emotional control).	Meet criteria
Level 4	Patient at low risk of admission to the ICU due to clinical stability, regardless of baseline condition or prognosis unrelated to COVID infection.	Meet criteria
Level 5	Patients without hospital admission criteria	No admission required

the communication and transmission system was essential. In addition to the written documents for routines or protocols, accessible to all staff and periodically reviewed by the steering group, regular meetings were established to convey organizational and clinical information. Informal channels such as WhatsApp texting were also used.

Medical records and admission criteria. Hospital admission was not open to the public. All patients were referred from another hospital, many of them were transported in medicalized vehicles, or even in Army buses, from emergency services of different hospitals. Admission exercised administrative and archival functions for the documentation and was coordinated by the out-of-hospital emergency teams in Madrid. They oversaw capturing information on all patients who entered, filling the electronic medical records. Prior to the installation and start-up of the electronic medical record (Selene[®], Siemens), which took 4 days, the entire procedure was done on paper and had to be physically filed. Later, these procedures were completed online. Patients were identified with a barcode on a bracelet that was issued on Admission, as in any hospital in Madrid. The electronic medical record was configured as forms to facilitate and standardize patient management in a setting with a highly heterogeneous group of doctors (almost all volunteers) with different backgrounds. It was created as follows: an admissions form, a history and clinical evolution form, an electronic pharmaceutical prescription template and a registration form.

For triage, 5 levels of severity from original hospital were established (Table 1): Group 1: healthy patients who needed intensive care from the beginning; Group 2: patients without severe comorbidities but with high probability of ICU admission because of gasometrical, analytical or radiographical factors of poor outcome; Group 3: patients comorbidities or terminal condition that made them not candidates for admission to the ICU, with poor prognostic analytical, gasometrical or

radiographic parameters. In case of poor evolution, they would be candidate for therapeutic de-intensification, guaranteeing palliative care (symptomatic and emotional control); Group 4: patient with low risk of admission to the ICU due to clinical stability, regardless of their baseline situation or prognosis unrelated to COVID-19; Group 5: patients without hospital admission criteria. IFEMA admission criteria only included groups 3 and 4.

Human resources, training, and research. The working methodology was established in morning and afternoon shifts, and the nights were covered by 4 doctors from the out-of-hospital emergency teams in Madrid and two hospital doctors. There were 392 doctors, 260 of them primary care physicians and 120 hospital consultants from various specialties (mostly internists, but also clinical microbiologists, oncologists, pediatricians, gastroenterologists, cardiologists, geriatricians, general surgeons and traumatologists), 26 from out-of-hospital emergency teams in Madrid and 25 recently licensed medical doctors who were working as informants for families. There were also 436 nurses (353 in primary care), 357 clinical assistants and 228 guards, and radiology and laboratory technicians were hired. The ICU included a team of specialists in intensive care and residents in this specialty and from the last year in cardiology. While the hospital was in use, the structures and initiatives of a mature hospital were also launched, such as: clinical sessions for the two work shifts on aspects of treatment, portable ultrasounds, ventilatory therapy, epidemiology, and virus behavior, research projects internally or associated with prestigious scientific entities and organizations, clinical commissions such as the pharmacy commission and the management commission and a library for patients.

Therapeutic strategies. The different treatment schemes were protocolized following the scarce clinical ev-

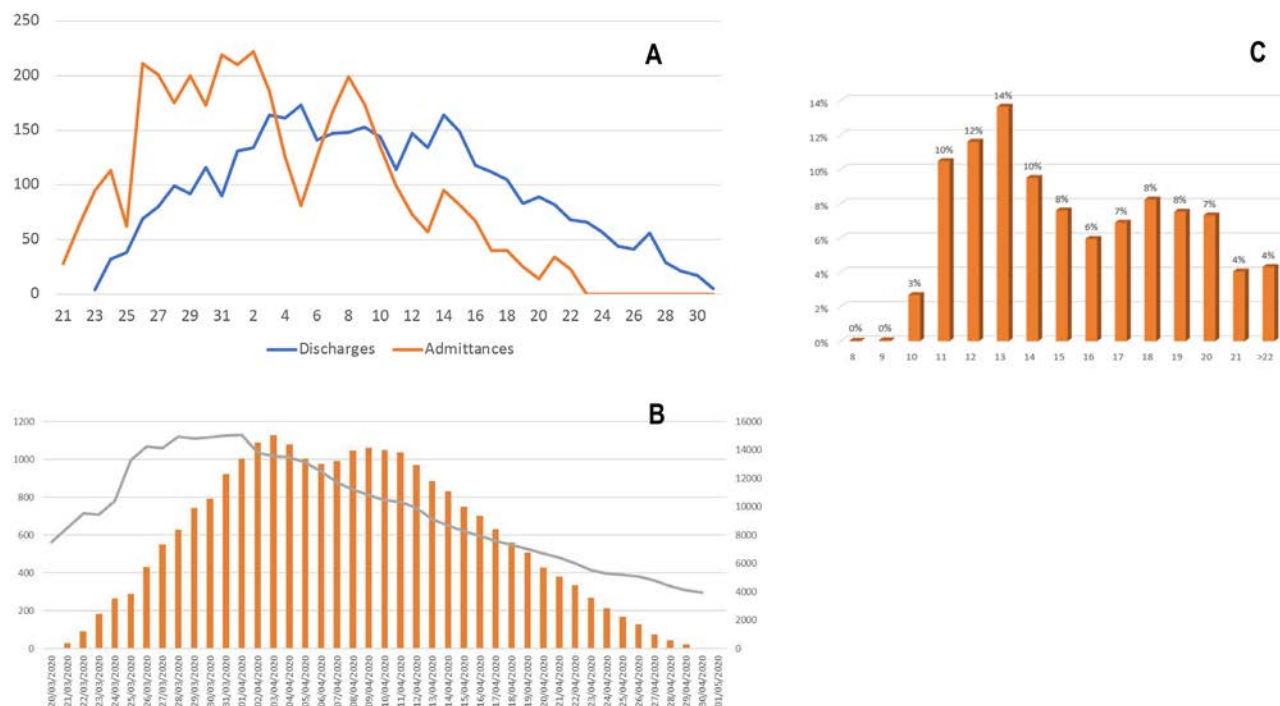


Figure 3 Activity of the Covid-19 IFEMA Field Hospital during the first wave. A: Proportion of Admittances and Discharges from march to April 2020. B: Proportion of Admittances in IFEMA (orange bars) compared with those on the rest of Madrid Hospitals. C: Schedule of IFEMA daily time admittances.

idence available at the time: antiviral treatments (hydroxy-chloroquine, lopinavir-ritonavir, azithromycin, tocilizumab) [8-14], steroids (dexamethasone, metyl-prednisolone), antibiotic therapy, anticoagulants, ventilation aid maneuvers (patient pronation) or alternative devices for increasing PEEP [7]. A specific location was designated for terminally ill patients, with 4 locations in each ward that allowed access to family members.

Information to families. An information service was also created from the beginning for families; this service was provided by doctors, who were all volunteers who had passed the National Examination Admittance Test for specialized medical training. Upon admission, since visits were prohibited, patients were asked permission to give information to their relatives and asked to assign the interlocutor. Family members were only informed when permission had been given. The information system consisted of reviewing the comments in the electronic medical record as they evolved; the content was concise but complete. The number of contacts with family members reached over 700 per day. The information service was connected to psychological assistance, that was offered when it was requested from the responsible doctor or nurse or the informant himself. It was provided to 100% of the families in case of deceased.

MAIN CLINICAL RESULTS OF ACTIVITY

After 5 days of work, the first two wards had the capacity to receive 930 patients, making IFEMA the third largest hospital in Madrid. Although the initial objective was to create a temporary hospital with a 5,000 beds capacity, only the first phase had to be activated. On March 31, an occupancy of 1,300 beds was reached, making it the largest hospital in the Region, and first dedicated exclusively to COVID-19 patients. After 15 days, more than 2,500 admissions had been received, and more than 1,500 discharges had been registered. The admitted patients came from the emergency departments of the different hospitals in Madrid. Patients admitted at the temporary hospital had to meet specific clinical criteria related to their prognosis, as measured by comorbidity and oxygen requirements, in which admission to the ICU would not be expected. Admissions took place between 8 am and 11 pm at any time of the day and for more than 15 days it was the hospital with the highest rate of admissions in the city (Figure 3).

For the duration of activity, 3,817 mild to moderate patients were hospitalized. A 61% of patients had no score points in Charlson index, 16% had 1 point, 10% had 2 points and 10% had 3 points. Patients with dependency were excluded from admission because of the care logistics required by this clinical profile could not be provided. Ninety-one percent had a diagnosis of pneumonia (53% were bilateral). the remaining were patients with Covid-19 symptoms and oxygen saturation less

than 91%. Many of them developed the lung infiltrate within 48 hours. The median of duration of stay was 5 days, with the longest admittance lasting 36 days. The most frequent comorbidities were hypertension (16.5%), diabetes (9.1%), COPD (6%), asthma (4.6%), obesity (2.9%) and dementia (1.6%). Regarding the treatment administered during admission 60% of patients received hydroxychloroquine, 24% lopinavir/ritonavir combination, 15% azithromycin and 2.4% corticosteroids (three of them not actually approved by FDA for use against COVID-19 as azithromycin, hydroxychloroquine, or lopinavir/ritonavir combination). A total of 113 patients (3%) were transferred to another center due to aggravation, 19 (0.5%) were admitted to ICU and 16 patients (0.4%) died. Estimate the costs of IFEMA temporary hospital is complex, more so in the situation of the first pandemic wave. Including the rental of a facility with infrastructure already in place (toilets, air conditioning and recirculating, connectivity and easy access) for several months, the costs for bulkheads and PVC plates, and the fusion work for more than 30 km of copper pipe to guarantee the flow and pressure of oxygen, the full estimate cost was around 18 million euros [15].

DISCUSSION AND REVIEW

One key element to reducing the overload of care in large hospitals during peak health emergencies lies in the development of flexible structures capable of absorbing the surplus of patients. These temporary hospitals should define criteria for admitting patients of moderate intensity, guaranteeing their safety in care, helping to break the domestic transmission and, if possible, attending to patients' social and emotional care needs [16].

Perhaps the most efficient model is the conversion of existing structures with the capacity to accommodate crowds, an example of which is the fairgrounds. This is usually built in a large area, well communicated for the transport of patients and clinical logistics. The fairgrounds have broad spaces that include administration areas, restrooms, climatization, pre-installations to incorporate portable equipment, telephony, and internet connection via cable and Wi-Fi. They usually have high ceilings for better control of recirculation of air and lower risk of viral spread. Most of them comply with the recommendations on replacement, ventilation, temperature-humidity control and air recirculation [17], although not specific to COVID-19 [18]. In a hall, there can be areas for patients, beds and trolleys to pass through, as well as dirty circuits for waste disposal. In addition, areas can be separated for patients to walk around, reducing the risk of thromboembolic disease, and where they can monitor desaturation themselves. The construction of the care units, with incomplete boxes, although detracting from privacy, allows patients to interact and monitor each other. This helps them manage the emotional and social component to recover and thrive during a period that, would otherwise, be disruptive to their lives. All this deployment is inexpensive, quick, and easy to set up.

As in IFEMA, UK opted for the fairgrounds. The Nightin-

gale program consisted of 7 centers. The largest were the one in Birmingham and the ExCeL in London (Exhibition Center of London), both with 4,000 beds and the latter with 500 ICU beds, probably the largest in Europe. Two in Bristol and Manchester of 1,000 beds each and another three in Sunderland, Harrogate, and Exeter of about 500. All were open during the first wave, although only the one in London maintained about 50 beds of occupancy. At least the two largest were put on standby and reopened in January for the third wave [19-20]. From May 2020 to the present, some have been reused, such as the one in Exeter for vaccination programs or the one in Bristol for ophthalmology support [21].

The city of Milan, thanks to private donations, built in record time the Field Hospital at the Fiera di Milano, with a capacity of 1,200 beds, 200 of them for critical patients [22]. Hospitals with the same characteristics were built in the fairgrounds of the main cities of the world, such as the Javits in New York with a capacity for 2,500 beds and 1,090 patients studied [23], the one in Stockholm, Teheran, etc. Although some of them did not open, such as the Messe in Berlin (1,000 beds and 330 ICU) [24], they are currently awaiting new openings to provide their services. Other large-scale structures that have been converted include indoor stadiums [25,26], sports centers and ice palaces, such as the one in Moscow with more than 2,000 beds and over 1,000 inpatients treated [27].

The next most widely used model has been the field hospital, either made of canvas, plastic or inflatable materials. This solution has allowed building hospitals in central areas of difficult communication (Central Park Hospital with more than 450 beds) [28] or in cities where there were no previous structures (Pachuca Hospital in Mexico with a capacity for 1,000 people) [29]. It has also been the most used formula to increase capacity in the hospitals themselves (parking lots, etc.), where tents were built to carry out massive diagnostic tests or beds with oxygen support were set up taking advantage of the supply stations of the hospitals themselves, for example, Hospital La Paz in Madrid or La Fe in Valencia.

The third model employed has been the outfitting of shipping hospitals such as the USNS Comfort (T-AH-20) docked in Manhattan or the USNS Mercy in Los Angeles. Both ships have a capacity of 1,000 patients and 80 ICU beds. Smaller ships with a capacity of about 450 persons have been chartered, such as the *Splendid*. These solutions have less physical space between patients, which limits ambulation and facilitates transmission, but have the advantage of mobility that allows them to serve large coastal areas [30].

The biggest challenge is the construction of new hospitals designed for the treatment of infectious diseases. Examples of this are centers such as Huoshenshan or Leishenshan in Wuhan, built in 10 days and with a capacity for more than 2,000 people, the one in Zhengzhou with a capacity for 800 or other smaller ones such as Fuqing or Weihai with less than 400 [31]. Prefabricated modular hospitals with a smaller capacity (250 patients) have also been built. The design of these hospitals contemplates the sectorization by pavilions and Halls in the

Table 2 Average estimate of beds in temporary hospitals. In case of need, most semi-critical beds are equipped with ventilatory support equipment, so that both percentages could be added together.

Type of temporary hospital	Total beds	Semicritical beds	Critics' beds
Field hospital (Tents)	250-500	12 (2-4%)	12 (2-4%)
Sports centers, stadiums	250-500	10 (2-4%)	10 (2-4%)
Shipping Hospitals	450-1000	20 (2-5%)	20 (2-5%)
Exhibition centers	800-1300	20-30 (2-6%)	20 (2-4%)
Built Emergency Hospitals	1000-2000	30 (1.5-3%)	20 (1-2%)

care areas, access circuits and the pre-installation of any clinical equipment, beyond those necessary for patient's care. This allows the reuse of the facility for other public health purposes, from vaccination or radiological screening centers to the implementation of hybrid operating rooms to alleviate the surgical waiting list. This versatility has been developed in the Emergency Hospital Enfermera Isabel Zendal in Madrid [32], completed at the end of the second wave, with 1,056 beds, 20 of them for critical care and another 30 for convertible semi-critical care. It has a laboratory, radiology area, heliport, and easy road access. It is currently open with more than 2,300 patients discharged. At present, it is a COVID monographic center, offering excellent performance in ventilatory support, however, it is designed for multipurpose functions and represents the paradigm of Healthcare adaptation and investment in public health.

The two critical decisions in the management of patients with COVID-19 admitted to temporary hospitals are the delimitation of the clinical profile of the candidate patient admitted to these structures and the ratio of these patients who may require, during admission, assistance in the critical care area. There are several levels of care for COVID-19 patients. These include comorbidity and oxygen requirements, because the need for an ICU bed and the prognosis depend on them. These are described above (Table 1). The patients who are candidates for admission to these centers should be those with a low risk of admission to the ICU due to clinical stability (regardless of comorbidity), but also those who are not candidates for admission to the ICU due to poor prognosis. In case of poor evolution, these patients would receive therapeutic deintensification guaranteeing palliative care (symptomatic and emotional control). Patients with a good baseline situation and high oxygen requirements, who might require admission to the critical care unit, should not be admitted to these centers. Patients admitted to these centers should meet, at the time of admission, the condition of diagnostic confirmation of COVID-19, an advanced clinical triage that places patients in levels 3 and 4 and a negative influenza virus test, to avoid nosocomial transmission. The history of home oxygen therapy would be less limiting factor for admission in a temporary hospital than functional dependence or frailty. Finally, these centers are also useful for patients whose liv-

ing conditions at home do not allow blocking the domestic chain of transmission. Medicalized hotels are also useful for this purpose.

The ratio of ICU beds/total beds in these temporary centers is around 5%, rising to 8-10% if we add the semicritical area (Table 2), where intermediate ventilatory measures such as CPAPs and other devices that guarantee PEEP and high oxygen flow (7) are initiated. Most of the semi-critical beds are equipped with ventilation equipment and can be transformed into critical care beds. Exceptions with a higher proportion of ICU beds are described, such as La Messe in Berlin, the Nightingale in London and the Fiera di Milano, which could probably also accept level 2 patients, but which we cannot evaluate because they have not been fully operational. At IFEMA, once the ICU was built, the bed ratio was balanced for patient care. However, there were two fully equipped mobile ICUs parked at the main entrances and ready to transfer patients in case there was a sudden increase in demand in the critical care area. The success of the critical care units depends entirely on the clinical criteria for admission to the center.

According to health experts, the first wave of the COVID-19 pandemic tested the resilience of the Spanish health system [33], especially in Madrid, which has a high degree of social interaction and the highest population density in Spain (834 inhabitants/km² in 2019). Furthermore, where they are the oldest population in Europe [34]. In this context, temporary hospitals could be an example of flexibility and adaptation.

As a conclusion, we think that the key to reducing the overload of care in large hospitals during peaks of health emergencies lies in the development of flexible structures capable of absorbing the excess of patients. These temporary hospitals must ensure safety in care, breaking domestic transmission and attending to the social and emotional needs of patients. The most frequently developed model throughout the world has been the conversion of fairgrounds into medical facilities. The average capacity of such structures is around 1,000 beds with a proportion of 5-8% of ICU beds, including semi-critical beds that could be converted. The success of these healthcare structures depends on the delimitation of admission criteria and the proportion of these patients who may require, during their admission, assistance in the critical care area.

ACKNOWLEDGEMENTS

To the city of Madrid, to the many health-care volunteers, to the out-of-hospital emergency services and to the armed forces. The success of this hospital is entirely yours.

CONFLICTS OF INTEREST

All authors declare they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation in numbers (by WHO Region) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Spain Becomes Latest Epicenter of Coronavirus After a Faltering Response - The New York Times [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/03/13/world/europe/spain-coronavirus-emergency.html?action=click&module=RelatedLinks&pgtype=Article>
- Observatorio de Resultados. Séptimo Informe de Hospitales, 2016- 2018. Available from: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020357.pdf>
- Martín MC, León C, Cuñat J, del Nogal F. Recursos estructurales de los Servicios de Medicina Intensiva en España. *Med Intensiva*. 2013;37(7):443–51.
- Shen Y, Cui Y, Li Ning, Tian C, Chen M, Ye, et al. Emergency Responses to Covid-19 Outbreak: Experiences and Lessons from a General Hospital in Nanjing, China. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2020 May 2; doi: /10.1007/s00270-020-02474-w
- Mateos-Rodríguez A, Ortega-Anselmi J, Candel-González FJ, Cano-Lebrato J, Fragiell-Saavedra M, Hernández-Piriz A, Behzadi-Koochani N, González-Del Castillo J, Pérez-Alonso A, de la Cruz-Conty ML, García-de Casasola G, Marco-Martínez J, Zapatero-Gaviria A. Alternative CPAP methods for the treatment of secondary serious respiratory failure due to pneumonia by COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020 Nov 6:S0025-7753(20)30732-6. doi: 10.1016/j.medcli.2020.09.006.
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. "Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread" *J. Virol* 2005; 2: 69.
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)". *Clin Infect Dis*. 2020, March 9. Doi: 10.1093/cid/ciaa237
- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H et al. "Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. "Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients". *J Infect*. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30116-X. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 222.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020 Apr 14;18(1):164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
- <https://www.comunidad.madrid/noticias/2020/04/28/invertimos-185-millones-equipamiento-mantenimiento-hospital-temporal>
- Chen S, Zhang Z, Yang J, Wang J, Zhai X, Barnighausen T, Wang C. Fangcang shelter hospitals: a novel concept for responding to public health emergencies. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1305–1314. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30744-3.
- Ashrae. ASHRAE Position Document on Infectious Aerosols [Internet]. 2020. Available from: www.ashrae.org, Hierarchy of Controls | NIOSH | CDC [Internet]. [cited 2020 Oct 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html>
- REHVA COVID-19 guidance document, How to operate and use building services in order to prevent the spread of the coronavirus disease (COVID-19) virus (SARS-CoV-2) in workplaces. 2020 available at: https://www.rehva.eu/fileadmin/user_upload/REHVA_COVID-19_guidance_document_ver2_20200403_1.pdf
- Michael Day. "Covid-19: Nightingale hospitals set to shut down after seeing few patients". *BMJ*. 2020 May 7;369:m1860. doi: 10.1136/bmj.m1860
- Wise J. Covid-19: London's Nightingale Hospital will reopen for non-covid cases. *BMJ*. 2021 Jan 5;372:n15. doi: 10.1136/bmj.n15. PMID: 33402358.
- COVID-19 hospitals in the United Kingdom, available at: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_hospitals_in_the_United_Kingdom
- FieraMilanoCity Repurposed into a Temporary Hospital in 10 Days. Available at: <http://emag.archiexpo.com/covid-19-fieramilanocity-repurposed-into-a-temporary-hospital-in-10-days/>
- Inside First 1,000-Bed Temporary Hospital at Jacob K. Javits Convention Center. Available at: <https://www.rollingstone.com/politics/politics-pictures/covid-19-javits-convention-center-over-flow-hospital-974703/javits-018/>
- Corona Hospital: Exhibition hall becomes Covid 19 Clinic. Available at: <https://www.berlin.de/en/news/coronavirus/6128231-6098215-corona-hospital-exhibition-hall-becomes-.en.html>
- São Paulo stadium turning into hospital for coronavirus. Available

- ble at: <https://www.chicagotribune.com/coronavirus/sns-sao-paulo-stadium-coronavirus-outbreak-hospital-20200323-5xcvavvxn-nfov7quuqjdfwwkm-story.html>
26. Inside Nigeria's 'isolation stadium'. Available at: <https://www.bbc.com/sport/africa/52152681>
 27. Moscow turns ice rink into hospital as Russia's COVID-19 cases hit record. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-hospital-idUSKBN27W14E>
 28. Treating Coronavirus in a Central Park 'Hot Zone'. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/04/15/nyregion/coronavirus-central-park-hospital-tent.html>
 29. Inflatable hospital installed in Hidalgo before anticipated outbreak. Available at: <https://mexiconewsdaily.com/news/coronavirus/inflatable-hospital-installed-in-hidalgo/>
 30. Hospital ships designated for the COVID-19 pandemic. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Hospital_ships_designated_for_the_COVID-19_pandemic
 31. A close look at the hospitals in China built to control the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.plataformaarquitectura.cl/cl/937687/una-mirada-de-cerca-a-los-hospitales-en-china-contruidos-para-controlar-la-pandemia-del-covid-19>
 32. Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal. https://es.wikipedia.org/wiki/Hospital_de_Emergencias_Enfermera_Isabel_Zendal
 33. The Lancet Public Health Editorial. COVID-19 in Spain: a predictable storm? *The Lancet Public Health* 2020; 5 (11). doi: 10.1016/S2468-2667(20)30239-5
 34. María José Sierra Moros, Susana Monge, Berta Suarez Rodriguez, Lucía García San Miguel, Fernando Simón Soria, et al. "COVID-19 in Spain: view from the eye of the storm". *The Lancet Public Health* 2020; S2468-2667(20)30286-3. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30286-3.

José Barberán
Lourdes Cristina Barberán
Alicia de la Cuerda

Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID-19

Servicio de Medicina Interna – Enfermedades infecciosas, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad San Pablo CEU, Madrid

Article history

Received: 20 July 2021; Accepted: 26 July 2021; Published: 28 July 2021

RESUMEN

Los antibióticos orales son uno de los fármacos más utilizados en la comunidad. Sus efectos adversos son generalmente poco frecuentes y leves, e incluyen toxicidad e interacciones medicamentosas. El mecanismo de producción es variado y no siempre bien conocido. El conocimiento de los efectos adversos con relevancia clínica puede permitir hacer un uso más juicioso de los antibióticos basados en el principio primero no hacer daño, *primum non nocere*. En esta revisión exploramos los principales efectos adversos de los antibióticos orales con énfasis en los β -lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas.

Palabras clave: antibióticos orales, penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, fluoroquinolonas, efectos adversos, interacciones medicamentosas

Safety in the selection of oral antibiotic treatment in community infections, beyond COVID-19

ABSTRACT

Oral antibiotics are among the most frequently used medications in the community. Its adverse effects are generally considered to be infrequent and mild, and include toxicities and drug interactions. Antibiotics are able to harm patients by various mechanisms, not always well known. Knowledge of the clinically relevant antibiotic-associated adverse effects can allow a judicious use based on the principle first do no harm, *primum non nocere*. In this review we explore the main adverse effects of oral antibiotics with specific focus on β -lactams, macrolides, and fluoroquinolones.

Keywords: oral antibiotics, penicillins, cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones, adverse effects, antibiotic drug interactions

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos orales se utilizan en el tratamiento empírico o dirigido de infecciones comunitarias leves o en terapia secuencial de infecciones graves que han precisado la vía parenteral. La selección de cualquier antibiótico en el tratamiento de una infección se basa en una serie de principios: 1) microbiológicos: actividad *in vitro*, concentración mínima inhibitoria (CMI), concentración que previene la mutación, espectro, perfil farmacodinámico, riesgo de resistencias (colonización e infección previa por patógenos resistentes, tratamientos antibióticos previos), 2) farmacocinéticos: biodisponibilidad, metabolismo, distribución, eliminación, 3) farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD): T/CMI, ABC/CMI o C_{max} /CMI; 4) eficacia clínica e indicaciones: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales, 5) seguridad o efectos adversos: toxicidad, interacciones farmacológicas y 6) aplicación de guías y/o programas de optimización disponibles [1].

Si la eficacia es la primera razón para prescribir un antibiótico en el tratamiento de una infección, la seguridad no lo es menos, porque de no cumplirse este principio no se podrá utilizar por muy eficaz que sea. Aquí se pueden aplicar la máxima *primum non nocere* erróneamente atribuida a Hipócrates o la de *first, do no harm*, propuesta por Thomas Sydenham en el siglo XVII [2,3]. La sociedad actual no percibe la infección comunitaria como una amenaza para vida y se ha acostumbrado a disponer de los antibióticos de forma rutinaria con los que se ha hecho menos permisiva que con otros fármacos. En las últimas décadas muchos antibióticos han sido abandonados y sustituidos por otros más seguros, fue el caso del cloranfenicol por ampicilina para el tratamiento de la fiebre tifoidea, por la anemia aplásica irreversible que causaba [3]. En la actualidad las agencias reguladoras también exigen investigar la seguridad en el desarrollo de los nuevos antibióticos, obligando a realizar ensayos clínicos con un número suficiente de pacientes para su detección. Bajo este marco muchos antibióticos actualmente en uso, como amino-glucósidos y tetraciclinas, no serían ahora aprobados [3].

Correspondencia:
José Barberán
Servicio de Medicina Interna – Enfermedades infecciosas
Hospital Universitario HM Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU, Madrid
E-mail: jbarberan@ceu.es

Los efectos adversos (EA) de los antibióticos se deben a diferentes mecanismos fisiopatológicos no siempre bien conocidos [4]:

1) Toxicidad por acción directa o indirecta sobre moléculas, células o tejidos. Aquí se incluye, entre otros, la disfunción mitocondrial causante de alteraciones de órganos y de inmunoparálisis. El daño puede ser producido por la interacción farmacodinámica dosis dependiente entre el antibiótico y la célula eucariótica, como sucede con las arritmias cardíacas por fluoroquinolonas y macrólidos, la toxicidad del colágeno de las FQ y la supresión medular de cotrimoxazol y linezolid; o por reacciones idiosincrásicas inmunomediadas semejantes a la anafilaxia y que van desde exantemas a necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson [5].

2) Interacciones con otros fármacos concomitantes por modificación de sus propiedades farmacocinéticas a distintos niveles: absorción, fijación a proteínas, metabolismo, sobre todo por impacto sobre citocromos (CYP), eliminación u otros mecanismos como el síndrome serotoninérgico en el caso de linezolid [5].

3) Alteración de la microbiota del huésped, fundamentalmente intestinal, que depende de la clase de antibiótico, espectro, farmacocinética, tiempo de exposición y dosis. El resultado es una disminución de la resistencia de colonización, ejercida fundamentalmente por los microorganismos anaerobios y expresada por la aparición de colitis por *Clostridioides difficile* y el sobrecrecimiento intestinal de *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos multirresistentes y *Candida* spp. [4,6].

4) Resistencias bacterianas por selección de cepas mutantes resistentes, que depende de la dosis, pauta de administración y tiempo de duración del antibiótico. La dosis y la pauta de administración deben ajustarse al perfil PK/PD del antibiótico para alcanzar una concentración en el foco infeccioso que supere la CMI₉₀ y la concentración que previene la selección de mutantes resistentes del microorganismo causal. Este último aspecto es de vital importancia en pacientes con sepsis y

shock séptico con riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes [4]. En las infecciones comunitarias el problema se centra en la infección bronquial crónica con poblaciones bacterianas hipermutadoras embebidas en biopelículas y alto inóculo [7].

La cuantificación de los EA de los medicamentos no es fácil si tenemos en cuenta la subjetividad de muchos de ellos, la dificultad de encontrar una relación causal y que las bases de datos que contienen la información son a menudo incompletas y pueden sufrir el efecto Weber [8]. Los EA más comunes de los antibióticos son las reacciones alérgicas y los daños orgánicos. La incidencia puede alcanzar el 20% y aumenta con factores relacionados con el antibiótico (dosis altas y administración prolongada) y el huésped (gravedad, comorbilidad, particularmente la insuficiencia renal, y otros tratamientos concomitantes) [9-11]. En esta revisión, dedicada a la infección más allá de la COVID 19, vamos a revisar la seguridad de los antibióticos orales más utilizados en la comunidad: β -lactámicos (penicilinas, asociadas o no a inhibidores de β -lactámicos, y cefalosporinas), macrólidos y fluoroquinolonas (Tabla 1).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIÓTICOS ORALES

β -lactámicos. La toxicidad de los β -lactámicos es prácticamente irrelevante, excepto las reacciones alérgicas graves y la neurotoxicidad cuando se emplean dosis altas y particularmente en pacientes con fracaso renal.

Los EA más frecuentes de los β -lactámicos orales son leves y predecibles (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y se observan sobre todo cuando se dan a dosis elevadas y en edades extremas de la vida [12]. Las náuseas, vómitos y diarrea aparecen particularmente cuando se administra ácido clavulánico a dosis por encima de 250 mg/día. Como los comprimidos de amoxicilina de 500 mg y 875 mg disponibles en el mercado llevan 125 mg de ácido clavulánico, las pautas habituales de tres veces al día incrementan el riesgo de vómitos y diarrea [13].

Tabla 1	Principales efectos adversos de los antibióticos orales			
Efecto adverso	Penicilina \pm inhibidor	Cefalosporinas	Macrólidos	Fluoroquinolonas
Neurológicos	+	+	-	++
Cardíacos	-	-	++	++
Gastrointestinales	++ ^b	+	++	++
Hepáticos	++ ^b	-	++	+
Renales	+	+	-	+
Cutáneos/alergia	++	+	+	+
Colágeno ^a	-	-	-	+++
Microbiota	+++	++	++	+++
Interacciones	\pm	\pm	++	++

^aTendinopatía, condropatía, aneurisma de aorta torácica, disección aórtica; ^bÁcido clavulánico

Aproximadamente el 10% de los pacientes refieren alergia a la penicilina, pero probablemente la frecuencia/incidencia sea mucho menor. La estimación de la prevalencia de anafilaxia es todavía más baja (0,01-0,05%). El mayor determinante de la alergia a la penicilina, pero no único, es el metabolito bencilpeniciloil, cuya estabilidad le permite unirse a proteínas conjugadas creando haptenos potencialmente inmunogénicos. Por tanto, la reacción cruzada entre penicilinas no siempre ocurre. En el caso de las cefalosporinas y aztreonam, el determinante antigénico son sus cadenas laterales. La frecuencia de alergia a las cefalosporinas es del 1-3% y la anafilaxia mucho menor (0,0001-0,1%). Los determinantes en los carbapenémicos son la propia molécula y el metabolito carbapenoil. La reacción cruzada entre penicilinas y cefalosporinas parece ser inferior al 10% establecido y se deben a similitud de las cadenas laterales, como es el caso de amoxicilina y cefalexina que hay que considerarla. Lo mismo sucede entre las diferentes cefalosporinas. Hay pocos datos de reacciones cruzadas entre otros tipos de β -lactámicos, pero en general son muy bajas (< 1% entre carbapenémicos y penicilinas), pero es esperable entre ceftazidima y aztreonam que comparten cadena lateral. Los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad han sido implicadas en la alergia a los β -lactámicos, pero la de tipo I, mediada por IgE, es la más grave ya que cursa con urticaria, angioedema, hipotensión y anafilaxia, y es rápidamente progresiva (< 72 horas). La de tipo II mediada por IgG y complemento causa hemólisis y trombocitopenia. La de tipo III debida a inmunocomplejos ocasiona glomerulonefritis y enfermedad del suero. La de tipo IV relacionada con células T produce hepatitis, eosinofilia, dermatitis de contacto y eritema bulloso. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se asocian con esta última reacción, aunque no es del todo claro [11,12,14].

El mecanismo por el que los antibióticos, sobre todo ampicilina y amoxicilina, aunque también azitromicina, causan reacciones cutáneas adversas en la mononucleosis infecciosa, parece ser debido a una pérdida transitoria de tolerancia antigénica que permite el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad reversibles. Se vincula al descenso de la IL-10 que produce el virus de Epstein Barr [15].

La neurotoxicidad es poco frecuente y se ha ligado al anillo β -lactámico de tal forma que su degradación la previene. En su patogénesis se ha implicado la disminución del tono neuroinhibidor del ácido γ -aminobutírico (GABA), la liberación de citocinas y endotoxinas, el aumento de la capacidad excitadora relacionada con los receptores de N-metil-D-aspartato y α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolpropionato, la acumulación de metabolitos epileptógenos y el edema cerebral alérgico. Cualquier β -lactámico puede causar neurotoxicidad en grado variable, sobre todo cuando se administran a dosis altas. Entre las cefalosporinas destaca cefepima y entre los carbapenémicos imipenem que tiene una gran afinidad por los receptores cerebrales del GABA por similitud estructural. Los carbapenémicos también pueden ser causa de convulsiones en pacientes con epilepsia tratados con ácido valproico. La interacción con este fármaco por diferentes mecanismos, a nivel hepático, intestinal y en los glóbulos rojos, reduce su concentración

plasmática. La neurotoxicidad se observa con más frecuencia en los ancianos, la insuficiencia renal, si existe alguna enfermedad previa del sistema nervioso central, la meningitis que favorece la penetración del β -lactámico a través de la barrera hematoencefálica y la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos o anticonvulsivantes. Las manifestaciones más frecuentes son convulsiones, psicosis, alteraciones de la personalidad, confusión, ataques de pánico, parkinsonismo y mioclonías. Pueden aparecer de forma inmediata tras administrar el antibiótico y hasta más de 20 días después, y suelen desaparecer pronto tras la retirada del antibiótico, la reducción de la dosis o la sustitución por otro β -lactámico. Es posible la recurrencia con la reintroducción del agente [12,14,16].

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos más hepatotóxicos. La afectación hepática es muy variable, desde leve elevación de transaminasas o bilirrubina a hepatitis aguda e ictericia colestásica. La hepatotoxicidad se ha asociado con antibióticos orales lipofílicos administrados a altas dosis y metabolismo hepático superior al 50%; y con ciertas clases del sistema HLA. Entre los mecanismos implicados se encuentran la toxicidad directa, la alergia y la precipitación del fármaco [17,18]. Amoxicilina-clavulánico es considerado el fármaco más hepatotóxico y se ha asociado con variaciones genéticas en el sistema HLA de tipo II, la edad avanzada y la utilización de varios ciclos de tratamiento. El mecanismo de producción es desconocido, pero el ácido clavulánico parece ser el responsable, ya que la incidencia del daño hepático es mayor que cuando se utiliza amoxicilina sola, y ésta no produce hepatotoxicidad en pacientes con historia previa por amoxicilina-clavulánico. El patrón de la lesión suele ser mixto y acontece sobre todo en pacientes de más de 55 años. La ictericia es la manifestación clínica más frecuente junto con náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito y fiebre. Suelen aparecer a partir de las dos semanas de retirar el fármaco. Generalmente se resuelve sin secuelas tras varias semanas de evolución, aunque se ha descrito lesiones de curso crónico y la necesidad de trasplante hepático [17-20].

La nefritis intersticial (NI) inducida por fármacos es debida a una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica retardada con activación de linfocitos T y liberación de citoquinas a nivel local. Los antibióticos son uno de los productos que con mayor frecuencia la producen. Los β -lactámicos son considerados fármacos poco nefrotóxicos. La NI puede aparecer tras días o semanas del inicio del tratamiento. A veces se acompaña de exantema, fiebre y eosinofilia que son menos frecuentes en la nefrotoxicidad de otros compuestos [12,21]. La asociación piperacilina-tazobactam con vancomicina ha mostrado ser más nefrotóxica que vancomicina en monoterapia y vancomicina combinada con otros β -lactámicos [22].

Las alteraciones hematológicas tampoco son frecuentes. La neutropenia o agranulocitosis se ha observado con ceftazidima en tratamientos de más de 7 días de duración.

La anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológicas son complicaciones raras de los β -lactámicos. En la primera intervienen dos tipos de anticuerpos: unos que se unen al

glóbulo rojo en presencia del antibiótico causando hemólisis intravascular y otros sin él, generalmente IgG, que producen hemólisis extravascular [12,14].

El impacto de los β -lactámicos orales sobre la microbiota es menos conocido que el de los parentales [23]. Los más utilizados carecen de actividad frente a los anaerobios con la excepción de ampicilina o amoxicilina asociadas o no a sulbactam o clavulánico, respectivamente. La microflora anaerobia se afecta intensamente por las penicilinas, mientras que en el sobrecrecimiento de enterobacterias diferentes a *Escherichia coli* y de *Enterococcus* spp. intervienen tanto penicilinas como cefalosporinas [24]. Con respecto a las cefalosporinas no se ha observado una asociación entre su prescripción y la incidencia de infección por *C. difficile*, aunque la concentración que alcanza el antibiótico a nivel intestinal puede influir [25]. En el caso de cefditoreno, la porción no absorbida (80% aproximadamente) se elimina por las heces en forma de metabolitos inactivos sin presionar sobre la microbiota intestinal [26].

Macrólidos. Los EA más frecuentes de los macrólidos son, con diferencia sobre los demás, los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal). Son además dosis dependiente y se observan más a menudo con eritromicina que con los demás [27]. Se deben a la estimulación de los receptores de la motilina intestinal por similitud estructural [28].

Con respecto a la hepatotoxicidad, la hepatitis colestásica es el cuadro más habitual y se observa sobre todo con eritromicina (con estolato y raramente con etilsuccinato o estearato). Se inicia a los 10-20 días del inicio del tratamiento y se caracteriza por náuseas, vómitos y calambres abdominales. Después aparece la ictericia que puede acompañarse de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y elevación de las transaminasas. Generalmente se resuelve a los pocos días de retirar el fármaco. En el mecanismo de producción se ha implicado la toxicidad intrínseca dosis dependiente y la hipersensibilidad [17,18, 29].

A nivel cardiológico los macrólidos producen un incremento del intervalo QTc por bloqueo de los canales de potasio en la célula miocárdica que regulan la repolarización cardíaca. Cuando el QTc se prolonga más de 20 ms hay un elevado riesgo de arritmias, particularmente de taquicardia ventricular polimorfa potencialmente fatal. Hay dos factores de riesgo genéticos bien identificados: el sexo femenino y mutaciones en algunos genes que controlan los

canales del potasio del miocito. También se han descrito otros adquiridos: 1) enfermedad estructural cardíaca previa (insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda); 2) coadministración de antiarrítmicos de los grupos Ia y III y de otros fármacos que también prolongan el intervalo QTc y/o que compiten en rutas metabólicas; y 3) alteraciones hidroelectrolíticas: hipopotasemia e hipomagnesemia. Sin embargo, la duración del tratamiento no parece influir [30]. La asociación entre el uso de macrólidos y la aparición de arritmias, muerte cardiovascular e infarto de miocardio se ha observado en estudios observacionales y metaanálisis. La incidencia de la prolongación del QTc aumenta según el macrólido utilizado en el siguiente orden creciente: eritromicina > claritromicina > azitromicina [31-33].

La ototoxicidad de los macrólidos se ha puesto en evidencia en numerosos estudios observacionales y en revisiones sistemáticas y metaanálisis. El mecanismo de producción no es bien conocido. La manifestación más habitual es la hipoacusia neurosensorial, aunque también se pueden observar otras alteraciones como tinnitus y mareo. Parece ser independiente de la dosis, aparece a las semanas de iniciar el tratamiento y suele ser reversible [34-36].

Las interacciones medicamentosas se relacionan con la capacidad de inhibir o formar complejos con la isoenzima CYP3A4 que tienen eritromicina y en menor medida claritromicina, pero no azitromicina. Los dos primeros potencian los efectos de carbamazepina, corticoides, ciclosporina, digoxina, teofilina, antihistamínicos, benzodiazepinas, ácido valproico y warfarina [37,38].

Fluoroquinolonas. Varias fluoroquinolonas han sido retiradas del mercado por toxicidad: grepafloxacino por alteración del QT, trovafloxacino por hepatotoxicidad, temafloxacino por hemólisis, insuficiencia renal e hipoglucemia, y gatifloxacino por disglucemia [39,40]. Además, en los últimos años, el reconocimiento de nuevos EA incapacitantes ha llevado a las principales agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA) a limitar el uso de estos antibióticos [41-44] (Tabla 2).

Como en todos los fármacos orales, las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea) son los EA más comunes de las fluoroquinolonas, llegando a suponer hasta el 20% [45].

Tabla 2

Limitaciones de uso de las fluoroquinolonas de las agencias reguladoras [41-44]

- Tratamiento de infecciones autolimitadas o leves (faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda)
- Profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas
- Infecciones no bacterianas (prostatitis no bacteriana)
- Infecciones leves o moderadas (cistitis no complicadas, exacerbaciones agudas de EPOC, rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que no se puedan emplear otros antibióticos comúnmente recomendados
- En pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos

La afectación neurológica central y periférica es más habitual en este grupo de antibióticos que en otros [46]. La alteración del sistema nervioso central se ha relacionado con el bloqueo de los receptores del GABA, por lo tanto, depende de su penetración a través de la barrera hematoencefálica. Los EA más frecuentes son las convulsiones y los neuropsiquiátricos: alucinaciones visuales, delirios y alteraciones del comportamiento. El tiempo en aparecer es variable (horas o días) y generalmente revierten al retirar el fármaco. Los pacientes que los presentan suelen tener edad avanzada y alguna predisposición personal o familiar [47-49]. La neuropatía periférica es más frecuente y el uso de fluoroquinolonas ha sido observado como un factor de riesgo para su desarrollo, sin encontrar diferencias entre ellas, pudiendo depender de la dosis y el tiempo de exposición [50,51].

Las fluoroquinolonas alteran la diversidad de la microbiota intestinal con disminución de los anaerobios y de *E. coli*, y sobrecrecimiento de otras especies de enterobacterias y de *Enterococcus* spp. Este efecto se mantiene durante meses (6-12 meses) después de retirar el fármaco [24]. Ciprofloxacino y moxifloxacino se eliminan de forma activa por vía biliar y alcanzan grandes concentraciones en las heces, por lo que teóricamente son las que más impacto tendrían en la microbiota intestinal y particularmente moxifloxacino por su actividad frente anaerobios [52].

Las fluoroquinolonas tienen las mismas alteraciones cardiológicas que los macrólidos y comparten el mecanismo de producción y los factores de riesgo, aunque quizás sean menos frecuentes [53]. El riesgo del incremento del QTc varía según la fluoroquinolona (moxifloxacino > levofloxacino > ciprofloxacino) [54-57].

Estos antibióticos no se caracterizan por su hepatotoxicidad, sólo en ocasiones producen elevaciones leves de las transaminasas [17,18]. No obstante, en varios estudios de casos y controles la exposición a fluoroquinolonas se ha asociado con un incremento de hepatotoxicidad [40,58,59].

Algunos autores también han observado cierto riesgo de insuficiencia renal con el uso de fluoroquinolonas y no parece depender exclusivamente del grado de eliminación renal. Se han señalado varios mecanismos: NI, cristaluria y necrosis tubular [60].

Las lesiones cutáneas también están bien documentadas (eritemas, bullas y lesiones purpúricas y pigmentadas). La fotosensibilidad se atribuye a la presencia de un átomo de flúor en la posición 8 de la molécula que es mayor que si la sustitución es por un cloro o un nitrógeno. El flúor parece incrementar los efectos deletéreos de los rayos UVA. Es dosis dependiente y más frecuente en pacientes con más de 60 años. La probabilidad de fototosensibilidad entre las fluoroquinolonas disponibles sigue este orden creciente: ciprofloxacino > levofloxacino > moxifloxacino [45,61].

Las alteraciones de las fluoroquinolonas sobre el colágeno pueden dar lugar a los siguientes cuadros clínicos: tendinopatía, condropatía, aneurismas de aorta torácica y disección aórtica, y desprendimiento de retina. El colágeno supone el 70%

de la composición de los tendones con predominio del tipo I (90%) sobre el tipo III (10%). En la aorta esta proporción está invertida y se encuentra principalmente en la capa media [62]. Las fluoroquinolonas degradan el colágeno mediante el aumento de la actividad proteolítica de un grupo de enzimas denominadas metalproteinasas, dependientes del Zinc [62-65]. El daño en los tendones y cartílagos también se produce por una disminución de la concentración local de magnesio como consecuencia de la capacidad que tienen estas moléculas para fijar cationes divalentes y formar complejos. El déficit de magnesio altera la función de unas proteínas transmembrana, llamadas integrinas $\beta 1$, que favorece la destrucción tisular y la apoptosis celular. Este déficit de magnesio es más acusado en el cartílago y tendón que en otros tejidos ya que carecen de irrigación sanguínea y la compensación es más lenta. Los suplementos de magnesio reducen este efecto deletéreo de las FQ [66-68]. La tendinopatía consiste fundamentalmente en tendinitis (bilateral en un 50% de los casos) y roturas tendinosas (el tendón Aquiles es el más afectado). Se observa preferentemente con ciprofloxacino, en pacientes con actividad física intensa, en adultos de más de 60 años, en tratamientos concomitantes con esteroides a dosis altas y en caso de insuficiencia renal [69-73]. La condrotoxicidad de las fluoroquinolonas sólo se ha documentado en cartílagos inmaduros de animales. La ausencia en humanos puede explicarse por el lento crecimiento del cartílago con largos periodos de latencia, y a que el daño sólo se produce cuando hay actividad [68]. La asociación entre aneurismas de aorta torácica y disección aórtica con la utilización de fluoroquinolonas se ha observado en los últimos años en diferentes tipos de estudios (análisis de bases de datos, casos y controles y comparativos con otros fármacos), aunque su relación causal definitiva aún no está probada. El riesgo es mayor tras tratamientos de más de 14 días de duración en los dos meses previos y en pacientes con más de 70 años [73-80]. La relación entre las fluoroquinolonas y el desprendimiento de retina es aún menos evidente [74,81-83] y podría ser debido al predominio del colágeno de tipo II sobre el I y III en la interfase vitroretiniana y a la ausencia de tensión elástica a la que están sometidos los tendones y la aorta torácica [73,84].

Las fluoroquinolonas también pueden alterar la homeostasis de la glucemia. La hiperglucemia se produce por bloqueo de los canales del potasio en los islotes pancreáticos que liberan insulina, y la hipoglucemia por vacuolización de las β pancreáticas que reduce la secreción de insulina y por producción de epinefrina [85].

Las interacciones medicamentosas de las fluoroquinolonas con repercusión clínica se producen cuando se administran conjuntamente con antiácidos que llevan magnesio y aluminio con los que forman complejos y reducen su biodisponibilidad oral. Puede evitarse si los antiácidos se toman al menos dos horas después [45,86]. También son consecuencia de la inhibición de algunos citocromos por ciprofloxacino: 1) CYP1A2 que altera el aclaramiento de algunos fármacos como olanzapina, haloperidol, amitriptilina, imipramina, duloxetina, verapamilo, propranolol, teofilina y cafeína; y 2) CYP3A4 que da lugar a un síndrome serotoninérgico. Esto no sucede con levofloxacino

que se elimina mayoritariamente por vía renal sin modificar, ni con moxifloxacino que se glucuroniza en el hígado [45,87,88].

CONCLUSIONES

Los antibióticos orales más utilizados en el tratamiento de las infecciones comunitarias pueden considerarse como fármacos seguros. No obstante, es conveniente conocer bien sus EA y los pacientes en riesgo de presentarlos. Desde el punto de vista de seguridad es preferible iniciar el tratamiento con un β -lactámico siempre que esté garantizada su eficacia. En caso de no poder usarlo o estar contraindicado se podrá elegir entre un macrólido o una fluoroquinolona en función del tipo y localización de infección y del paciente. Sobre qué fármaco elegir dentro de cada clase, la priorización parece clara en el caso de los β -lactámicos, cefditoreno sobre amoxicilina-clavulánico, y en el de los macrólidos, azitromicina sobre los demás, pero no lo es tanto en las fluoroquinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

- Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe SM, McCarthy JS, Hope W, Mills J et al. Principles of Antimicrobial Use. In: Grayson ML et al Eds. Kucer's the use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs. 7th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 3-8.
- Smith CM. Origin and uses of primum non nocere—above all, do no harm!. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:371-7; doi: 10.1177/0091270004273680
- Rolain JM, Baquero F. The refusal of the Society to accept antibiotic toxicity: missing opportunities for therapy of severe infections. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22:423-7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.026.
- Arulkumar N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:225-235. doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3.
- Pai MP, Momary KM; Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am* 2006; 90:1223-55. doi: 10.1016/j.mcna.2006.06.008.
- Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Medical Res* 2017; 48:727-734. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.004
- Canton R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter* 2021; 34: 81-92. doi:10.37201/req/049.2021
- DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med* 2018; 79:552-555. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.552.
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis* 2008; 47:735-43. doi:10.1086/591126.
- Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1308-15. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1938.
- Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32: 497-515.
- Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides KA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opinion on Drug Safety* 2018; 17:5, 499-508. doi: 10.1080/14740338.2018.1462334.
- White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 1):i3-i20. doi: 10.1093/jac/dkh050.
- Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11:381-399. doi: 10.1517/14740338.2012.643866
- Thompson DF, Ramos CL. A Review of Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017; 51:154-162. doi: 10.1177/1060028016669525
- Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic Drugs. A systematic review. *Neurol* 2015; 85:1-10. DOI:10.1212/WNL.0000000000002023.
- Robles M, Toscano E, Cotta J, Lucena MI, Andrade RJ. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf*. 2010; 5:212-22. doi: 10.2174/157488610791698307.
- Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(6-7):617-623. doi: 10.1080/00365521.2017.1291719
- Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, Pachkoria K, Pelaez G, Durán JA et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective study from Spain. *Hepatology* 2006; 44:850-6. doi: 10.1002/hep.21324.
- deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:2406-2416. doi: 10.1007/s10620-016-4121-6.
- Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24:72-79. doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.016.
- Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgues DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: a retrospective cohort analysis. *J Hosp Med*. 2017; 12:77-82. doi: 10.12788/jhm.2684
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-96. doi:10.1093/jac/dkn163.
- Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect*. 2019 Dec;79(6):471-489. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.008.

25. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:1–18. doi: 10.1093/jac/dkw385.
26. C.d.i.o.d.m.d.I.A. Ficha técnica Meiact. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65975/FT_65975.pdf. (último acceso 10 de julio de 2021)
27. Hansen M, Scott A, McCullough A, Thorning S, Aronson J, Beller E et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019, 1. Art. No.: CD011825. doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2.
28. Satoh M, Sakai T, Sano I, Fujikura K, Koyama H, Ohshima K et al. EM574, an erythromycin derivative, is a potent motilin receptor agonist in human gastric antrum. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1994; 271:574–579.
29. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38:3–11. doi: 10.1007/s15010-009-9179-z.
30. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pannd CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Post Med* 2017; 129:715–24. doi 10.1080/00325481.2017.1362938.
31. Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Oosterheert JJ, Bonten JM. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis* 2019; 19:17. doi: 10.1186/s12879-018-3630-7.
32. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62:e00438–18. doi: 10.1128/AAC.00438-18.
33. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017; 40:663–77. doi: 10.1007/s40264-017-0533-2.
34. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjee D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021; 12:652674. doi: 10.3389/fneur.2021.652674
35. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: a systematic review. *Laryngoscope*. 2018; 128:228–36. doi: 10.1002/lary.26799.
36. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F, et al. Ototoxic adverse drug reactions: a disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database. *Front Pharmacol* 2019; 10:1161. doi: 10.3389/fphar.2019.01161.
37. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 106–31. doi: 10.2165/00003088-199223020-00004.
38. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 105–22. doi: 10.2165/00002018-199513020-00005.
39. Azanza Perea JR, Sábada Díaz de Rada B, García Quetglas E. Perfil de seguridad de las fluoroquinolonas. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13 (3):246–256.
40. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184(14). doi:10.1503/cmaj.111823.
41. European Medicines Agency. Review of quinolone and fluoroquinolone-containing medicinal products. s. f. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolonefluoroquinolone-containing-medicinal-products>. (accedido 10 de julio de 2021).
42. European Commission Final Decision. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions on use of FQs. s. f. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf. (accedido 10 de julio de 2021).
43. FDA Drug Safety Communication. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar side effects and mental health side effects with FQs; requires label changes s. f. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-healthside> (accedido 10 de julio de 2021).
44. FDA Drug Safety Communication. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aortal blood vessel with FQs antibiotics in certain patients. s. f. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-aboutincreased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (accedido 10 de julio de 2021).
45. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11:1849–59. doi:10.1517/17425255.2014.970166.
46. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021; 30(6):797–805. doi: 10.1002/pds.5219.
47. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic Drugs. A systematic review. *Neurol* 2015; 85:1–10. doi:10.1212/WNL.0000000000002023
48. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 2018;59(3):259–66. doi: 10.1016/j.psych.2017.11.001.
49. Palma-Alvarez RF, Duque-Yemail J, Ros-Cucurull E, Robles-Martínez M, Perea-Ortueta M, Grau-López L et al. Quinolone-induced psychosis: an updated review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2020; 48:126–37.
50. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolones use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurol* 2014; 83:1261–1263. doi: 10.1212/WNL.0000000000000846
51. Morales D, Pacurariu A, Slattey J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol* 2019; 76:827–833. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0887.
52. De Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future*

- Microbiology 2015; 10(7): 1241–1255. doi:10.2217/fmb.15.40.
53. Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:593–596. doi.org/10.1093/jac/49.4.593.
 54. Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Oosterheert JJ, Bonten JM. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis* 2019; 19:17. doi: 10.1186/s12879-018-3630-7
 55. Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. 2007; 29:374–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.011
 56. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pannd CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Post Med* 2017; 129:715–24. doi 10.1080/00325481.2017.1362938.
 57. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.00000000000008273
 58. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, La-Plante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71:37–43. doi: 10.2146/ajhp130165.
 59. Yang HY, Guo DH, Jia WP, Zhu M, Xu YJ, Wang XY. Incidence, clinical features, and risk factors of fluoroquinolone-induced acute liver injury: a case-control study. *Rev Clin Risk Manag* 2019;15:389–395. doi:10.2147/TCRM.S195802
 60. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ*, 2013; 185(10). doi:10.1503/cmaj.121730.
 61. Eljaaly K, Alkhalaf A, Alhifany AA, Alshibani M. Photosensitivity induced by lomefloxacin versus other fluoroquinolones: A meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2020; 26:535–539. doi:10.1016/j.jiac.2020.01.005.
 62. Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *AORTA* 2019; 7:35–41. doi:10.1055/s-0039-1693468.
 63. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC, Chang HN, Wong AMK, Lin MS, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011; 29:67–73. doi:10.1002/jor.21196.
 64. Reviglio VE, Hakim MA, Song JK, O'Brien TP. Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *BMC Ophthalmol* 2003; 3:10. doi:10.1186/1471-2415-3-10.
 65. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157:109–19. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.079.
 66. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology* 2005; 212:24–36. doi:10.1016/j.tox.2005.04.002.
 67. Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, De Souza P, John T, Rahmanzadeh M, Rahmanzadeh R, et al. Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Induces Apoptosis of Human Chondrocytes. *J Biol Chem* 2001; 276:13289–94. doi:10.1074/jbc.M010859200.
 68. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:194–200. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.08.004.
 69. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment a case-control study. *Drug Saf* 2006; 29:889–96. doi:10.2165/00002018-200629100-00006.
 70. Schwald N, Debray-Meignan S. Suspected role of ofloxacin in a case of arthralgia, myalgia, and multiple tendinopathy. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66:419–21.
 71. Tsai WC, Yang YM. Fluoroquinolone-associated Tendinopathy. *Chang Gung Med J* 2011; 34:461–7.
 72. Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy* 2016; 36:679–93. doi:10.1002/phar.1761.
 73. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015; 5:e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077.
 74. Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2019; 42:1025–33. doi:10.1007/s40264-019-00828-z.
 75. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1839–47. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5389.
 76. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1369–78. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.067.
 77. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: Nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360:k678. doi:10.1136/bmj.k678.
 78. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract* 2019; 73:e13331. doi:10.1111/ijcp.13331.
 79. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2017; 130:1449–57. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.029.
 80. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019; 274:299–302. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.067.
 81. Chui CSL, Wong ICK, Wong LYL, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment:

- A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70:971-8. doi:10.1093/jac/dku507.
82. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:e251-9. doi:10.1111/aos.12931.
83. Shin JY, Jeong S, Jeon HL, Byun S, Park KH, Jeong HE, et al. The risk profile of rhegmatogenous retinal detachment before and after using a fluoroquinolone: A 12 year nationwide self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:3442-53. doi:10.1093/jac/dky336.
84. Ponsioen TL, Van Der Worp RJ, Van Luyn MJA, Hooymans JMM, Los LI. Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: An indication of postnatal collagen turnover? *Exp Eye Res* 2005; 80:643-50. doi:10.1016/j.exer.2004.11.014.
85. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect?. *Clin Infect Dis* 2009; 49:402-8. doi: 10.1086/600294.
86. Höffken G, Borner K, Glatzel PD, Koeppe P, Lode H. Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4:345. doi:10.1007/BF02013667.
87. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:521-6. doi:10.1007/s00228-010-0985-0.
88. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013; 27:1021-48. doi:10.1007/s40263-013-0114-6.

Ricard Ferrer¹
Alex Soriano²
Rafael Cantón³
José Luis Del Pozo⁴
Carol García-Vidal⁵
José Garnacho-Montero⁶
Nieves Larrosa⁷
Pedro Rascado⁸
Miguel Salavert⁹
Vicente Pintado¹⁰
Beatriz Pellicer¹¹
Xavier Badía¹¹

Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España

¹Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

²Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España

³Servicio de Microbiología Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Universidad de Navarra, España

⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic de Barcelona, España

⁶Unidad Clínica Cuidados Intensivos Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

⁷Servicio de Microbiología Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, España

⁸Servicio de Medicina Intensiva Complejo Hospitalario Universitario De Santiago de Compostela, España

⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

¹⁰Servicio Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Ramón y Cajal, e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

¹¹Omakase Consulting, Barcelona, España

Article history

Received: 18 February 2021; Revision Requested: 2 March 2021; Revision Received: 8 March 2021; Accepted: 14 March 2021;

Published: 29 April 2021

RESUMEN

Objetivo. El objetivo del estudio es identificar los factores de riesgo asociados a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos carbapenémicos (PARC) y *Acinetobacter baumannii* resistente a antibióticos carbapenémicos (ABRC) en pacientes adultos a través de una revisión sistemática de la literatura, clasificarlos según su nivel de importancia y exponer las recomendaciones en el entorno español de un panel de expertos.

Material y métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar los factores de riesgo asociados a PARC o ABRC y posteriormente evaluar cada factor de riesgo por un panel de expertos basándose en la evidencia disponible y su experiencia en la práctica clínica.

Resultados. Se identificaron 593 artículos incluyéndose 29 para PARC y 23 para ABRC. Se identificaron 38 factores de riesgo asociados a PARC y 36 factores de riesgo asociados a ABRC. Tras su evaluación, para PARC, se clasificaron en: 11 importantes, 10 moderadamente importantes y 15 poco importantes; y para ABRC, 9 importantes, 5 moderadamente importantes y 19 poco importantes. Para ambos patógenos, los factores de riesgo importantes estuvieron relacionados con el uso previo de antibióticos y la hospitalización.

Conclusión. Se han identificado los principales factores de riesgo asociados a PARC y ABRC mediante una revisión de la evidencia disponible. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales prospectivos que permitan identificar los pacientes con infecciones por dichos patógenos.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, resistencia a carbapenémicos, factor de riesgo

A systematic review and expert's analysis of risk factors of infections in adults due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* in Spain

ABSTRACT

Objective. The aim of the study is to identify risk factors associated to infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in adult patients through a systematic literature review, classify them according to their importance and provide recommendations by experts in the Spanish context.

Material and methods. We developed a systematic literature review to identify risk factors associated to CRPA or CRAB infections and they were evaluated and discussed by a multidisciplinary panel of experts.

Results. There were included 29 studies for *P. aeruginosa* and 23 for *A. baumannii* out of 593 identified through sys-

Correspondencia:

Xavier Badía

Omakase Consulting, Barcelona, España

E-mail: xbadia@omakaseconsulting.com

tematic literature review. We identified 38 risk factors for *P. aeruginosa* and 36 for *A. baumannii*. After risk factor evaluation by the panel of experts, results for CRPA were: 11 important, 10 slightly important and 15 unimportant risk factors; and for CRAB were: 9 important, 5 slightly important and 19 unimportant risk factors. For both pathogens, previous use of antibiotics and hospitalization were important risk factors.

Conclusion. We could identify the main risk factors associated to CRPA and CRAB through literature review. There is a need for developing additional studies with higher levels of evidence to identify sooner and better infected patients through associated risk factors.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistance, risk factor

INTRODUCCIÓN

El aumento de la incidencia y prevalencia de la resistencia a antibióticos entre los patógenos relacionados con la asistencia sanitaria y la rápida expansión de los genes de resistencia suponen una importante amenaza para la salud pública global asociada a un incremento en la morbilidad y mortalidad, además de una elevada carga económica [1].

Los patógenos resistentes a carbapenémicos (RC) aislados con más frecuencia en 2019 en España fueron *Pseudomonas aeruginosa*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* [2,3], y están incluidos en la lista de patógenos prioritarios publicada por la OMS (2017) que requieren de forma urgente el desarrollo de nuevos antibióticos [4].

P. aeruginosa y *A. baumannii* son dos de los principales patógenos nosocomiales que suponen un problema de salud pública a nivel mundial relacionado con el alto coste de su tratamiento y la morbilidad y mortalidad asociados [5]. El estudio de prevalencia sobre las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria realizado en 2011-2012 por el centro europeo para el control y prevención de enfermedades (ECDC) mostró que casi el 9% de las infecciones estaban causadas por *P. aeruginosa*, siendo éste el cuarto patógeno más común en los hospitales europeos [6]. Las infecciones causadas por este patógeno son habitualmente difíciles de tratar debido a la resistencia intrínseca a los antibióticos que se utilizan para su tratamiento [7]. Los antibióticos carbapenémicos son parte del arsenal terapéutico utilizado en el tratamiento de las infecciones causadas por ambos patógenos, pero el incremento progresivo de las infecciones por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación ha conllevado un incremento sustancial de su uso y ello, sumado a la rápida diseminación de los genes de resistencia entre distintos grupos bacterianos, ha favorecido la emergencia de resistencia a este grupo de antibióticos [8,9].

Generalmente, los factores de riesgo (FR) asociados a infecciones por microorganismos resistentes a un determinado grupo de antibióticos incluyen: características del huésped (comorbilidad), exposición previa a antibióticos, y realización de procedimientos invasivos [10]. Al iniciar este estudio, no había evidencia sobre una revisión sistemática y exhaustiva de

los FR asociados a infecciones por microorganismos RC a excepción de dos metaanálisis sobre *K. pneumoniae* [11,12], por lo que excluimos las enterobacterias de nuestro estudio dada la reciente evidencia, y nos propusimos llevar a cabo este estudio centrado en identificar los FR asociados a infecciones por PARC y ABRC en pacientes adultos a través de una revisión sistemática de la literatura (RSL) para su posterior clasificación según el nivel de importancia por un comité de expertos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio se estructuró en tres fases: desarrollo de una RSL para ambos patógenos; formación de un panel multidisciplinar de expertos y elaboración de un cuestionario para la evaluación de los FR identificados; y, por último, análisis y presentación de los resultados de la evaluación de los FR en una sesión de trabajo para acordar en base a la evidencia disponible los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos.

Fase I: Revisión sistemática de la literatura.

Se llevó a cabo una RSL para la identificación de los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos hospitalizados.

Fuentes de información y selección de estudios. Se utilizó la base de datos MEDLINE para identificar estudios publicados entre 2005 y noviembre de 2020 en inglés o español que incluyeran pacientes adultos hospitalizados con una infección por PARC o ABRC. Se llevó a cabo una búsqueda para cada patógeno, a través de términos MeSH y de búsqueda libre (Tabla 1). Se obtuvieron estudios adicionales a través de la revisión de los artículos incluidos en otras RSL que cumplieran a su vez los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron estudios realizados en pacientes adultos hospitalizados en cualquier ubicación que incluyeran un grupo comparador o grupo control (pacientes con una infección por PARC o ABRC frente a pacientes con una infección por *P. aeruginosa* no RC o *A. baumannii* no RC; o pacientes con una infección por PARC o ABRC frente a pacientes no infectados) y estudios que incluyeran un análisis estadístico multivariante.

Se excluyeron aquellos estudios diseñados para identificar los FR asociados a mortalidad por una infección causada por bacterias RC; o FR asociados a bacterias no RC; o FR predictivos de una infección por bacterias RC; o FR asociados a colonización; estudios que solamente incluyen análisis univariante; estudios en pacientes pediátricos y estudios que solo tengan publicado título y resumen.

Extracción y síntesis de la información. Para la extracción sistemática de la información de los artículos incluidos en el estudio, se elaboró una ficha para cada uno de ellos que contenía: cita bibliográfica, año de publicación, país, tipo de estudio, entorno, hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI), criterios de inclusión para la selección de los

Tabla 1	Términos de búsqueda utilizados en la revisión de la literatura de ambos patógenos
Patógeno	Términos de búsqueda
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RC	("Risk Factors"[Mesh]) AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] AND "Carbapenems/therapeutic use"[Mesh] AND "resist" (((("Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Spain"[Mesh]) (("Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Carbapenems/therapeutic use"[Mesh] "Meropenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] "Ertapenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] Meropenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] "Ertapenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] "Carbapenem-Resistant" AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] ("Pseudomonas aeruginosa Infections/mi or *Pseudomonas aeruginosa infections/ep or Pseudomonas aeruginosa Infections/di OR Gram-Negative Bacterial Infections/di) AND ("Carbapenem-Resistant") AND ("Risk Factors"[Mesh])
<i>Acinetobacter baumannii</i> RC	"Carbapenem-Resistant" AND "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Risk Factors Meropenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] Ertapenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] (("Risk Factors"[MeSH]) AND "Acinetobacter Infections/drug therapy"[MAJR]) AND "Carbapenems/therapeutic use"[MeSH] AND "resist" "Drug Resistance, Bacterial"[MeSH] AND "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk factors"[MeSH] AND "Spain"[MeSH] "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk factors"[MeSH] AND "Carbapenems/therapeutic use"[MeSH] ((((((("Resistencia bacteriana"[todos]) AND "carbapenémicos"[todos]) AND "España"[todos]))) AND "factor de riesgo"[todos])

RC: resistente a carbapenémicos.

pacientes, número de pacientes, número de pacientes en cada grupo de estudio, tipo de análisis estadístico y resultados del análisis univariante y multivariante.

Los artículos se clasificaron según dos periodos temporales, 2005-2014 y 2015-2020. El motivo de esta distinción fue la relación del primer periodo con un incremento del uso de los carbapenémicos como consecuencia del incremento de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y menor prevalencia de PARC y ABRC. En el segundo periodo, la prevalencia de estos microorganismos es más elevada en la mayoría de los estudios por lo que los FR podrían variar respecto a los identificados en el periodo anterior [13]. Esta clasificación arbitraria en base a lo observado en la evidencia incluida en el estudio no modificó los resultados y conclusiones de este.

Fase II: creación del panel de expertos y materiales para la evaluación de los FR

Se creó un panel multidisciplinar formado por 2 coordinadores (un infectólogo y un intensivista) y 8 expertos (2 intensivistas, 3 infectólogos y 3 microbiólogos) para que revisaran los FR identificados en la RSL y los evaluaran según su importancia basándose en dicha información y su experiencia. Los expertos españoles del panel se eligieron en base a su evidente experiencia en el área, constatada por su participación en estudios relacionados y publicados en revistas indexadas en la base de datos PubMed.

Además de las fichas de cada artículo, para la evaluación se elaboró un cuestionario en el que se incluyeron únicamente los FR significativos en el análisis multivariante de los artículos identificados en la RSL. La descripción utilizada para los FR coincide con la utilizada en los artículos incluidos. Para cada FR se especificó el número de estudios que lo contemplaban.

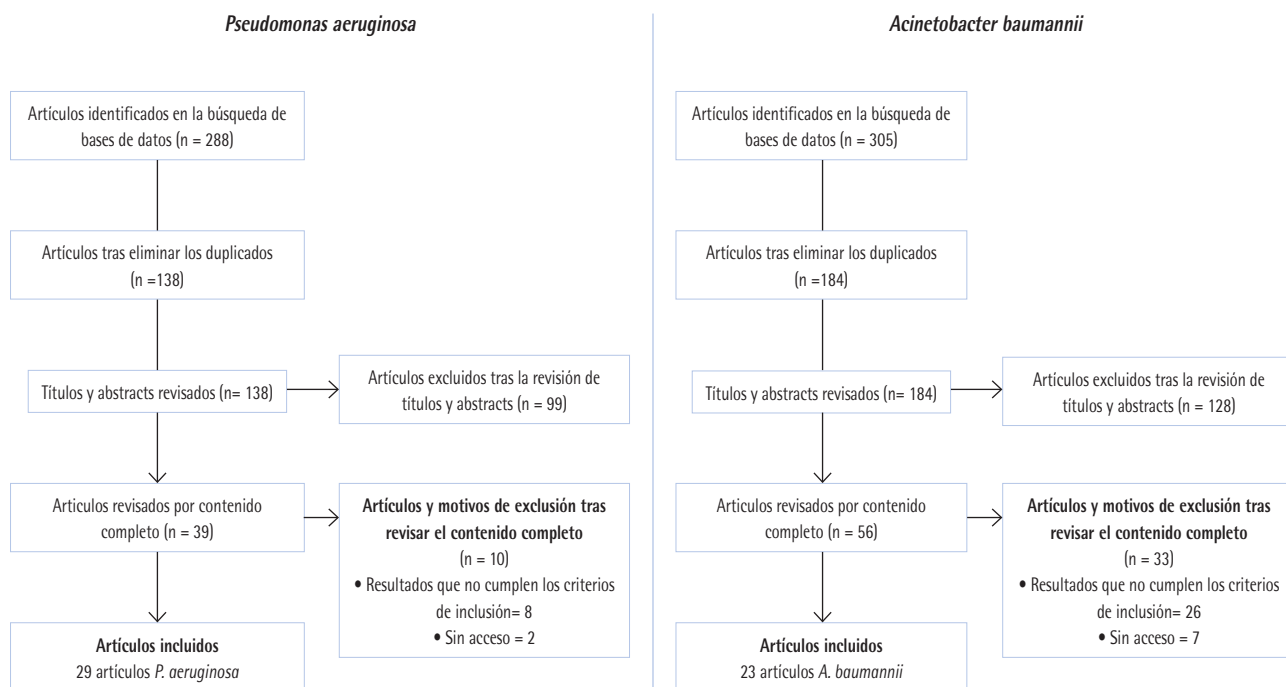


Figura 1 Diagrama PRISMA de la revisión de la literatura de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Los estudios se clasificaron según si el FR estaba asociado o no a las infecciones por microorganismos RC en el análisis multivariante y según los periodos temporales descritos. Además, se proporcionó el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) de aquellos FR significativos en un único artículo. Para los FR significativos en más de un artículo, se incluyó el rango de OR. El cuestionario fue diseñado para la evaluación de los FR identificados utilizando una escala de 3 puntos de importancia (1-importante, 2-moderadamente importante, 3-poco importante).

Fase III: análisis y presentación de los resultados

Análisis de resultados. Los artículos completos, sus fichas y el cuestionario se enviaron a los expertos para que realizaran la evaluación en base a la evidencia incluida en el estudio y a su experiencia en la práctica clínica de los FR identificados. Cada FR se evaluó según su importancia en la asociación con las infecciones por PARC o ABRC.

Los resultados de los cuestionarios se introdujeron en una base de datos específica para ser analizados. Se calculó el porcentaje de respuestas en cada uno de los 3 puntos de la escala para cada FR. Se estableció un punto de corte arbitrario del 80% de acuerdo en un mismo punto de la escala, equivalente al acuerdo entre 8/10 expertos, para incluir dicho FR en ese grado de importancia. Los criterios acordados fueron:

- Aceptación de los FR con una puntuación $\geq 80\%$ en cual-

quiera de los 3 grados de importancia. En caso de una puntuación $\geq 80\%$ en el punto "3-poco importante", el FR se consideraba excluido del estudio.

- De los FR $< 80\%$ en ninguno de los 3 puntos de la escala, se consideraron importantes los que obtuvieron un acuerdo $\geq 80\%$ al sumar las puntuaciones "1-importante" y "2-moderadamente importante", y moderadamente importantes los que obtuvieron un acuerdo $\geq 80\%$ al sumar las puntuaciones "2-moderadamente importante" y "3-poco importante".
- Si durante la discusión se aportaba alguna información o aclaración adicional que modificara la interpretación del FR, se podía reevaluar dicho factor y se clasificaba de acuerdo con los dos criterios anteriores.
- Los expertos pudieron excluir del estudio aquellos FR que consideraron ambiguos y dificultaban su interpretación.

Presentación de los resultados. Se presentó para cada FR un gráfico de barras con el porcentaje de respuestas en cada uno de los puntos de la escala de importancia; la información sobre los artículos que habían identificado cada FR, clasificados según periodo temporal; el OR o rango de OR y si estaba o no asociado a las infecciones RC. Finalmente, se aceptaron o discutieron los FR en base a los criterios acordados anteriormente.



Figura 2 Resultados de la evaluación de los factores de riesgo asociados a las infecciones producidas por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC) según el porcentaje de respuestas de acuerdo con la escala 1-importante, 2-moderadamente importante y 3-poco importante.

RESULTADOS

Revisión sistemática de la literatura. Se identificaron 593 artículos, incluyéndose 29 artículos para PARC y 23 artículos para ABRC. El diagrama PRISMA con los resultados de ambas RSL se muestra en la Figura 1.

Análisis de resultados. Los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por PARC en pacientes adultos se muestran en la Figura 2.

Se identificaron un total de 38 FR asociados a PARC que fueron evaluados según la importancia por el panel de expertos y, de acuerdo con los resultados y los criterios establecidos, se discutieron en la sesión los FR correspondientes.

Los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por ABRC en pacientes adultos se muestran en la Figura 3.

Se identificaron un total de 36 FR asociados a ABRC que fueron evaluados según la importancia por el panel de expertos

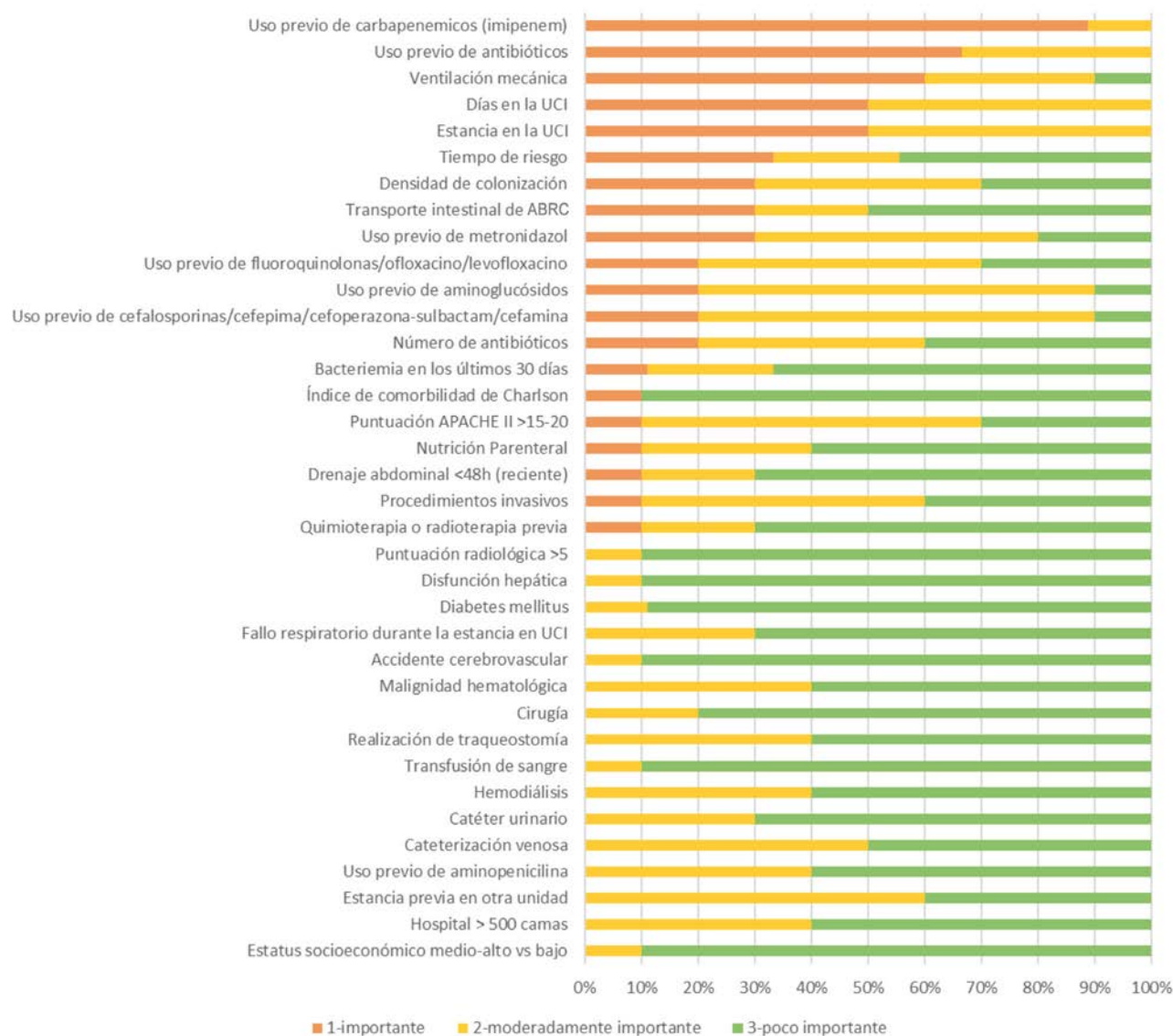


Figura 3 Resultados de la evaluación de los factores de riesgo asociados a las infecciones producidas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC) según el porcentaje de respuestas de acuerdo con la escala 1-importante, 2-moderadamente importante y 3-poco importante.

y, de acuerdo con los resultados y los criterios establecidos, se discutieron en la sesión los FR correspondientes.

Sesión de trabajo. Se presentaron los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por PARC (Figura 2) y ABRC (Figura 3).

De acuerdo con los criterios de discusión, se aceptaron como FR importantes para ambos patógenos el uso previo de carbapenémicos y, en concreto, de imipenem, por superar el 80% de respuestas en el punto "1-importante" de la escala.

Los FR excluidos del estudio por superar el 80% de respuestas en el punto de la escala "3-poco importante" en la pri-

mera evaluación se muestran en las tablas 2 y 3. Ningún FR, para ninguno de los dos patógenos, superó el 80% de respuestas en el punto de la escala "2-moderadamente importante". Los FR que no superaron el 80% en ningún punto de la escala de importancia fueron discutidos durante la sesión.

Se discutieron 30 FR para PARC y 27 FR para ABRC. Los resultados finales tras la discusión y reevaluación de los FR asociados a PARC se muestran en la Tabla 2.

De los 30 FR discutidos para PARC, se excluyeron el 10% por ambigüedad en su descripción: traslado desde otro centro, enfermedad respiratoria y tratamiento previo con más de un antibiótico. Los FR "Catéter urinario $\geq 7-15$ días" y "Catéter de Foley" se

Tabla 2 Resultados finales de la evaluación de los factores de riesgo de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC) clasificados según su grado de importancia

Factores de riesgo importantes	Factores de riesgo moderadamente importantes	Factores de riesgo poco importantes excluidos del estudio
Acordados en la primera evaluación: Uso previo de carbapenémicos (imipenem)	Acordados en la primera evaluación: -	Acordados en la primera evaluación: Uso previo de agentes antifúngicos Género masculino Línea arterial Antecedentes de ataque cerebrovascular Insuficiencia cardíaca congestiva Coinfección con <i>E. coli</i> Coinfección con <i>E. faecium</i>
Acordados durante la sesión: Número de días desde la hospitalización hasta el aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> Hospitalización durante más de 15 días antes de la detección del patógeno Hospitalización previa a la infección Tiempo de uso de carbapenémicos (durante 3 meses) Uso previo de aminoglucósidos Uso previo de cefalosporinas Uso previo de β -lactámicos eficaces frente a <i>Pseudomonas</i> spp. Uso previo de fluoroquinolonas Uso previo de amikacina	Acordados durante la sesión: Hospitalización en UCI Uso previo de piperacilina-tazobactam Catéter urinario/Catéter de Foley durante más de 7-15 días Uso previo de gentamicina Duración de la hospitalización Puntuación elevada en SAPS II Presencia de un elemento invasivo Uso previo de imipenem + vancomicina Puntuación APACHE II elevada	Acordados durante la sesión: Ventilación mecánica antes del aislamiento del patógeno Número de catéteres en la UCI Uso previo de vancomicina Exposición a agentes antifúngicos en los 3 meses previos Uso de corticoides Nutrición parenteral Fallo renal Hemodiálisis

agruparon por considerarse similares. Durante la sesión, 12 (40%) FR fueron reevaluados. Tras la reevaluación, se obtuvieron: 9 FR importantes, 9 moderadamente importantes y 8 poco importantes.

Los resultados finales tras la discusión y reevaluación de los FR asociados a ABRC se muestran en la Tabla 3.

De los 27 FR discutidos para ABRC, se excluyeron el 11% por ambigüedad en su descripción: uso previo de antibióticos, número de antibióticos y estancia previa en otra unidad. Durante la sesión, el 37% fueron reevaluados. Tras la reevaluación, se obtuvieron: 8 FR importantes, 5 moderadamente importantes y 11 poco importantes.

DISCUSIÓN

La identificación de pacientes con FR asociados a una infección RC es crucial para administrar un tratamiento empírico adecuado que evite una mala evolución. Sin embargo, los estudios diseñados para identificar dichos FR son muy diversos y, en muchas ocasiones, aportan conclusiones no siempre similares dependiendo del lugar y tipo de pacientes del estudio [11].

En este estudio se identificaron 593 artículos, incluyéndose 29 de PARC y 23 de ABRC. De éstos, el 86% y 87%, respecti-

vamente, son retrospectivos basados en la revisión de historias clínicas.

Los resultados finales para *P. aeruginosa* son consistentes con los de Raman et al [14], donde se analizan los FR identificados en la literatura hasta 2016. Los FR considerados importantes en este estudio (Tabla 2) son el uso previo de antibióticos, fundamentalmente carbapenémicos, y la hospitalización. En general, hay más evidencia publicada entre 2015-2020, entre la cual existe un mayor número de artículos que asocian los FR mencionados a las infecciones RC en sus análisis multivariantes. A pesar del número reducido de artículos que consideran la hospitalización como FR, los expertos sí lo hicieron en su evaluación [15,16].

Los FR moderadamente importantes (Tabla 2) aparecen en menos artículos en comparación con los importantes, y predominan los estudios que los asocian a las infecciones RC entre 2005-2014. Varios FR incluidos en este grupo desaparecen o no están asociados a las infecciones RC en los estudios publicados entre 2015-2020.

Los FR poco importantes (Tabla 2) y, por tanto, excluidos del estudio, son los identificados en un número reducido de artículos predominando la no asociación frente a la asociación

Tabla 3 Resultados finales de la evaluación de los factores de riesgo de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC) clasificados según su grado de importancia.

Factores de riesgo importantes	Factores de riesgo moderadamente importantes	Factores de riesgo poco importantes excluidos del estudio
Acordados en la primera evaluación: Uso previo de carbapenémicos (imipenem)	Acordados en la primera evaluación: -	Acordados en la primera evaluación: Cirugía Diabetes mellitus Puntuación radiológica > 5 Índice de comorbilidad de Charlson Disfunción hepática Accidente cerebrovascular Transfusión de sangre Estatus socioeconómico medio-alto vs bajo
Acordados durante la sesión: Uso previo de fluoroquinolonas Uso previo de aminoglucósidos Uso previo de cefalosporinas Uso previo de metronidazol Estancia en la UCI Portador intestinal de ABRC Bacteriemia por ABRC en los últimos 30 días Días de hospitalización en la UCI	Acordados durante la sesión: Densidad de colonización ^a Puntuación APACHE II > 15-20 Tiempo de riesgo ^b Catéter urinario Procedimientos invasivos	Acordados durante la sesión: Ventilación mecánica Malignidad hematológica Realización de traqueostomía Quimioterapia o radioterapia previa Uso previo de aminopenicilina Nutrición parenteral Cateterización venosa Fallo respiratorio durante la estancia en UCI Drenaje abdominal reciente (< 48h) Hemodiálisis Hospital > 500 camas

^aDensidad de colonización: proporción de sitios del organismo de un individuo colonizados por ABRC [22]

^bTiempo de riesgo: número de días de hospitalización previos al aislamiento del patógeno [23]

con las infecciones RC. Dentro de este grupo de variables, se destacó la importancia de distinguir la ventilación mecánica de otros procedimientos invasivos, ya que los expertos consideraron que por sí sola no supone un riesgo tan relevante, si no que está relacionada con otros elementos que contribuyen a incrementar el riesgo de infección por *P. aeruginosa*, el cual aumenta si se tiene en cuenta el tiempo en que coexisten. Además, se especificó que la mayoría de los pacientes críticos con infección por *P. aeruginosa* se encuentra en ventilación mecánica, por lo que no sería un factor diferencial a tener en cuenta.

Para *A. baumannii*, los FR importantes (Tabla 3) presentan un número de artículos similar que los asocian a las infecciones RC en ambos periodos. Sin embargo, el número de artículos que identifica esos factores como no asociados a las infecciones RC disminuye considerablemente entre 2015-2020. Dentro de este grupo se seleccionaron los relacionados con el uso previo de antibióticos y la hospitalización, guardando consistencia con los resultados de PARC.

Los FR moderadamente importantes (Tabla 3) se identi-

can mayoritariamente entre 2005-2014. Todos los FR, a excepción de los procedimientos invasivos [17], desaparecen de la evidencia publicada entre 2015-2020.

Los FR considerados poco importantes (Tabla 3), presentan menor evidencia y número de estudios que demuestren su asociación con las infecciones por microorganismos RC. De las 19 variables de este grupo, solamente 3 están asociadas a las infecciones por microorganismos RC entre 2015-2020 [17-19].

Los resultados para los FR estudiados para ambos patógenos son consistentes, demostrando que la exposición previa a antibióticos, especialmente carbapenémicos, y la duración de la hospitalización son los más importantes a la hora de identificar pacientes con alto riesgo de padecer infecciones por PARC o ABRC. Los FR poco importantes son generalmente aquellos que no suponen un riesgo por sí mismos si no que suelen coincidir con otros FR que incrementan dicho riesgo. En relación con la clasificación de la importancia, los expertos destacaron una limitación del estudio en relación con la subjetividad con la que se evaluaron aquellos FR en los que existe menor evidencia.

Entre otras limitaciones, destacan las relacionadas con la

calidad [20] y cantidad de la evidencia disponible en el ámbito de los FR de las infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos hospitalizados. En cuanto a la calidad de los estudios, la mayoría son retrospectivos y presentan una amplia diversidad en los criterios de inclusión de los pacientes; por lo que sería conveniente realizar más estudios prospectivos con menor variabilidad entre los grupos de pacientes. En relación con la cantidad de estudios, muchos FR se basan en un único estudio, hecho que dificulta su interpretación como FR asociado o no a las infecciones. Definir un umbral de importancia en base al número de estudios que identifican un FR sería útil para la interpretación de dichos resultados.

Los resultados descritos en esta RSL y la opinión expuesta por el panel sobre los FR seleccionados con verdadera o mayor importancia para determinar infecciones por PARC o ABRC han podido mostrar cierta intersección entre algunos de ellos para ambos bacilos gramnegativos no fermentadores. No es fácil ni prudente hacer extrapolaciones directas de tales FR de infecciones por PARC o ABRC a las enterobacterias con potencial RC, especialmente a *K. pneumoniae* y *E. coli*. Sin embargo, recientemente, se han publicado dos metaanálisis sobre los FR asociados a *K. pneumoniae* RC. Ambos estudios identificaron 8 FR, los cuales son similares a los evaluados en este estudio, correspondiéndose principalmente con la exposición previa a antibióticos [11,12].

Los expertos consideran que para realizar un metaanálisis es necesario contar con estudios adicionales que constituyan una evidencia de mayor calidad y presenten menor heterogeneidad entre los FR, de manera que permitan agregar y analizar los resultados adecuadamente. Estas limitaciones se destacan en el metaanálisis de *Li et al*, ya que la heterogeneidad entre los FR dificultó la agrupación y análisis de los datos [12]. Debido a esto, la participación de los expertos sigue siendo clave en aquellos FR cuya evidencia sea débil por requerir de la aportación de su experiencia.

Este estudio, y el recientemente publicado por *Palacios et al* [21], constituyen la mejor evidencia disponible sobre los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC y puede servir para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer una infección por este tipo de microorganismos. Identificar de manera temprana a estos pacientes a través de los FR a los que han estado expuestos podría favorecer la administración de un tratamiento empírico adecuado, reduciendo así el número de antibióticos previos y mejorando, por tanto, los resultados en salud.

Esperamos que en el futuro el desarrollo de estudios con mejor diseño metodológico permita la realización de un metaanálisis que proporcione información más específica y homogénea útil en la toma de decisiones clínicas.

FINANCIACIÓN

El desarrollo de este estudio se llevó a cabo por Omakase Consulting y un panel de expertos español, con la financiación de Shionogi España. La redacción del manuscrito se ha reali-

zado por Omakase Consulting bajo la dirección del panel de expertos, con la financiación de Shionogi España.

CONFLICTOS DE INTERÉS

RC ha participado en programas de educación organizado por MSD, Pfizer y Shionogi y trabajado en proyectos de investigación financiados por MSD, Pfizer and Shionogi. AS ha participado como ponente y reuniones de asesoramiento para Pfizer, MSD, Angelini, Gilead Sciences y Shionogi. JGM ha participado como ponente actividades educativas para MSD, Pfizer, Gilead Sciences y Shionogi. MS ha colaborado en proyectos formativos o de investigación y formado parte de simposios, reuniones o asesorías organizadas o financiadas por Gilead, MSD, Janssen, Pfizer y Shionogi. RF ha participado como ponente o como asesor para MSD, Pfizer, Shionogi, Gilead, Grifols y Menarini. JLP ha participado en programas de educación y reuniones de asesoramiento organizadas por Novartis, MSD, Pfizer y Gilead y trabajado en proyectos de investigación financiados por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata JL, Muñoz R, González J et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020. doi:10.1016/j.eimc.2020.04.009.
2. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España. *Estud EPINE*. 2019, 33–36.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19:56–66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
4. WHO Press. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2013; 1–7. doi:10.1590/S0100-15742013000100018.
5. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2019; 8:1747–1759. doi:10.1080/22221751.2019.1698273.
6. (ECDC) ECfDPaC. Point prevalence survey database (HAI-Net) 2012 [Cited 15 December 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/surveillance-disease-data/database>. *J Hazard Mater* 2011; 194:85–91.
7. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Update in Bacteriology Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quim*. 2017; 30:8–12. PMID: 28882007

8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis 2015; 24.
9. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Fight Antimicrob Resist 2020; 33:1–18. doi:10.5599/obp.15.9.
10. Papadimitriou-Oliveris M, Fligou F, Spiliopoulou A, Koutsileou K, Kolonitsiou F, Spyropoulou A et al. Risk factors and predictors of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa and acinetobacter baumannii mortality in critically ill bacteraemic patients over a 6-year period (2010–15): Antibiotics do matter. J Med Microbiol. 2017; 66:1092–1101, doi:10.1099/jmm.0.000538.
11. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection relative to two types of control patients: A systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020; 9. doi:10.1186/s13756-020-0686-0.
12. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection : A meta-analysis. J. Glob Antimicrob Resist. 2020; 21:306–313. doi:10.1016/j.jgar.2019.09.006
13. Sante L, Aguirre-Jaime A, Miguel MA, Ramos MJ, Pedrosa Y, Leucona M. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. J Infect Public Health. 2019; 12:37–42. doi:10.1016/j.jiph.2018.08.011.
14. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: A systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2018; 7:1–14, doi:10.1186/s13756-018-0370-9.
15. Furtado GH, Gales AC, Perdiz LB, Santos AF, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in an intensive care unit. Anaesth Intensive Care. 2010; 38:994–1001. doi:10.1177/0310057x1003800605.
16. Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, Álvarez C. Factores de riesgo para bacteriemia adquirida en el hospital por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos en un hospital colombiano. Biomédica. 2016; 36. doi:10.7705/biomedica.v36i2.2784.
17. Henig O, Weber G, Hoshen MB, Paul M, German L, Neuberger A et al. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii colonization and infection: matched case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34:2063–2068. doi:10.1007/s10096-015-2452-4.
18. Qiao F, Huang W, Gao S, Cai L, Zhu S, Wei L et al. Risk factor for intestinal carriage of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii and the impact on subsequent infection among patients in an intensive care unit: An observational study. BMJ Open. 2020; 10. doi:10.1136/bmjopen-2019-035893.
19. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. J Infect Dev Ctries. 2016; 10:1073–1080, doi:10.3855/jidc.8231.
20. Manterola DC, Zavando MD. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev Chil Cir. 2009; 61:582–595. doi:10.4067/s0718-40262009000600017.
21. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2020; S1198-743X(20):30647-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.016.
22. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect. 2007; 65:204–211. doi:10.1016/j.jhin.2006.11.010.
23. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akinci E, Balaban N et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. Int J Infect Dis. 2008; 12:16–21. doi:10.1016/j.ijid.2007.03.005.

Macarena Hormanstorfer
Héctor Borodowski
Kevin Nelson
María Jazmín Patrosso
Ingrid Kolland
Luca Italiano
Verónica Inés Casali
Paloma Victoria Barrios
Luis Felipe Hernández
Sepulveda
María Eugenia Tanaro
Cynthia Aldana Petraglia
Alexia Denisse Aguzezko
Cecilia Luna
Carlos Mouse
Ignacio Gandino
Jose Luis Presas
Francisco Paulin

Prognostic value of static and dynamic biomarkers in COVID-19 patients: a prospective cohort study

Internal Medicine Division, Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina.

Article history

Received: 23 November 2020; Revision Requested: 1 February 2021; Revision Received: 22 March 2021; Accepted: 1 April 2021; Published: 31 May 2021

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to analyze in a prospective cohort of hospitalized COVID-19 patients the relationship between biomarkers levels and their variation within the first 4 days since admission, and prognosis.

Material and methods. Prospective cohort study. Individuals with confirmed diagnosis of covid-19 admitted in our hospital were included. Blood samples were obtained systematically on days 1 and 4 of hospitalization. Levels of RCP, LDH, Ferritin and D-dimer, together with platelets, lymphocytes and neutrophils counts were measured. A combined outcome that included ICU admission and death was considered the primary outcome. Logistic regression analysis was performed.

Results. We included 335 patients with confirmed COVID-19. During their hospitalization, 23 (6.8%) needed ICU admission, and 10 (2.9%) died. In the multivariate analysis, a value of RCP greater than 10 mg/dl (OR 8.69, CI 95% 1.45-52), an increase in RCP greater than 20% (OR 26.08, CI 95% 3.21-211.3), an increase in LDH greater than 20% (OR 6.29, CI 95% 1.84-21.44), a count of lymphocytes lower than 1500/mm³ (OR 2.74, CI 95% 1.04-7.23), a D-dimer value greater than 550 ng/ml (OR 9.8, CI 95% 1.78-53.9) and a neutrophil/lymphocyte index greater than 3 (OR 4.5, CI 95% 1.43-14.19) were all associated with the primary outcome.

Conclusion. Our study shows that the utilization of static and dynamic biomarkers may represent an important tool to assess prognosis of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, biomarkers, inflammation.

Valor pronóstico de biomarcadores estáticos y dinámicos en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo

RESUMEN

Objetivo. El objetivo de este estudio es analizar en una cohorte prospectiva de pacientes internados por COVID-19, el valor pronóstico de los niveles de biomarcadores y su variación en los primeros cuatro días de internación.

Material y métodos. Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron individuos con diagnóstico confirmado de COVID-19 ingresados en nuestro hospital. Se obtuvieron muestras de sangre de forma sistemática los días 1 y 4 de internación. Se midieron los niveles de PCR, LDH, ferritina y dímero-D, junto con recuento de plaquetas, linfocitos y neutrófilos. Una variable de desenlace combinada que incluía la admisión a la UCI y la muerte se consideró como resultado primario. Se realizó un análisis de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron 335 pacientes con COVID-19 confirmado. Durante su internación, 23 (6,8%) necesitaron ingreso en UCI y 10 (2,9%) fallecieron. En el análisis multivariado, un valor de PCR superior a 10 mg/dl (OR 8,69, IC 95% 1,45-52), un aumento de PCR superior al 20% (OR 26,08, IC 95% 3,21-211,3), un aumento de LDH superior al 20% (OR 6,29, IC 95% 1,84-21,44), un recuento de linfocitos inferior a 1500/mm³ (OR 2,74, IC 95% 1,04-7,23), un valor de dímero-D superior a 550 ng/ml (OR 9,8, IC 95% 1,78-53,9) y un índice de neutrófilos/linfocitos superior a 3 (OR 4,5, IC 95% 1,43-14,19) se asociaron con el resultado primario.

Conclusión. Nuestro estudio muestra que la utilización de biomarcadores estáticos y dinámicos puede representar una herramienta importante para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, biomarcadores, inflamación.

Correspondence:
Macarena Hormanstorfer
Internal medicine division, Hospital Juan A. Fernández.
Address: Av. Cerviño 3356 (1425), Buenos Aires, Argentina.
Phone: +54 9 11 39179223
E-mail: hormanstorferm@gmail.com

INTRODUCTION

In December 2019, the WHO was warned by the Chinese health authorities about the presence of patients with pneumonia of unknown etiology. Later, the cause would be identified as a virus named SARS-CoV-2, and the disease was called COVID-19 [1, 2]. Given the huge number of patients affected by this disease and the magnitude of the challenge, it is necessary to develop tools to accurately predict the risk of an unfavorable evolution. This could help to optimize the utilization of resources in the management of COVID-19 patients.

Objective clinical parameters have been studied with the aim identifying those patients at risk of presenting severe forms of the disease. Also, several scores have been proposed with that objective, with good results [3-6]. As an example, the modified NEWS score has proved to be an interesting tool to assess the severity of the disease and prognosis in COVID 19 patients [6]. However, all those scores share the same defect, they cannot anticipate the clinical worsen, because they were built with clinical parameters. The ideal predictor would be one that anticipates the deterioration, when patients are still stable.

Objective laboratory parameters with the ability to discriminate cases with worse prognosis could help to alert physicians before the complications appear. In this clinical scenario, the utilization of serum biomarkers could represent an important help. Focusing on their ability to predict prognosis, various authors studied different biologic parameters.

During the beginning of the pandemic a group of researchers in China showed the association between some biomarkers, such as elevated CRP and lymphopenia, and an increase in the requirement of ICU admission, intubation or death [7,8]. This initial information was reproduced by new studies and confirmed by a meta-analysis [9-11]. However, these studies considered only the values at patients admission, leaving aside the change in the biomarkers values during the hospitalization. Given that patients with severe forms of COVID-19 have shown to worsen after 5-7 days since the beginning of symptoms, it makes sense to study the association between the change in biomarkers values in the first 4 days, and the development of complications [12, 13]. Few studies have focused on this hypothesis. A group of authors found association between the variation of biomarkers values during hospitalization and prognosis in a retrospective study, supporting this strategy [14]. However, prospective cohort studies designed to test this strategy and define clear cut-off points are lacking.

The aim of this study was to analyze in a prospective cohort of hospitalized COVID-19 patients, the relationship between the variations of biomarkers values within the first 4 days since admission and prognosis.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a prospective cohort study in Juan A. Fer-

nandez Hospital, a public academic healthcare institution located in Buenos Aires city, designated to give attention to suspected and confirmed cases of COVID-19. Individuals with diagnosis of COVID-19 of 18 years old or more who were attended between April 24 and June 24 were included. The diagnosis of COVID-19 was confirmed with a positive RT-PCR assay for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab.

Data was collected in a structured form, including: demographic and epidemiological information, comorbidities (diabetes, obesity, hypertension, congestive heart failure, coronary disease, HIV infection, chronic kidney disease, alcohol abuse, smoking history, COPD, asthma, and tuberculosis), signs and symptoms at disease onset, vital signs (blood pressure, heart and respiratory rate, temperature and blood oxygen saturation by pulse oximetry), blood test and chest image results. A member of the data management team, reviewed by a second member of the same team, loaded data submitted by physicians on a paper form into a digital database. The diagnosis of pneumonia was defined as the presence of compatible signs and symptoms (fever with cough or dyspnea) with imaging confirmation. The images used to make pneumonia diagnosis were chest x-ray, lung ultrasound, and chest CT (performed in patients in whom the diagnosis of pneumonia was still not clear after the realization of x-ray or lung ultrasound).

Blood samples were obtained systematically on days 1 and 4 of hospitalization. Levels of RCP and LDH were measured on both samples, together with platelets, lymphocytes and neutrophils counts. Ferritin and D-dimer levels were measured only on day 4. We calculated the change in the value of the biomarkers between day 1 and 4. Their values were studied as prognostic predictors. RCP levels were measured by immunoturbidimetry, with a cut off value of 0.6 mg/dl. LDH levels were measured by an enzymatic method (IFCC), with a cut off value of 200 U/ml. Ferritin was measured by chemiluminescence, with a reference value of 11-306 ng/ml. D-dimer was measured by ELISA, with a cut off value of 230 ng/ml. We used the NEWS score to assess patient's severity at admission. We compared NEWS value at day 1 and day 4, with the aim of knowing if the change in biomarkers values during the first days was associated with a change in clinical status previous to the development of the outcomes.

Two outcomes were analyzed. A combined outcome that included ICU admission and death was considered the primary outcome. Prolonged hospitalization (defined as a time between admission and discharge larger than 10 days) was analyzed as a secondary outcome.

Statistical analysis. We grouped patients according to the occurrence or not of each outcome. Values of the different biomarkers were compared using T-test, or Mann-Whitney test, depending on the presence or not of normal distribution. When differences between groups were statistically significant, univariate logistic regression was performed. Biomarkers values were categorized according to cut-off points defined by receiver operating curve (ROC) analysis. Statistical significance was analyzed with Wald test. Variables with a p value of 0.1 or

lower were considered candidates for the multivariate analysis. Variables were adjusted to the patients age, and to the need of supplemental oxygen, since both covariables have shown in different publications to have a significant impact on prognosis [15–17]. The OR of the change of a biomarker between days 1 and 4 was also adjusted to the baseline value of the same biomarker. ORs and their CI95% were reported.

The manuscript was written according to the STROBE initiative for the communication of observational studies [18]. The Institutional Ethics Committee of Fernandez Hospital reviewed and approved the second version of the protocol dated on May 11, 2020. Disposition number: DI-2020-393-GCABA-HGAJAF

RESULTS

Between April 24 and June 24 of 2020, 335 patients with confirmed COVID-19 were admitted in the Fernandez Hospital. Baseline characteristics of patients are shown in Table 1. The mean (SD) age was 44.85 years (17.17), with mild predominance of male gender (52%). The most common symptoms at baseline were fever (60.36%) and cough (60.06%). Obesity and hypertension were the most common comorbidities (21.02% and 17.37% respectively). A total of 190 patients (57.05%) received the diagnosis of pneumonia, and 17.72% needed supplementary oxygen. Regarding the evolution during hospitalization, 16.92% developed respiratory insufficiency, 6.87% needed ICU admission, and 2.99% died.

The occurrence of the combined outcome ICU admission or death was associated with higher values of RPC, LDH, D-dimer, and Neutrophils/lymphocytes index, and a lower lymphocytes count. Also, the change in RPC and LDH between days 1 and 4 were associated with this outcome (table 2).

On the other hand, a prolonged hospitalization was associated with higher values of RPC, LDH, ferritin, D-dimer, and Neutrophils/lymphocytes index, and a lower lymphocytes count. The change in RPC between days 1 and 4 was also associated with prolonged hospitalization (table 3).

The logistic regression analysis to predict ICU admission or death is shown in table 4. A RCP value greater than 10 mg/dl, a change in RPC between days 1 and 4 greater than 20%, a value of LDH above 400 U/ml, a change in LDH value greater than 20%, a value of lymphocytes below 1500/mm³, a D-dimer value above 550 ng/ml, and a NLI greater than 3 were all significantly associated with the outcome in the univariate and multivariate analysis. The higher OR was observed with the increase of RCP greater than 20% (adjusted OR 26.08, CI95% 3.21–211.3).

The logistic regression analysis to predict prolonged hospitalization is shown in table 5. A RCP value greater than 10 mg/dl, a change in RPC greater than 20%, a value of LDH above 400 U/ml, a change in LDH value greater than 20%, a value of lymphocytes below 1500/mm³, a D-dimer value above 550 ng/ml, a NLI greater than 3, and a value of ferritin greater than 900 ng/ml were all significantly associated with the outcome

Table 1	Demographic and clinical characteristics of the cohort (N=335)
Age, mean (SD)	44.85 (17.17)
Male gender, n (%)	177 (52)
Diagnosis of pneumonia, n (%)	190 (57.05)
Comorbidities	
Obesity, n (%)	70 (21.02)
HIV, n(%)	4 (1.2)
Chronic kidney disease, n (%)	6 (1.8)
Current smoker, n(%)	32 (9.58)
Asthma, n(%)	20 (5.99)
Hypertension, n(%)	58 (17.37)
Congestive heart Failure, n(%)	4 (1.2)
Coronary disease, n(%)	4 (1.2)
ACEIs, n (%)	25 (7.53)
ARBs, n (%)	10 (3.01)
Manifestations	
Fever, n (%)	201 (60.36)
Dyspnea, n (%)	112 (33.63)
Diarrhea, n (%)	49 (14.71)
Malaise, n (%)	142 (42.64)
Cough, n (%)	200 (60.06)
Sore throat, n (%)	95 (28.53)
Headache, n (%)	165 (49.55)
Myalgia, n (%)	105 (31.63)
Arthralgia, n (%)	58 (17.42)
Anosmia or dysgeusia, n (%)	105 (32.51)
Physical exam	
Systolic blood pressure, mean (SD)	121.73 (15.33)
Temperature, mean (SD)	16.79 (0.93)
Heart rate, mean (SD)	90.82 (14.27)
Respiratory rate, mean (SD)	20.47 (4.87)
Oxygen saturation, mean (SD)	96.04 (2.45)
Supplementary oxygen, n (%)	56 (17.72)
NEWS score at admission, median (IQR)	2 (1–4)
Blood tests	
Platelets, median (IQR)	199 (155–250)
Lymphocytes/mm ³ , mean (SD)	1457.4 (564.6)
RCP (mg/dl), median (IQR)	3.39 (0.9–6.94)
LDH (U/ml), median (IQR)	246.5 (200–310)
CPK (mg/dl), median, (SD)	64.5 (44–101)
D Dimer (ng/ml), mean (SD)	265 (226.5–397)
Ferritin (ng/ml), mean (SD)	414.6 (157–730)
Evolution	
Respiratory insufficiency, n (%)	55 (16.92)
Mechanical ventilation, n (%)	13 (4.59)
ICU admission, n (%)	23 (6.87)
Death, n (%)	10 (2.99)

Table 2	Comparison of biomarker value according to the occurrence of the combined outcome ICU admission or death.		
	ICU admission or death	No ICU admission nor death	P value
RCP (mg/dl), median (IQR)	9 (4.6–17)	2.82 (0.77–6.34)	<0.0001
Change in RCP%, median (IQR)	59.12 (–74.1 to 120.9)	–6.75 (–51.6 to 56.6)	0.0207
LDH (U/ml), median (IQR)	294 (230–418)	240 (195–300)	0.0057
Change in LDH%, median (IQR)	22 (–2.8 to 39.1)	0.85 (–13.7 to 13)	0.0171
Ferritin (ng/ml), median (IQR)	447 (325–561)	412.2 (151.4–770)	0.693
D-dimer (ng/ml), median (IQR)	694 (365–1900)	261.5 (226–368)	0.0009
Platelets/mm ³ , median (IQR)	189 (155–242)	199.5 (155–251)	0.786
Change in platelets %, median (IQR)	10.81 (–6.4 to 31.7)	18.5 (0.46–41.5)	0.275
Lymphocytes/mm ³ , mean (SD)	1229.1 (473.4)	1685.7 (705.5)	0.0007
Change in lymphocytes %, median (IQR)	–1.95 (–26 to 27.5)	5.52 (–10.1 to 35.8)	0.349
Neutrophils/lymphocytes index, median (IQR)	6 (3.9–7.7)	2.64 (1.64–4.3)	<0.0001

Table 3	Comparison of biomarker values according to the occurrence of the event prolonged hospitalization.		
	Prolonged hospitalization	No prolonged hospitalization	P value
RCP (mg/dl), median (IQR)	2.77 (0.77–8.72)	1.7 (0.55–4.9)	<0.0001
Change in RCP%, median (IQR)	18.19 (–44.1 to 114.4)	–0.14.9 (–60.4 to 24.1)	0.0113
LDH (U/ml), median (IQR)	255 (210–335)	233 (192–291)	0.0039
Change in LDH%, median (IQR)	2.9 (–12.1 to 23.1)	1.99 (–15.5 to 12.2)	0.199
Ferritin (ng/ml), median (IQR)	465 (225–980)	338 (103–599)	0.015
D-dimer ng/ml, median (IQR)	290.5 (237–1–25)	247 (218–330)	0.0155
Platelets/mm ³ , median (IQR)	196 (159–247)	200 (153–253)	0.694
Change in platelets %, median (IQR)	17.9 (–1.79 to 36.1)	18.2 (0.49–44.5)	0.583
Lymphocytes/mm ³ , mean (SD)	1498.2 (699.6)	1760.4 (722.6)	0.0008
Change in lymphocytes %, median (IQR)	2.33 (–13.9 to 27.5)	8.13 (–8 to 39.2)	0.1703
Neutrophils/lymphocytes index, median (IQR)	3.4 (2–6)	2.5 (1.5–4.1)	<0.0001

in the univariate analysis. After adjusting for potential confounders, only an increase in RCP or LDH values greater than 20% and the baseline value of ferritin conserved statistical significance. The higher OR was observed with the baseline value of ferritin (adjusted OR 3.36, CI95% 1.11–10.11). The median (IQR) of NEWS score at day 1 was not significantly different from the score at day 4 [2 (1–4) vs 2 (1–4); $p=0.13$].

DISCUSSION

Our study shows a set of biomarkers (RCP, LDH, lymphocytes count, ferritin, D-dimer and NLI) which baseline levels can predict a poor outcome in patients with COVID-19. Also,

we found that a dynamic evaluation of some of these biomarkers (RCP and LDH) is another important tool for the COVID-19 patient's management.

During the course of COVID-19 disease, dysregulation of the inflammatory immune response and increased proinflammatory cytokine/chemokine production results in a dynamic process that received the name of "cytokine storm", which is associated with tissue damage and thus respiratory or multiple organ failure [19–22]. Previous data in the literature shows the role of biomarkers determinations to identify these patients and predict worse prognostic [10,23]. Our study reaffirms these findings and introduces the concept of dynamic change in biomarkers as another factor associated with the severity

Table 4 Univariate and multivariate logistic regression analysis to predict ICU admission or death.

	Unadjusted OR	CI 95%	P value	Adjusted OR	CI 95%	P value
RCP \geq 10 mg/dl	8.14	3.25-20.35	<0.0001	8.69	1.45-52.08	0.018
Change in RCP \geq 20%	11.41	2.45-52.95	0.002	26.08	3.21-211.3	0.002
LDH \geq 400 U/dl	3.96	1.42-11.06	0.008	1.66	0.38-7.17	0.06
Change in LDH \geq 20%	4.53	1.57-13.04	0.005	6.29	1.84-21.44	0.003
Lymphocytes < 1500/mm ³	4.25	1.76-10.28	0.001	2.74	1.04-7.23	0.041
D-dimer \geq 550 ng/ml	10.3	2.6-40.78	0.001	9.8	1.78-53.9	0.009
NLI \geq 3	8.46	2.87-24.95	<0.0001	4.5	1.43-14.19	0.01

NLI: neutrophil/lymphocyte index

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analysis to prolonged hospitalization

	Unadjusted OR	CI 95%	P value	Adjusted OR	CI 95%	P value
RCP \geq 10 mg/dl	2.87	1.37-6.02	0.005	1.18	0.44-3.16	0.732
Change in RCP \geq 20%	2.6	1.34-5.02	0.004	1.18	0.44-3.16	0.013
LDH \geq 400 U/ml	2.96	1.28-6.83	0.011	1.73	0.65-4.64	0.27
Change in LDH \geq 20%	2.74	1.26-5.94	0.011	2.75	1.23-6.13	0.013
Lymphocytes < 1500/mm ³	1.79	1.14-2.8	0.01	1.49	0.92-2.43	0.101
D-dimer \geq 550 ng/ml	2.74	0.98-7.61	0.052	2.39	0.82-6.97	0.109
Ferritin \geq 900 ng/ml	3.53	1.22-10.1	0.019	3.36	1.11-10.11	0.031
NLI \geq 3	2	1.28-3.13	0.002	1.59	0.97-2.6	0.062

NLI: neutrophil/lymphocyte index

and progression of COVID-19. Few of the previous studies in the literature analyze this dynamic approach. R. Chen et al. retrospectively investigated the value of biomarkers upon admission and longitudinal variation during the hospitalization and revealed clear differences between survivors and deceased patients. Progressive increase in neutrophils, basophils, and IL-19 were identified as risk factors for unfavorable evolution in COVID-19 [19]. In another retrospective study, dynamic variation of D-dimer and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) were even better predictors of bad prognosis than their isolated baseline value [24].

In the present study, we prospectively analyzed not only the clinical significance of static value of RCP, LDH, platelets, lymphocytes, neutrophils, Ferritin and D-dimer (day 4) but also the dynamic change in RCP, LDH, platelets and Neutrophils/lymphocytes index in the first four days since admission, and we expressed this change in percentage value. We found that an increase in the levels of RCP between days 1 and 4 greater than 20% has more impact on prognosis than its baseline levels. This impact in prognosis increases after adjusting for age (the most important prognostic factor reported) and severity in the multivariate analysis [15,25]. Interestingly, this effect is

independent from the RCP baseline value. Also, the values of the NEWS score between days 1 and 4 were not significantly different, which means that the change in biomarkers values was previous to the change in clinical status. This fact highlights the importance of this approach.

It is important to mention that our cohort had a relatively low incidence of supplemental oxygen requirement, UCI admission and death compared with other studies [7]. This fact is related to the admission criteria used at the beginning of the pandemic, when patients with mild forms of the disease were admitted with the aim of isolate them from the community.

Results of the Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial showed a reduction of mortality in patients randomized to receive dexamethasone, compared with those who received standard care. This benefit was observed only in patients who required supplemental oxygen or mechanical ventilation [26]. As was previously mentioned, the dysregulation of inflammatory immune response plays a key role in the development of tissue damage and respiratory or multiple organ failure. Keller et al. extended the results of the RECOVERY trial, and identified cutoff points for CRP levels that

can help to define which patients are more likely to be benefited or harmed with corticosteroids treatment [27].

Our study has some limitations. First, it was performed in one single center, what implies the possible introduction of selection bias. Second, not all biomarkers were studied in a dynamic way (i.e. D-dimer). Third, we did not perform an active follow up after discharge, what implies that some patients could have been admitted again in another center.

To our knowledge, this is the first study that analyzes the dynamic behaviour of biomarkers in a prospective cohort design. The biomarkers that were analyzed in this study are widely available. His fact highlights the importance of our results and their potential impact in clinical practice. Patients with a biomarker's pattern that predicts a poor outcome could receive a more intensive monitoring, and an early treatment with steroids. Additional studies are needed to further elucidate the role of biomarkers and their dynamic change to predict the clinical course and guide therapeutic decisions. However, we believe that our results can represent a contribution to that approach.

FUNDING

None to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

All the authors state that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/nejmoa2001017
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(8):709-710. doi:10.1001/jama.2020.1097
3. Haimovich A, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, PerryWilson F, Van Dijk D, et al. Development and validation of the quick COVID-19 severity index (qCSI): a prognostic tool for early clinical descompensatio. *Annals of Emergency Medicine.* 2020. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.07.022
4. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (8): 1081-1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
5. Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-hari M, Singer M. Assessment of Clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). 2016; 315(8): 762-774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
6. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units- the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020;46:357-360. doi: 10.1007/s00134-020-05954-2
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
8. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
10. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788
11. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematology, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369
12. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS - CoV - 2 infections : practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):579-582 doi:10.1007/s00134-020-05967-x
13. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
14. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest.* 2020;158(1):97-105. doi:10.1016/j.chest.2020.04.010
15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7): 1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020; 323(11): 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
17. Wolff D, Nee S, Hickey N, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality a structured literature. *Infection,* 2020;1-14. doi:10.1007/s15010-020-01509-1
18. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandembroucke JP. Directrices para comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22:144-50. doi:10.1371/journal.pmed.0040296
19. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2020;205(1):12-19. doi:10.4049/jimmunol.2000413
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
22. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.' *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
23. Sonja A. Rasmussen, MD, MS JCS. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
24. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020 ;21(1):169. doi: 10.1186/s12931-020-01428-7.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
26. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020: NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
27. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489-493. doi:10.12788/jhm.3497

Marta Gutiérrez-Lorenzo
Daniel Rubio-Calvo
Joaquín Urda-Romacho

Efectividad, seguridad e impacto económico del régimen de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en una cohorte de pacientes adultos infectados por VIH-1 en la práctica clínica real

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Agencia Pública Sanitaria Hospital de Poniente. El Ejido, Almería. España.

Article history

Received: 8 December 2020; Revision Requested: 22 February 2021; Revision Received: 13 March 2021; Accepted: 21 March 2021; Published: 25 May 2021

RESUMEN

Introducción. Dentro de los nuevos esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) destaca bictegravir (BIC), un inhibidor de la integrasa de reciente incorporación. BIC conjugado con emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF) ha demostrado ser no inferior en eficacia como terapia de inicio en régimen de dosis única diaria comparado con otros TAR de inicio. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto de la inclusión de este nuevo esquema de TAR en la práctica clínica real.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad ≥ 18 años) que llevarán al menos 24 semanas seguidas en tratamiento con BIC/FTC/TAF durante 1 año y medio para evaluar efectividad, seguridad e impacto económico.

Resultados. Se incluyeron 115 pacientes. Los pacientes sin tratamiento previo, naïve, fueron 28 (24,3%). Los pacientes pretratados presentaban una media de 42 ± 9 meses de TAR previo. El porcentaje de pacientes en la semana 24 después de cambiar a BIC/FTC/TAF con carga viral plasmática suprimida fue del 88% en el grupo naïve y del 94,1% en el grupo de pretratados. Se notificaron eventos adversos en 8 (7%) pacientes. El impacto económico que supuso el cambio a BIC/FTC/TAF fue de 1.202,63 €/paciente/año, representando un aumento del 9,3%.

Conclusiones. Nuestros resultados se correlacionan con los resultados de dos ensayos clínicos fase 3 de no inferioridad en pacientes naïve (88% y 84%) y los de un ensayo clínico fase 3 de no inferioridad en pacientes pretratados (86%). Sin embargo, observamos gran diferencia entre los altos porcentajes de pacientes que notificaron algún evento adverso en tres ensayos clínicos de fase 3 y nuestros resultados.

Palabras clave: bictegravir; VIH; impacto económico, práctica clínica

Correspondence:
Marta Gutiérrez-Lorenzo.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Agencia Pública Sanitaria Hospital de Poniente. El Ejido, Almería. España.
Teléfono: 606712232.
E-mail: martagutierrezlorenzo@gmail.com

Effectiveness, safety, and economic impact of the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimen in real clinical practice cohort of HIV-1 infected adult patients

ABSTRACT

Introduction. Among the new antiretroviral treatment (ART) regimens, bictegravir (BIC) stands out, a recently incorporated integrase inhibitor. BIC conjugated with emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF) has been shown to be non-inferior in efficacy as initiation therapy in a single daily dose regimen compared to other initiation ART. The objective of our study is to evaluate the impact of the inclusion of this new ART scheme in real clinical practice.

Material and methods. Observational, retrospective and descriptive study that included all adult HIV patients (age ≥ 18 years) who had been treated with BIC/FTC/TAF for at least 24 consecutive weeks for 1.5 year to evaluate effectiveness, safety and economic impact.

Results. A total of 115 patients were included. There were 28 patients without previous treatment, naïve, (24.3%). The pretreated patients had a mean of 42 ± 9 months of prior ART. The percentage of patients at week 24 after switching to BIC/FTC/TAF with suppressed plasma viral load was 88% in the naïve group and 94.1% in the pretreated group. Adverse events were reported in 8 (7%) patients. The economic impact of the change to BIC/FTC/TAF for these patients was €1,202.63/patient/year, representing an increase of 9.3%.

Conclusions. Our results correlate with the results of two phase 3 non-inferiority clinical trials in naïve patients (88% and 84%) and those of a phase 3 non-inferiority clinical trial in pretreated patients (86%). However, we found a large difference between the high percentages of patients reporting an adverse event in three phase 3 clinical trials and our results.

Keywords: bictegravir; HIV; economic impact, clinical practice

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un gran reto para los sistemas de salud mundiales, debido a su gran impacto para el sistema sanitario tanto en términos económicos como en salud de los pacientes. Según estimaciones de la Organización mundial de la salud (OMS), 38 millones de personas convivían con el virus a finales de 2019 [1]. En España se diagnosticaron 2.698 nuevos casos durante 2019 situando una tasa de contagio de 5,94 casos por cada 100.000 habitantes, si bien estos datos aún no se han ajustados por los posibles retrasos en la comunicación de nuevos casos, se estima que la tasa real en 2019 oscile sobre los 7,46 casos por cada 100.000 habitantes [2]. Debido a la gran importancia que ocupa esta patología en los sistemas de salud mundiales, la terapia antirretroviral (TAR) frente al VIH está en continua actualización, nuevos esquemas de TAR se incorporan cada año a la práctica clínica habitual. Este continuo avance ha mejorado la eficacia de los mismos obteniendo una supresión de la carga viral en la mayoría de los pacientes. Dentro de los nuevos esquemas TAR destaca bictegravir (BIC), un inhibidor de la integrasa de reciente incorporación. BIC conjugado con emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF), bajo el nombre comercial de Biktarvy® ha demostrado ser no inferior en eficacia como terapia de inicio en régimen de dosis única diaria comparado con otros TAR de inicio [3-4]. Las ventajas que confiere frente a otros TAR de inicio tales como: Ausencia de resistencias descritas hasta la fecha; Uso seguro en pacientes con aclaramiento renal de creatinina > 30ml/min; Posibilidad de emplearse en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) por su conjugación con TAF y FTC activos frente VHB y en especial ausencia de abacavir (ABC) que elimina la necesidad del estudio de hipersensibilidad por HLA-B*5701, ha posicionado a Biktarvy® como pauta de inicio preferida por muchos clínicos y es pauta recomendada (nivel de recomendación: A-I) de inicio en la guía GeSIDA [5].

Por otra parte, debido a su escaso tiempo de vida en el mercado se hace difícil evaluar los efectos a largo plazo. Si bien los diferentes ensayos de Fase 3 revelan un perfil similar de tolerabilidad frente a otros inhibidores de la integrasa más extensamente estudiados [3, 4, 6], es necesario evaluar el impacto de la inclusión del tratamiento con BIC/FTC/TAF frente a otros TAR, para optimizar la terapia del paciente VIH, no solo en aspectos relacionados con la eficacia y seguridad del tratamiento sino también en materia económica para establecer un mejor uso de los TAR. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto de la inclusión de BIC/FTC/TAF en la práctica clínica de un hospital de segundo nivel de España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes y búsqueda de datos. Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo en un hospital de segundo nivel que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad ≥ 18 años) que llevaran al menos 24 semanas seguidas en tratamiento con BIC/FTC/TAF entre marzo de

2019 y octubre de 2020, ambos inclusive, dividiéndolos en 2 grupos: pretratados (al menos un TAR previo) o no pretratados (naïve). Los criterios de exclusión fueron: pacientes de los que no se disponía información clínica y/o analítica suficiente para su posterior análisis. Se realizó el seguimiento a todos los pacientes seleccionados hasta finalizar este estudio o hasta el cambio a otro régimen distinto por ineficacia / intolerancia a BIC/FTC/TAF. Se excluyeron de la evaluación de la efectividad y del impacto económico a aquellos pacientes que no habían alcanzado las 24 semanas de tratamiento con BIC/FTC/TAF en la fecha de corte del estudio, pero sí se incluyeron para evaluar la seguridad.

Para evaluar la efectividad de BIC/FTC/TAF, se eligió como variable primaria la proporción de pacientes con carga viral plasmática (CVP) suprimida (ARN VIH-1: <50 copias/ml) en la semana 24 (S24) del total de pacientes tratados y el porcentaje de pacientes con fracaso virológico (FV) en S24, en cada grupo de pacientes: naïve y pretratados. Se consideró que el tratamiento había tenido FV cuando se obtenían 2 pruebas consecutivas de ARN VIH-1 en plasma >50 copias/ml o una medición única de > 50 copias/ml si el tratamiento se cambiaba posteriormente. Como variable secundaria de efectividad, el cambio medio de los valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) en la S0 y en la S24, y el porcentaje de pacientes con valores de linfocitos CD4 > 500 células/ μ L en la S0 y en la S24.

Para evaluar la seguridad de BIC/FTC/TAF, se calculó la proporción de pacientes que presentó cualquier evento adverso tras el cambio a BIC/FTC/TAF durante el seguimiento y se analizó la gravedad de los mismos mediante la tabla de clasificación de eventos adversos de la División del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (DAIDS) [7]. Los eventos adversos de Grado 1 o 2 se consideran leves o moderados respectivamente, mientras que los de Grado 3 o superior (3 = Grave; 4 = potencialmente mortal) significan una interrupción de la actividad diaria habitual, que requiere una terapia farmacológica sistémica / otro tratamiento y, en muchas situaciones, se consideran inaceptables o intolerables.

El impacto económico se analizó en el grupo de pacientes pretratados comparando el coste medio de TAR por paciente antes y después del cambio, en función de la dosis administrada y los precios oficiales de los tratamientos en España (impuestos incluidos).

La información se obtuvo de las historias clínicas electrónicas (Ariadna®), de los registros de dispensaciones del programa informático de pacientes externos (Dominion®) del Servicio de Farmacia y los precios de Bot Plus®. Este estudio ha sido valorado por el Comité de Ética del Hospital de Poniente.

Variables empleadas. Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel que incluía:

- 1-. Variables demográficas: edad y sexo.
- 2-. Variables clínicas. A distinguir:
 - Nº de líneas y esquemas de TAR diferentes utilizados previo al cambio a BIC/FTC/TAF.
 - Respuesta virológica. ARN VIH-1 (copias/mL) en S0 y S24.

- Respuesta inmunológica: Valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) en S0 y S24.
- Perfil lipídico (LDL-colesterol, triglicéridos), hepático (GOT, GPT) y renal (creatinina y filtrado glomerular) en S0 y S24.
- Número de eventos adversos presentados durante el seguimiento.

3-. Variables económicas: Precio en España (IVA incluido) del envase del tratamiento evaluado x 12 meses.

El análisis estadístico de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medianas y rangos, medias \pm desviación estándar (DE) y porcentajes.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

De 140 pacientes que fueron tratados con BIC/FTC/TAF durante el período de estudio, se excluyeron 25 pacientes por no disponer de datos suficientes para su posterior análisis. De los 115 pacientes incluidos, 22 fueron incluidos en el análisis de seguridad, pero no en el de efectividad e impacto económico. Los pacientes con BIC/FTC/TAF representaron el 23,4 % del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (N=598).

De los 115 pacientes incluidos, el 71,3% eran varones. La media de edad fue de $43 \pm 11,5$ años. Los pacientes sin tratamiento previo, naïve, fueron 28 (24,3%). Los pacientes pretratados presentaban una media de 42 ± 9 meses de TAR previo a BIC/FTC/TAF y una media de $2,3 \pm 1,2$ esquemas previos, diferentes a BIC/FTC/TAF. Las combinaciones de familias de TAR previo fueron: inhibidor de la integrasa (INI) + 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido/nucleotido (ITIAN) (80,4% de los pacientes pretratados); inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) + 2 ITIAN (10,5%); inhibidor de la proteasa potenciado (IP) + 2 ITIAN (5,7%) e INI + IP (3,4%).

El TAR previo más utilizado fue elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF en el 58,6 % de los pacientes pretratados.

Los principales motivos de cambio a BIC/FTC/TAF fueron: la adecuación a la guía farmacoterapéutica del hospital (55,2%), la simplificación (19,5%), evitar los efectos adversos del TAR anterior (9,2%), prevenir el riesgo cardiovascular (6,9%), TAR previo ineficaz (3,4%), evitar interacciones con un nuevo tratamiento concomitante (3,4%) y mejorar la adherencia por disfagia (2,3%) (Tabla 1).

La media de semanas que estuvieron los pacientes en tratamiento con BIC/FTC/TAF fue de 35 ± 25 semanas.

Efectividad. En la Tabla 2, se muestran los resultados de la efectividad de BIC/FTC/TAF en los pacientes incluidos en el estudio que llevaban más de 24 semanas de tratamiento con este fármaco y divididos en dos grupos: naïve y pretratados.

El % de pacientes a la semana 24 tras el cambio a BIC/FTC/TAF con CVP suprimida fue del 88% en el grupo naïve y del 94,1% en el grupo de pretratados y la media de CD4 fue de 736 (94-1.635) y 723 (164-2.311) cel/ μ L respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

El 91% de los pacientes con FV en S24 (12% en el grupo naïve y 5,9% en el pretratado) tuvieron problemas de adherencia al tratamiento durante el seguimiento.

Estos resultados se correlacionan con los resultados de dos ensayos clínicos fase 3 de no inferioridad en pacientes naïve [3-4] en los que la CVP suprimida a las 94 semanas se consiguió en el 88% y 84% de los pacientes respectivamente, y los de un ensayo clínico fase 3 de no inferioridad en pacientes pretratados [6] en el que la CVP suprimida a las 48 semanas se consiguió en el 86% de los pacientes.

Seguridad. En total, se notificaron evento adverso en 8 (7%) pacientes de los que 4 (3,5%) pacientes presentaron insomnio durante el tratamiento con BIC/FTC/TAF. También se informó de: 3 (2,6%) pacientes que sufrieron de dolor de cabeza, 1 (0,9%) paciente de dolor osteoarticular, 1 (0,9%) paciente de dolor gastrointestinal y 1 (0,9%) paciente con aumento del sangrado menstrual. No hubo ningún caso con alteraciones lipídi-

Tabla 1 Motivos del cambio a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en los pacientes del estudio.

Motivo de cambio	Nº pacientes	% del total de pacientes pretratados
Adecuación a la Guía Farmacoterapéutica del Hospital	48	55,2
Simplificación	17	19,5
Efectos adversos	8	9,2
Prevención por riesgo Cardiovascular	6	6,9
Ineficacia tratamiento previo	3	3,4
Interacción con nuevo tratamiento concomitante	3	3,4
Mejora de la adherencia por disfagia	2	2,3

Tabla 2		Efectividad de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	
		Naïve	Pretratados
Nº pacientes (%)		25 (26,9%)	68 (73,1%)
Pacientes con CVP suprimida en S24 (%)		88,0%	94,1%
Pacientes con FV en S24 (%)		12,0%	5,9%
Media de linfocitos CD4 (células/ μ L)	S0	402 (2- 998)	640 (172-1.624)
	S24	736 (94-1.635)	723 (174-2.311)
Aumento medio de linfocitos CD4 (células/ μ L)		334 (92-637)	83 (2-687)
Pacientes con linfocitos CD4 > 500 células/ μ L (%)	S0	28,0%	54,4%
	S24	72,0%	78,0%
Aumento de pacientes con > 500 células/ μ L CD4 (%)		44,0%	23,6%

CVP: carga viral plasmática ; FV: fracaso virológico

cas, hepáticas o renales causadas por este tratamiento. Todos estos eventos adversos fueron de intensidad leve-moderada y sólo el paciente (0,9%) que sufrió de dolor gastrointestinal tuvo que interrumpir el tratamiento y volver al TAR previo.

En un estudio observacional postcomercialización de seguridad en pacientes con BIC/FTC/TAF [8], se observó que 18 (8,9%) pacientes informaron EA y un 5% discontinuó BIC / FTC / TAF debido a EA siendo la erupción cutánea la causa predominante. Son tasas algo mayores que en nuestro estudio aunque los autores las consideran tasas bajas. Llama la atención la gran diferencia con respecto a los altos porcentajes de pacientes que notificaron algún EA debido a BIC/FTC/TAF en tres ensayos clínicos de fase 3 [3, 4, 6] (28%, 88% y 80%, respectivamente).

Impacto económico. El 98,9% de los pacientes continuaban con BIC/FTC/TAF en la fecha de corte del estudio. El envase de BIC/FTC/TAF de 30 comprimidos en España tiene un PVP (con iva incluido) de 1.077,35€, lo que supone un coste de 12.928,20€. El PVP (con iva incluido) anual medio de los TAR previos de este estudio es de 11.725,57 €/ paciente/ año.

El impacto económico que supuso el cambio a BIC/FTC/TAF de estos pacientes fue de 1.202,63€ / paciente / año, representando un aumento del 9,3% del coste total que habría supuesto el que hubieran continuado con el mismo TAR que tenían previo a BIC/FTC/TAF. Parece un porcentaje razonable teniendo en cuenta la alta efectividad, el bajo porcentaje de EA asociados y la formulación conjunta de tres principios activos en un solo comprimido. En el informe farmacoeconómico de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud de BIC/FTC/TAF [9], se concluyó que el coste diario de BIC / FTC / TAF es menos costoso que los precios disponibles públicamente de los tratamientos alternativos abacavir + dolutegravir + lamivudina, FTC + TAF + dolutegravir, elvitegravir/cobicistat + FTC + TAF y FTC + TAF + raltegravir pero es más caro que la mayoría de los regímenes basados en tenofovir disoproxil fumarato (por ejemplo, FTC + tenofovir disoproxil fumarato + raltegravir, FTC + tenofovir disoproxil fumarato + dolutegravir).

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. VIH/sida: Datos y Cifras. World Health Organization. 2020 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Infor me_VIH_SIDA_20201130.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Infor%20me_VIH_SIDA_20201130.pdf)
3. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson M, Brinson C, et al. A phase 3, randomized, controlled clinical trial of bictegravir in a fixed-dose combination, B/F/TAF, vs ABC/DTG/3TC in treatment-naïve adults at week 96. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(suppl_1), S760-S761. doi: 10.1093/ofid/ofy229.2178
4. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e347-e356. doi:10.1016/S2352-3018(18)30091-2
5. Documento de consenso de Ge SIDA / plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Gesida-seimc.

org, 2021. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf

6. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-e372. doi:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
7. Division of AIDS (DAIDS). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Corrected Version 2.1. 2017. Disponible en: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
8. Hayes E, Derrick C, Smalls D, Smith H, Kremer N, Weissman S. Short-term Adverse Events With BIC/FTC/TAF: Postmarketing Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa285. doi:10.1093/ofid/ofaa285
9. Pharmacoeconomic Review Report: Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/FTC/TAF) (Biktarvy): (Gilead Sciences Canada, Inc.). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539546/pdf/Bookshelf_NBK539546.pdf

Concepción Pérez-Torralba¹
María Ruiz-Olivares²
Sara Sanbonmatsu-Gámez³
Manuela Expósito-Ruiz⁴
José María Navarro-Mari³
José Gutiérrez-Fernández^{1,3}

Aumento de las infecciones por virus del herpes simple tipo 1 y polimicrobianas del aparato genital, en la población general de una ciudad media española

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Santa Ana, Motril, Granada, España.

³Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España.

⁴Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Article history

Received: 4 January 2021; Revision Requested: 18 February 2021; Revision Received: 18 February 2020; Accepted: 7 March 2021; Published: 22 April 2021

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por genitopatógenos son un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria y en las especialidades de Enfermedades Infecciosas, Urología, Ginecología y Dermatología. Las causas más comunes son los microorganismos oportunistas y los responsables de las infecciones de transmisión sexual asociadas a prácticas sin protección. El objetivo de este trabajo es determinar los microorganismos que causan estas infecciones en los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y la sensibilidad a los antibióticos de *Neisseria gonorrhoeae*.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron los resultados emitidos, entre enero de 2018 y diciembre de 2019, en el Laboratorio de Microbiología a partir de todos los episodios estudiados mediante procedimiento normalizados de trabajo.

Resultados: Los microorganismos más frecuentemente detectados fueron *Gardnerella vaginalis* (23,81%) seguido de *Candida* spp. (20,9%), sobre todo en mujeres, *N. gonorrhoeae* (11,36%) y *Ureaplasma urealyticum* (11,99%), sobre todo en hombres. En multitud de ocasiones se presentaron de forma combinada. En cuanto a los virus del herpes simple, en hombres la infección por ambas especies tuvo una presencia similar (50%), mientras que en mujeres el tipo 1 fue más prevalente (76,52%). Los antibióticos más activos frente a *N. gonorrhoeae* fueron cefotaxima (98%) y cefixima (100%), siendo poco activo tetraciclina (39,02%).

Conclusiones. Los patógenos más frecuentes correspondieron a aquellos que han causado habitualmente infecciones en las mujeres, aunque *N. gonorrhoeae* fue el más frecuente

en varones y las infecciones mixtas no son un hallazgo casual. Las infecciones por VHS-1 fueron más frecuentes que por VHS-2, lo cual confirma la tendencia de un cambio en la epidemiología del herpes genital.

Palabras clave: Infecciones de transmisión sexual; infecciones del aparato genital; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; virus del herpes simple.

Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city

ABSTRACT

Introduction. Infections by genitopathogens are a frequent reason for consultation in Primary Health Care and in the specialties of Infectious Diseases, Urology, Gynecology, and Dermatology. The most common causes are opportunistic microorganisms and responsible for sexually transmitted infections associated with unprotected sex. The objective is to determine the microorganisms that cause these infections in patients treated at the Hospital Universitario Virgen de las Nieves in Granada and *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility to antibiotics.

Material and methods. A transversal-descriptive and retrospective study was carried out, which included the results issued, between January 2018 and December 2019, in the Microbiology Laboratory from all the episodes studied using standardized working procedures.

Results. The most frequently detected microorganisms were *Gardnerella vaginalis* (23.81%) followed by *Candida* spp. (20.9%), especially in females, and *N. gonorrhoeae* (11.36%) and *Ureaplasma urealyticum* (11.99%), in males. Many times, they were presented in combination. Regarding herpes simplex viruses, infection by both species had a similar prevalence

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
Tfno.: +34958020072
E-mail: josegf@go.ugr.es

(50%) in males, while type 1 was more prevalent (76.52%) in females. The most active antibiotics against *N. gonorrhoeae* were cefotaxime (98%) and cefixime (100%). Tetracycline (39.02%) a poorly active antibiotic.

Conclusions. The most frequent pathogens corresponded to those that usually caused infections in females, although *N. gonorrhoeae* was the most frequent in males and mixed infections are not an accidental finding. HSV-1 infections were more frequent than HSV-2, confirming the trend of a change in the epidemiology of genital herpes.

Keywords: Sexually transmitted infections; genital tract infections; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; herpes simplex virus.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por genitopatógenos son un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria y en especialidades como Urología, Ginecología y Urgencias. En las mujeres suponen más del 30% de las consultas ginecológicas [1] y en los hombres, aunque las infecciones genitales son frecuentes, tienden a estar infradiagnosticadas al ser frecuentemente asintomáticas [2]. Las causas más comunes de estas infecciones son la práctica de relaciones sexuales sin protección y el oportunismo. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, de 376 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual (ITS), 127 millones correspondieron a *Chlamydia trachomatis*, 87 millones a *Neisseria gonorrhoeae*, y unos 500 millones de mujeres sufrieron herpes genital [3].

Las enfermedades más frecuentes en la mujer de nuestro medio son las vulvovaginitis [4]. Es un proceso infeccioso favorecido por la alteración del microbioma vaginal (un 20-40% de las vaginitis provienen sólo de esta alteración del microbioma vaginal). El 75% de las mujeres presentarán algún episodio a lo largo de su vida, con mayor incidencia entre los 20 y 40 años y tendencia a recidivar en un 50% [1]. Los microorganismos más frecuentemente implicados son *Candida* spp., en el 25%, siendo *Candida albicans* en el 90% de los casos y las demás especies, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*, en el 10% [5]. Le sigue en frecuencia la vaginosis bacteriana (entre el 8-30% de las mujeres sexualmente activas de los países industrializados la padecerán), donde la reducción de *Lactobacillus* spp., se sustituye, principalmente, por *Gardnerella vaginalis* (presente en un 92-98% de los casos y en el 10% de mujeres sin enfermedad), y, en menor medida, por *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Atopobium vaginae* o *Mobiluncus* spp. [1]. Otro agente es *Trichomonas vaginalis*, parásito de transmisión sexual, que está disminuyendo en los países occidentales. En España supone el 20% de todas las vulvovaginitis [6]. La cervicitis se puede originar por la infección del canal endocervical [7], principalmente por *C. trachomatis* y con menor frecuencia *N. gonorrhoeae* (ambos ITS), *U. urealyticum*, *M. hominis*, *Mycoplasma genitalium*, los agentes de la vaginosis bacteriana o los virus del herpes simple (VHS) y papilomavirus [8]. La prevalencia española descrita para *C. trachomatis* oscila entre un 1-8,5% y afecta principalmente a mujeres entre 14-25 años [9], aunque *N. gonorrhoeae* se

observa más entre los 20-24 años [10]. Este frecuentemente presenta resistencias a los antibióticos [11]. Las enfermedades anteriores se pueden acompañar de uretritis, con detección en uretra de *Chlamydia*, *N. gonorrhoeae* o *Trichomonas* en más del 50% de los casos [12].

En los hombres, las principales enfermedades son uretritis y balanitis, pero a veces es difícil de diferenciar entre ambas. Los microorganismos más prevalentes son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, pudiendo encontrarse también *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *Haemophilus* spp., *G. vaginalis*, *Candida* spp. y *T. vaginalis* [13]. El hecho de que puedan cursar de manera poco sintomática (hasta en el 50% de los casos) aumenta la probabilidad de transmisión [14, 15]. El microorganismo más frecuente en la balanitis es *C. albicans*, que afecta en su mayoría a varones diabéticos o no diabéticos con parejas afectadas de vulvovaginitis candidiásica [6].

Los VHS son la causa más frecuente de úlceras genitales entre la población sexualmente activa, causadas por el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), clásicamente asociado a la infección genital y responsable del 70-90% de los casos [16], o virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), más relacionado con la enfermedad oral. Según datos de la OMS, el VHS-2 muestra, en poblaciones de riesgo, una prevalencia del 11% en personas de 15 a 49 años (más frecuente en mujeres), mientras que la prevalencia del VHS-1, en esta edad, varía de una región a otra [17]. En un estudio realizado en Valencia, se describe un aumento de la prevalencia del VHS-1 en la enfermedad ulcerativa genital, con mejor pronóstico que el VHS-2 [18].

Por último, es importante reseñar la importancia de *C. trachomatis*, como causa de proctitis en ambos sexos, que además es la forma de presentación más frecuente para el linfogranuloma venéreo en Europa [19, 20].

Dada la importante prevalencia y diversidad en la etiología de estas infecciones se deben realizar aportaciones de su frecuencia reciente para facilitar una mejor prevención y tratamiento. Este es muchas veces empírico y de amplio espectro, y, a menudo, innecesarios, causando fracasos de tratamiento, recurrencias, recidivas y resistencias a antimicrobianos. En la medida en la que se disponga de estudios de prevalencia los tratamientos empíricos se aproximarán más a la realidad. Por todo ello, en este trabajo se comunica la presencia, en la población general adulta, de los agentes productores de infecciones de transmisión sexual y otras infecciones por patógenos genitales en el Área Sanitaria de Granada que es atendida en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada por posible episodio, comparando por edad y sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo, en el que se incluyeron los resultados emitidos tras el procesamiento microbiológico de todos los exudados genitales de sujetos adultos sintomáticos con sospecha de "posible episodio infeccioso", recibidas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada entre el 1 de enero de 2018 y 31

de diciembre de 2019. Este hospital presta asistencia especializada a un conjunto poblacional de 460.000 habitantes, aproximadamente. Las muestras procedieron de pacientes asistidos en los Servicios de Urgencias, Ginecología, Urología y Enfermedades Infecciosas, que atendieron a la población de Granada capital y los pueblos del área metropolitana de su influencia. Todos fueron episodios diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo.

Las muestras fueron procesadas siguiendo los protocolos de trabajo del Laboratorio de Microbiología [14, 21]. Brevemente, en todas las muestras se investigó, mediante PCR multiplex a Tiempo Real, la presencia de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* (BD MAX CT/GC/TV BD, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) y *M. genitalium*, *M. hominis* y *U. urealyticum* (BD MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Amsterdam, Países Bajos), salvo en los exudados vulvovaginales donde se emplearon pruebas de Hibridación de ADN para detectar *G. vaginalis*, *Candida* spp. y *Trichomonas* (BD AFFIRM VPIII, BD, Madrid, España) en el procesador BD MicroProbe; además, se sembraron en medios de agar sangre (Becton-Dickinson, España), agar chocolate (Becton-Dickinson), agar Martin-Lewis (Becton-Dickinson) para *N. gonorrhoeae* y CromogenCandida (BIO-RAD, España) para *Candida* spp. La presencia de *M. hominis* y *U. urealyticum* fue indicada si se obtuvo en el estudio un valor de Ct \leq 30. Más información sobre la sensibilidad del sistema de PCR para detectar micoplasmas y ureaplasmas está disponible por el fabricante (https://drive.google.com/drive/folders/1KuQwIMsrmbIQx_3ftQHc4T3re1ZdO_tk) y en estudios sobre la relación entre los valores cuantitativos de Ct de la PCR y las concentraciones de los microorganismos [22]. Dado que un valor de Ct \leq 30 indica una mayor concentración del microorganismo y *M. hominis* y *U. urealyticum* pueden ser potenciales colonizadores, sólo se informaron en muestras con este resultado.

Para la identificación de los microorganismos que crecieron se usó espectrometría de masas, MALDI-TOF (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA).

Además, se determinó la susceptibilidad a los antibióticos (azitromicina, cefixima, cefotaxima, ciprofloxacino, penicilina y tetraciclina) de *N. gonorrhoeae* [11]. La interpretación de los resultados se realizó según las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [23] y del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2018 [24], de forma complementaria. En las muestras recibidas en medio de transporte de virus se investigaron el VHS-1 y el VHS-2 mediante PCR a tiempo real (BD MAX System).

Se recogieron las variables tipo de muestra, procedencia, microorganismo, sexo y edad del paciente a través del SIL de nuestro laboratorio (MODULAB[®], sistema utilizado en el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica) para su posterior evaluación anonimizada. No se incluyó el estudio de la infección por *Treponema pallidum* y la existencia de prostatitis. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se compararon los resultados, para cada tipo de prueba, de los años 2018 y 2019 y la presen-

cia por sexos, mediante las pruebas chi-cuadrado de Pearson y exacta de Fisher. Para comparar las edades de los sujetos con microorganismos se utilizó las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney, en los casos de 2 grupos, y de Kruskal-Wallis, en los casos de más de 2 grupos, comprobándose la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. También se tuvieron en cuenta las infecciones polimicrobianas. Por último, se analizó la susceptibilidad, por categorías clínicas y/o concentración mínima inhibitoria (CMI), de *N. gonorrhoeae* a los antibióticos. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19. No se tuvo información clínica que permitiera recoger los factores clínicos asociados con la presencia de un determinado microorganismo.

Consideraciones éticas. El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina por el laboratorio. Debido al carácter no intervencionista del estudio, ya que el material biológico se utilizó sólo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos sin ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios, no se recabó el consentimiento informado del paciente para el análisis integrado de los resultados, según lo señalado por las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los episodios de los sujetos fueron identificados sólo mediante el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) y sustituidos por episodios infecciosos diferentes ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

RESULTADOS

Durante los 2 años estudiados, se procesaron un total de 3.217 muestras de otros tantos episodios: 1.516 en 2018 y 1.701 en 2019. En 2018, 1.032 (68,07%) procedieron de mujeres, y en 2019 se contabilizaron 1.212 (71,25%). Se analizaron exudados de glande (157; 4,88%), endocervical (624; 19,39%), vulvo-vaginal (1331; 41,37%), uretral (628; 19,52%), rectal (110; 3,41%), faringo-amigdalares (34; 1,05%) y de úlcera genital (296; 9,2%) y orina para el estudio de uretritis (37; 1,15%). En total se realizaron 13.299 pruebas, 5.941 en 2018 y 7.358 en 2019, cuyos resultados se describen a continuación.

Bacterias y *T. vaginalis* detectados mediante PCR. En 2018 se realizaron 4.421 PCR para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis* y *U. urealyticum*, siendo 329 (7,4%) positivas. En 2019 se realizaron 5.545 PCR de las cuales 362 (6,5%) fueron positivas. El microorganismo más frecuentemente detectado fue *U. urealyticum* (103;

Tabla 1 Número y porcentajes de PCR y cultivos positivos para cada microorganismo, según el sexo, durante 2018 y 2019.

PCR (%)	Varones		Mujeres		Total
<i>C. trachomatis</i>	64	(19,8)	47	(12,8)	111
<i>N. gonorrhoeae</i>	91	(28,2)	23	(6,2)	114
<i>M. genitalium</i>	28	(8,7)	23	(6,2)	51
<i>M. hominis</i>	47	(14,5)	153	(41,6)	200
<i>U. urealyticum</i>	88	(27,2)	96	(26,1)	184
<i>T. vaginalis</i>	5	(1,5)	26	(7,1)	31
Total	323	(46,7)	368	(53,3)	691
Cultivos (%)	Varones		Mujeres		Total
<i>N. gonorrhoeae</i>	75	(67,0)	9	(3,1)	84
<i>G. vaginalis</i>	16	(14,3)	152	(51,7)	168
<i>Candida</i> spp.	21	(18,7)	133	(45,2)	154
Total	112	(27,6)	294	(72,4)	406

Tabla 2 Edad media global y de los positivos para cada microorganismo de los sujetos a los que se les realizó PCR y/o cultivo durante 2018 y 2019.

	Edad media (años)			
	2018	IC 95%	2019	IC 95%
<i>C. trachomatis</i>	29,79	(27,48-32,10)	28,38	(26,01-30,74)
<i>N. gonorrhoeae</i>	30,67	(27,81-33,53)	27,72	(25,49-29,95)
<i>M. genitalium</i>	28,61	(24,89-32,32)	30,08	(25,55-34,61)
<i>M. hominis</i>	30,85	(28,76-32,94)	29,90	(27,89-31,90)
<i>U. urealyticum</i>	32,02	(29,88-34,15)	32,29	(30,19-34,39)
<i>T. vaginalis</i>	38,92	(30,23-47,61)	38,37	(30,21-46,53)
VHS-1	24,02	(17,38 - 30,66)	26,33	(16,43 - 36,23)
VHS-2	33,56	(23,89- 43,23)	31,79	(17,81 - 45,77)
<i>G. vaginalis</i>	30,46	(27,49-33,43)	30,06	(27,80-32,32)
<i>Candida</i> spp.	34,84	(30,24-39,44)	30,96	(27,58-34,34)

31,3%) en 2018 y *M. hominis* (106; 29,3%) en 2019. *T. vaginalis* fue el menos frecuente en ambos años, 12-3,6% y 19-5,2%, respectivamente. En 2018, el porcentaje de PCR positivas fue del 8% en mujeres (164 episodios) y del 7% en varones (165), similar a 2019, con un 7,2% en mujeres (204) y un 5,9% en varones (158).

Al comparar los resultados por sexo durante los dos años (tabla 1), hubo diferencias estadísticamente significativas para los microorganismos encontrados en varones y mujeres ($p < 0,001$), salvo para *U. urealyticum* y *M. genitalium*, de forma que *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* fueron más frecuentes en los varones y *M. hominis* y *T. vaginalis* en las mujeres.

En cuanto a las edades de los sujetos (Tabla 2), tanto la media de edad global como la de los positivos para cada microorganismo rondó los 30 años en 2018 y 2019, excepto en el caso de *T. vaginalis*, donde la edad media de los positivos fue mayor, 38 años. En 2018, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los positivos a los diferentes microorganismos ($p = 0,367$); pero en 2019 sí las hubo ($p = 0,021$), debiéndose a la menor edad de los pacientes con *N. gonorrhoeae* y la mayor con *T. vaginalis* y *U. urealyticum*. ($p = 0,008$), y *N. gonorrhoeae* y *U. urealyticum* ($p = 0,007$).

VHS detectados. En 2018 se realizaron 258 PCR para

Tabla 3 Comparativa del número y porcentajes de pruebas de hibridación y cultivos positivos por microorganismo durante 2018 y 2019.

Hibridación positiva	2018		2019	
<i>G. vaginalis</i>	85	(42,29)	119	(51,52)
<i>Candida</i> spp.	86	(42,79)	80	(34,63)
<i>T. vaginalis</i>	8	(3,98)	8	(3,46)
<i>G. vaginalis</i> + <i>Candida</i> spp.	22	(10,95)	20	(8,66)
<i>G. vaginalis</i> + <i>T. vaginalis</i>	0	0	2	(0,87)
<i>Candida</i> spp. + <i>T. vaginalis</i>	0	0	2	(0,87)
Cultivos	2018		2019	
<i>N. gonorrhoeae</i>	41	(24,8)	43	(17,8)
<i>G. vaginalis</i>	55	(33,3)	113	(46,9)
<i>Candida</i> spp.	69	(41,8)	85	(35,2)

VHS-1 y VHS-2, siendo 74 (28,68%) positivas; mientras que en 2019 se realizaron 236 PCRs, siendo 70 (29,66%) positivas. La infección por VHS-1 fue más frecuente en ambos años (56; 75,68% en 2018 y 51; 72,86% en 2019), con escasa presencia de las infecciones por VHS-1 y VHS-2 (2; 2,7% en 2018 y 1; 1,4% en 2019). Al comparar los resultados por sexo, en ambos años, se detectaron 12 (8,33%) entre los hombres y 132 (91,67%) entre las mujeres. Entre los hombres el VHS-1 y el VHS-2 suponen el 50% de los resultados positivos, respectivamente; mientras que en las mujeres fue claramente superior el porcentaje de VHS-1 (101 episodios, 76,52%), frente al VHS-2 (31; 23,48%), aunque sin diferencias significativas ($p=0,077$). La edad media de los pacientes (Tabla 2) con VHS-2 fue estadísticamente superior a la edad de los que tienen VHS-1, en 2018 ($p<0,001$) y 2019 ($p=0,025$).

Agentes de vulvo-vaginitis detectados mediante prueba de Hibridación de ADN. En 2018 se realizaron 567 estudios de exudado vulvo-vaginal mediante hibridación para *Candida* spp., *T. vaginalis* y *G. vaginalis*, siendo 201 (35,45%) positivas para algún microorganismo; en 2019 se realizaron 613 siendo 231 (37,68%) positivas. En la Tabla 3 se refleja la distribución de los microorganismos detectados por años, destacando la mayor presencia, proporcionalmente, de *G. vaginalis* durante 2019. Las edades de las mujeres con prueba positiva fueron similares para los dos años (2018: media 33,2 y rango 31,1-35,3 años; 2019: media 34,9 y rango 32,8-36,9 años).

Agentes recuperados mediante cultivo habitual de las muestras genitales. En 2018 se realizaron 751 cultivos, para recuperar *N. gonorrhoeae*, *G. vaginalis* y *Candida* spp., siendo 165 (22,0%) positivos; mientras que en 2019 se realizaron 979 siendo 241 (24,6%) positivos, destacando en 2018 *Candida* spp. y en 2019 *G. vaginalis* (Tabla 3). Al comparar los resultados por sexo (Tabla 1) los microorganismos más frecuentemente recuperados fueron *N. gonorrhoeae* (67,0%) en hombres, *G. vaginalis* (51,7%) y *Candida* spp. (45,2%) en las mujeres

($p<0,001$). Si nos fijamos en las edades de los sujetos estudiados (Tabla 2), la media de edad es similar para los microorganismos, excepto para *Candida* spp. donde es superior en 2018 con 34 años, siendo esta diferencia no significativa. Por último, el estudio de la sensibilidad a los antibióticos de los aislados de *N. gonorrhoeae* (tabla 4) pone de manifiesto la excelente actividad de cefotaxima y cefixima, seguidos de azitromicina, mientras que ciprofloxacino y tetraciclina presentaron una actividad inferior. Al comparar los resultados entre los dos años, obtuvimos que la resistencia a ciprofloxacino aumentó de un 40% en 2018 a un 60,47% en 2019. Frente a azitromicina se presentaron resistencias similares en ambos años (20% y 14%, respectivamente).

Infecciones polimicrobianas. En 2018 se encontraron 35 episodios en los que se detectó más de un microorganismo, 7 en varones y 28 en mujeres; mientras que en 2019 se encontraron 49, 11 en varones y 38 en mujeres (Tabla 5). Lo más frecuente en ambos periodos de estudio fue encontrar *G. vaginalis* + *Candida* spp., seguida de *C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae*.

Microorganismos detectados en las muestras clínicas. En la tabla 6 se indica los microorganismos detectados en las diferentes muestras. Las que más resultados positivos acumularon fueron los exudados vulvo-vaginal y endocervical, con 640 y 500 positivos, respectivamente; les siguen los exudados uretrales y de úlcera genital, con 289 y 162 positivos, respectivamente.

DISCUSIÓN

A diferencia de los varones, las infecciones del aparato genital femenino tienen una sintomatología muy poco específica, siendo absolutamente necesario el estudio microbiológico para establecer el diagnóstico. El cultivo de los exudados es un

Tabla 4		Estudio de la sensibilidad de <i>N. gonorrhoeae</i> a los antibióticos durante 2018 y 2019.				
ANTIBIÓTICOS	Año	CMI50	CMI90	% S	% I	% R
Azitromicina	2018	0,25	2	82,05	0	17,95
	2019	0,25	1,5	86,05	0	13,95
	Global	0,25	2	84,15	0	15,85
Cefixima	2018	<0,016	0,032	100	0	0
	2019	<0,016	0,064	100	0	0
	Global	< 0,016	0,064	100	0	0
Cefotaxima	2018	0,016	0,064	100	0	0
	2019	0,016	0,064	97,44	0	2,56
	Global	0,016	0,064	98	0	2
Ciprofloxacino	2018	0,008	4	60	0	40
	2019	0,38	3	39,53	0	60,47
	Global	0,025	4	49,4	0	50,6
Penicilina	2018	0,38	4	17,14	68,57	14,29
	2019	0,38	1,5	6,98	81,4	11,63
	Global	0,38	2	11,54	75,64	12,82
Tetraciclina	2018	1,5	24	30,77	17,95	51,28
	2019	0,75	4	46,51	25,58	27,91
	Global	0,75	16	39,02	21,95	39,02

S: sensible; I: Intermedio; R: Resistente.

método específico y sensible, superado por los métodos moleculares, especialmente por la PCR, en muestras especialmente contaminadas, como son los exudados faríngeos y rectales. En nuestro estudio, el microorganismo más frecuentemente encontrado, si tenemos en cuenta las distintas muestras y pruebas realizadas, fue *G. vaginalis*, seguido de *Candida* spp. En cuanto a los principales causantes de ITS, obtuvimos que *N. gonorrhoeae* fue el microorganismo más frecuente entre los varones, lo que corresponde a lo obtenido en otro estudio realizado en España en 2017, donde la mayor tasa se encontró en varones que estaban entre los rangos de edad de 20-24 y de 25-29 años [25]; en nuestro caso, encontramos la mayor presencia entre los 25-29 años. En cuanto a *C. trachomatis*, en nuestro estudio es el principal agente de ITS en las mujeres, por encima de *N. gonorrhoeae*, siendo más frecuente entre los 26-32 años; estos datos coinciden con los informes del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) donde la mayor incidencia de este patógeno se observó entre mujeres jóvenes de 20-24 años [10, 26]. *T. vaginalis* fue insignificante en varones mientras que, en mujeres, se situó por delante de *N. gonorrhoeae*, apareciendo en edades superiores que los anteriores, desde los 30-47 años, lo que supone resultados similares a otros estudios donde se obtiene la mayor frecuencia entre mujeres de 20-47 años [2, 27]. Además, no se

excluye un falso positivo de la PCR en las muestras faringoamigdalares.

Teniendo en cuenta el mayor número de muestras analizadas en mujeres que en varones, podríamos pensar que las ITS por tanto son más frecuentes en varones, ya que *N. gonorrhoeae* presenta una incidencia superior en nuestra muestra que *C. trachomatis*, siendo más infrecuente en mujeres; sin embargo, sería una conclusión precipitada. Es posible que la mayoría de las muestras tomadas en varones se analizaran bajo la sospecha de ITS (ya que el cuadro clínico que estos presentan es más sugerente de ello; manifestaciones exudativas), mientras que no ocurre lo mismo con las muestras procedentes de mujeres, donde en la mayoría de las ocasiones la primera sospecha, salvo síntomas clínicos específicos, va a ser una vulvovaginitis por patógenos comunes. En cualquier caso, cabe destacar los rangos de edad en los que más se concentran la presencia de estos patógenos, reducidos a edad fértil cuando la actividad sexual es más intensa.

G. vaginalis fue el microorganismo más veces aislado en nuestro estudio, y esto se corresponde con el gran número de positivos entre las mujeres, donde fue el patógeno más frecuente en exudado vulvo-vaginal. No obstante, la vaginosis es una entidad polimicrobiana y el diagnóstico microbiológico podría requerir la tinción de Gram y el empleo de los criterios

Tabla 5 Número de infecciones polimicrobianas durante 2018 y 2019.				
Infecciones polimicrobianas (%)	2018		2019	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>M. genitalium</i>	5	(14,29)	3	(6,12)
<i>C. trachomatis</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	4	(11,43)	14	(28,57)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i>	1	(2,86)	4	(8,16)
<i>C. trachomatis</i> + VHS-2	1	(2,86)	0	(0)
<i>C. trachomatis</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>T. vaginalis</i>	0	(0)	1	(2,04)
<i>M. genitalium</i> + <i>T. vaginalis</i>	0	(0)	2	(4,08)
<i>G. vaginalis</i> + <i>Candida</i> spp.	22	(62,86)	20	(40,82)
<i>G. vaginalis</i> + <i>T. vaginalis</i>	0	(0)	2	(4,08)
<i>Candida</i> spp. + <i>T. vaginalis</i>	0	(0)	2	(4,08)
VHS-1 + VHS-2	2	(5,71)	1	(2,04)
Total	35	(100)	49	(100)

Tabla 6		Agentes infecciosos detectados por los distintos procedimientos en cada tipo de muestra durante 2018 y 2019.																
Agentes	Exudado de glande		Exudado endocervical		Exudado vulvo- vaginal		Exudado uretral		Exudado rectal		Orina estudio uretritis		Exudado faringo- amigdal		Exudado úlcera genital		TOTAL	
<i>C. trachomatis</i>	3	(5,66)	31	(6,20)	13	(2,03)	46	(15,91)	11	(12,94)	4	(33,33)	0	(0,00)	3	(1,85)	111	(6,33)
<i>N. gonorrhoeae</i>	23	(43,39)	27	(5,40)	5	(0,78)	118	(40,83)	18	(21,17)	4	(33,33)	2	(20)	2	(1,23)	199	(11,36)
<i>M. genitalium</i>	2	(3,77)	18	(3,60)	4	(0,62)	19	(6,57)	6	(7,05)	1	(8,33)	1	(10)	0	(0,00)	51	(2,91)
<i>M. hominis</i>	3	(5,66)	109	(21,80)	39	(6,09)	19	(6,57)	21	(24,70)	1	(8,33)	2	(20)	8	(4,93)	202	(11,53)
<i>U. urealyticum</i>	6	(11,32)	75	(15)	30	(4,68)	58	(20,06)	28	(32,94)	2	(16,67)	3	(30)	8	(4,93)	210	(11,99)
<i>T. vaginalis</i>	0	(0,00)	20	(4)	25	(3,90)	3	(1,03)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(20)	1	(0,61)	51	(2,91)
<i>G. vaginalis</i>	0	(0,00)	125	(25)	271	(42,34)	15	(5,19)	1	(1,17)	0	(0,00)	0	(0,00)	5	(3,08)	417	(23,81)
<i>Candida</i> spp.	13	(24,52)	93	(18,6)	240	(37,50)	10	(3,46)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	10	(6,17)	366	(20,90)
VHS-1	0	(0,00)	2	(0,40)	10	(1,56)	1	(0,34)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	94	(52,02)	107	(6,11)
VHS-2	3	(5,66)	0	(0,00)	3	(0,46)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	31	(19,13)	37	(2,11)
Total	53	(100)	500	(100)	640	(100)	289	(100)	85	(100)	12	(100)	10	(100)	162	(100)	1.751	(100)

de Amsel [28], aunque nuestra prueba tiene una rentabilidad diagnóstica ligada al estado de enfermedad. En cuanto a *Candida* spp., se sitúa como el segundo microorganismo más frecuente en el global del estudio, también a costa de las mujeres, donde fue el segundo más aislado en muestras de exudado vulvo-vaginal; esto se corresponde con los datos epidemiológicos de otros estudios pues es el principal agente responsable de vulvovaginitis infecciosas en nuestro medio, así como el más sospechado clínicamente. Ambos encontrados en edades entre 27-34 años, con una media de 30 años, y en el caso de *G. vaginalis*, a pesar de que no se considera una ITS, se observa

que su sobrecrecimiento (vaginosis bacteriana) aumenta con el número de parejas sexuales o por un compañero sexual nuevo en el mes previo [1].

En cuanto a *M. hominis*, fue el tercer microorganismo más frecuente en nuestro estudio y el tercero de los aislados en mujeres, donde fue el principal causante de cervicitis (presente en 109 muestras de exudado endocervical, un 14,83%); seguido de, también más frecuente en mujeres, *U. urealyticum* (75; 10,20%). Con estos datos podemos decir que, entre las mujeres, la causa más frecuente de uretritis es

la no gonocócica. En el varón, *U. urealyticum* fue el segundo microorganismo más frecuente después de *N. gonorrhoeae* y por delante de *C. trachomatis*, por lo que obtuvimos que las uretritis más frecuentes en el varón fueron las gonocócicas y que, entre las no gonocócicas, *C. trachomatis* y *U. urealyticum*. Estos datos coinciden con los de otros estudios en los que se concluye que, en las uretritis no gonocócicas, aumentan las causadas por microorganismos diferentes de *C. trachomatis*, aunque este sigue siendo el principal [13]. Así mismo, *C. trachomatis* también está implicado en proctitis infecciosa, sobre todo en varones homosexuales y mujeres, y en relación con prácticas sexuales sin protección, donde es la cuarta etiología más frecuente en nuestro medio. Algunas series de casos en la literatura determinan una media de edad en torno a los 26-30 años y en torno a un 40% de los casos presentan coinfecciones con otros patógenos relacionados con prácticas sexuales no seguras [29, 30].

Las infecciones por VHS-1 fueron más frecuentes que por VHS-2, lo cual confirma la tendencia que recoge la OMS y estudios recientes de un aumento de infecciones genitales por VHS-1, tradicionalmente causante de la infección oral [31]. Como posibles explicaciones para este cambio de tendencia, se incluyen los cambios en las prácticas sexuales, sin poder descartar cambios en la patogenidad viral, así como un retraso en el contacto con el VHS-1 en la infancia que hace a los adultos más susceptibles a desarrollar la infección [32]. En la literatura se describe que estas infecciones por VHS-1 se producen sobre todo en mujeres jóvenes con una edad media de 26 años, y VHS-2 de 34 años, en nuestro estudio 25 y 33 años, respectivamente [18].

Respecto a la sensibilidad de *N. gonorrhoeae* obtuvimos que los antibióticos más activos fueron cefotaxima y cefixima, con un 98% y un 100% de sensibilidad respectivamente, seguidos de azitromicina, que lo fue un 84,15%, mientras que ciprofloxacino presenta el mayor porcentaje de resistencia, con un 50,6%. Al comparar los resultados entre los dos años, obtuvimos que la resistencia a ciprofloxacino aumentó, lo cual difiere de los datos publicados por el European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro GASP) en 2015 y 2016, donde informan de una estabilización en la resistencia. Azitromicina tuvo resistencias similares en ambos años, lo cual, sí coincide con los datos de estabilidad entre 2015 y 2016, aunque este estudio describe un menor porcentaje de resistencias, 7,1% y 7,5%, respectivamente [33]. En cuanto a penicilina, con un 11,54%, es el fármaco con menor sensibilidad de nuestro estudio. Estos resultados se corresponden con las actuales recomendaciones de tratamiento, en las que las cefalosporinas de 3ª generación, como cefotaxima y cefixima son de primera línea, siendo azitromicina una alternativa, sola o en combinación con los anteriores, como tratamiento empírico de la infección gonocócica y por *C. trachomatis*, a la que suele ir asociada. Por otra parte, nuestro estudio ratifica la idea de que el uso de quinolonas no está recomendado por la alta tasa de resistencias que presenta [25].

Por último, respecto a las infecciones polimicrobianas, se encontraron en 84 episodios, siendo 42 en mujeres por *G. va-*

ginalis + *Candida* spp., la más frecuente con diferencia, y 18 por *C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae*, en segundo lugar. Este tipo de infecciones son especialmente importantes ya que pueden justificar un fracaso en el tratamiento empírico, como se pone de manifiesto en un estudio realizado en Singapur, donde los pacientes en los que se asocia *M. genitalium* y *C. trachomatis*, presentan altas tasas de mutaciones de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas [34]. Esto también puede extrapolarse al resto de infecciones por varios patógenos y es que, en la práctica clínica, mediante anamnesis y exploración, no siempre es posible determinar o sospechar el agente etiológico causante de la patología, porque los síntomas son inespecíficos o escasos, y esto lleva a tratamientos empíricos de repetición que pueden no ser los adecuados. La consecuencia final es la aparición de recidivas y recurrencias, así como resistencias a los diferentes antimicrobianos, que representan un serio problema para el paciente y para el clínico [1]. A nivel del laboratorio, las actuaciones sindrómicas del microbiólogo clínico, actuando de acuerdo con el tipo de muestra y con ayuda del tipo de microorganismo solicitado por el clínico, pretenden resolver esta situación tan compleja.

La principal limitación es que no incluimos el estudio de la infección por *T. pallidum*, ya que, al proceder este estudio de pacientes de atención especializada, los datos podrían mostrar de manera errónea la prevalencia de los agentes que ocasionan lesiones ulcerativas infecciosas en nuestro medio ya que son atendidas, esencialmente, en Atención Primaria. Además, el diagnóstico de vaginosis no incluyó el estudio de una tinción de Gram. No obstante, al proceder nuestras pacientes de consultas de Atención Especializada, se trata de una población claramente sintomática que no ha respondido a terapias empíricas previas, presumiblemente.

Nuestro estudio muestra que el diagnóstico microbiológico de las infecciones genitales e ITS es más rentable en la mujer, siendo *G. vaginalis* y *Candida* spp. los microorganismos más frecuentes, mientras *N. gonorrhoeae* y *U. urealyticum* lo fueron en el varón. Las infecciones por VHS-1 fueron más frecuentes que por VHS-2, lo cual confirma la tendencia de un cambio en la epidemiología del herpes genital, siendo la edad media de los pacientes con VHS-1 positivos menor que la de los positivos para VHS-2. Finalmente, en nuestro medio, cefotaxima y cefixima mantienen una actividad excelente frente a *N. gonorrhoeae*, mientras ciprofloxacino y tetraciclina presentan tasas de resistencia superiores al 40%.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Guía de Asistencia Práctica actualizada en enero de 2018. Disponible en www.sego.es.
2. Sorlózano-Puerto A, Esteban-Sanchis P, Heras-Cañas V, Fernández-Parra J, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Estudio prospectivo de la incidencia de patógenos genitales oportunistas y estrictos que crecen en medios de cultivo artificiales. *Rev Lab Clin*. 2018; 11:123-30. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.11.009>.
3. Antorn M, Casanova JM, González-Tallada X. Infecciones de transmisión sexual en la mujer. *FMC*. 2020; 27:38-43. DOI: 10.1016/j.fmc.2020.03.005.
4. De-la-Calle IJ, de-la-Calle MA. Bacterial vaginosis. *Med Clin*. 2009; 133:789-97. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.11.043.
5. Cancelo-Hidalgo MJ, Beltrán-Vaquero D, Calaf-Alsina J, Campillo-Arias-Camisión F, Cano-Sánchez A, Guerra-Guirao JA et al. Protocolo Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia de diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Protocolo actualizado en 2012. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56:278-84. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2012.09.006>.
6. Cortés C, Casanova JM. Balanitis y vaginitis. *FMC*. 2020; 27:6-11. DOI: 10.1016/j.fmc.2019.11.007.
7. Young C, Arguez C. Management and treatment of cervicitis: A review of clinical effectiveness and guidelines. *CADTH*. 2017.
8. Taylor SN. Cervicitis of unknown etiology. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16:409. doi: 10.1007/s11908-014-0409-x.
9. López-de-Munain J, Cámara-Pérez MM, Imaz-Pérez M, Pereda-Berroeta J, López-Azcarreta I, Muñoz-Sánchez J et al. Chlamydia trachomatis re-infection in Spain: A STI clinic-based cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35:165-73. doi: 10.1016/j.eimc.2016.08.011.
10. López-de-Munain J. Epidemiology and current control of sexually transmitted infections. The role of STI clinics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37:45-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.10.006.
11. Calatrava-Hernández E, Foronda-García-Hidalgo C, Gutiérrez-Fernández J. Resistance, molecular characterization and viability of *Neisseria gonorrhoeae* recent clinical isolates. *Med Clin (Barc)*. 2021; 156:249-250. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.007.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Edition. 2014.
13. Fairhead CEL, Hampson A, Dwyer-Hemmings L, Vasdev N. Is non-*Chlamydia* non-gonococcal urethritis associated with significant clinical complications in men? A systematic review. *Curr Urol*. 2020; 14:1-13. doi: 10.1159/000499266.
14. Foronda-García-Hidalgo C, Liébana-Martos C, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Prevalence among males from the general population of agents responsible of not ulcerative genital tract infections, assisted in specialized care. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32:545-50. PMID: 31642639. PMID: PMC6913070.
15. Vázquez F, Otero L, Ordás J, Junquera ML, Varela JA. Up to date in sexually transmitted infections: Epidemiology, diagnostic approaches and treatments. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22:392-411. doi: 10.1016/s0213-005x(04)73123-7.
16. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo L. Infecciones de transmisión sexual. Harrison. Manual de Medicina. 20e. 2018.
17. Organización Mundial de la Salud. Virus del herpes simple. OMS. 2020. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
18. Magdaleno-Tapial J, Hernández-Bel P, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Genital infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in Valencia, Spain: A Retrospective Observational Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020; 111:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2019.12.008>.
19. Caballero-Mateos AM, López de Hierro-Ruiz M, Rodríguez-Domínguez M, Galán-Montemayor JC, Gutiérrez-Fernández J. Co-infection by lymphogranuloma venereum and *Haemophilus parainfluenzae* during an episode of proctitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41:107-9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.007.
20. López-Vicente J, Rodríguez-Alcalde D, Hernández Villalba L, Moreno Sánchez D, Lumbreras Cabrera M, Barros Aguado C. Proctitis como forma de presentación del linfogranuloma venéreo, una entidad emergente en los países desarrollados. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106: 59-62. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082014000100011>.
21. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gámez S, Gutiérrez-Fernández J. Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections. *Aten Primaria*. 2020; 52:799-801. doi: 10.1016/j.aprim.2019.11.009.
22. Jordan JA, Durso MB. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn*. 2005; 7:575-81. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60590-9.
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 08.0.2018. https://eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=248&tcHash=91e3ef09a79b333746462d8854ee016d.
24. CLSI. Documento M100-S26. 2018. https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/*.
25. Godoy P. Introducción. Epidemiología y prevención de las infecciones de transmisión sexual. *FMC*. 2020; 27:1-5. DOI: 10.1016/j.fmc.2020.03.001.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. *Chlamydia* infection. Annual epidemiological report. 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/chlamydia-infection-annual-epidemiological-report-2016>.
27. Carrillo-Ávila JA, Serrano-García ML, Fernández-Parra J, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Mari JM, Stensvold CR, et al. Prevalence and genetic diversity of *Trichomonas vaginalis* in the general population of Granada and co-infections with *Gardnerella vaginalis* and

- Candida* species. J Med Microbiol. 2017; 66:1436-42. doi: 10.1099/jmm.0.000603.
28. Navarrete W Paola, Domínguez Y Mariana, Castro I Erica, Zemelman Z Raúl. Evaluación de los criterios de Nugent y Amsel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana. Rev Méd Chile 2000; 128: 767-71. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000700009>.
 29. Svidler-López L, La Rosa L, Caffarena D, Santos B, Rodríguez Femerpin M, Entrocassi AC. Proctitis infecciosa por *Chlamydia Trachomatis*. Rev Argent Coloproct. 2019; 30:57-64.
 30. Zambra-Rojas MA, Bocic-Alvarez GR, Abedrapo-Moreira MA, Sanguinetti Montalva A, Llanos-Bravo JL, Azolas Marcos R. et al. Características epidemiológicas y manifestaciones clínicas de pacientes con proctitis infecciosa. Rev. Cirugía. 2021; 73(1) doi:10.35687/s2452-45492021001717.
 31. Macho-Aizpurua M, Imaz-Pérez M, Alava-Menica JA, Hernandez-Ragpe L, Lopez-de-Munain Lopez MJ, Cámara-Pérez MM et al. Characteristics of genital herpes in Bilbao (Northern Spain): 12-year retrospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021; en prensa. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.04.014.
 32. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet Lond Engl. 2007; 370:2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61908-4.
 33. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Amato-Gauci AJ, Cole MJ et al. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. BMC Infect Dis. 2018; 18:609. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3528-4>
 34. Hart T, Tang WY, Mansoor SAb, Chio MTW, Barkham T. *Mycoplasma genitalium* in Singapore is associated with *Chlamydia trachomatis* infection and displays high macrolide and fluoroquinolone resistance rates. BMC Infect Dis. 2020; 20:314. doi: 10.1186/s12879-020-05019-1.

Alejandro Suarez-de-la-Rica¹
Patricia Serrano²
Rodrigo de-la-Oliva²
Pedro Sánchez-Díaz²
Pilar Molinero²
Iker Falces-Romero³
Carlos Ferrando⁴
Jordi Rello⁵
Emilio Maseda¹

Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter?

¹Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain.

²Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Spain.

³Department of Microbiology and Parasitology. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Spain.

⁴Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Clínic. Barcelona. Spain

⁵Centro de Investigación Biomedica en Red (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Barcelona, Spain. Scientific Research, CHU Nîmes, Nîmes, France.

Article history

Received: 25 February 2021; Accepted: 8 March 2021; Published: 23 March 2021

ABSTRACT

Introduction. The susceptibility to infection probably increases in COVID-19 patients due to a combination of virus and drug-induced immunosuppression. The reported rate of secondary infections was quite low in previous studies. The objectives of our study were to investigate the rate of secondary infections, risk factors for secondary infections and risk factors for mortality in COVID-19 critically ill patients.

Material and methods. We performed a single-center retrospective study in mechanically ventilated critically ill COVID-19 patients admitted to our Critical Care Unit (CCU). We recorded the patients' demographic data; clinical data; microbiology data and incidence of secondary infection during CCU stay, including ventilator-associated pneumonia (VAP) and nosocomial bacteremia (primary and secondary).

Results. A total of 107 patients with a mean age 62.2 ± 10.6 years were included. Incidence of secondary infection during CCU stay was 43.0% (46 patients), including nosocomial bacteremia (34 patients) and VAP (35 patients). Age was related to development of secondary infection (65.2 ± 7.3 vs. 59.9 ± 12.2 years, $p=0.007$). Age ≥ 65 years and secondary infection were independent predictors of mortality (OR=2.692, 95% CI 1.068-6.782, $p<0.036$; and OR=3.658, 95% CI 1.385-9.660, $p=0.009$, respectively). The hazard ratio for death within 90 days in the ≥ 65 years group and in patients infected by antimicrobial resistant pathogens was 1.901 (95% CI 1.198-3.018; $p=0.005$ by log-rank test) and 1.787 (95% CI 1.023-3.122; $p=0.036$ by log-rank test), respectively.

Conclusions. Our data suggest that the incidence of secondary infection and infection by antimicrobial resistant pathogens is very high in critically ill patients with COVID-19 with a significant impact on prognosis.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, mechanical ventilation, infection, ventilator-associated pneumonia, bacteremia

Infecciones secundarias en pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19: ¿un asunto pasado por alto?

RESUMEN

Introducción. En pacientes con COVID-19 la susceptibilidad a la infección se encuentra probablemente incrementada debido a una combinación de inmunosupresión farmacológica y provocada por el virus. La incidencia de infecciones secundarias descrita en estudios previos es bastante baja. Los objetivos de nuestro estudio consistieron en investigar la incidencia de infecciones secundarias, los factores de riesgo de infecciones secundarias y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Material y métodos. Realizamos un estudio retrospectivo unicéntrico en pacientes críticos COVID-19 que precisaron ventilación mecánica ingresados en nuestra Unidad de Cuidados Críticos (UCC). Recopilamos datos demográficos; clínicos; microbiológicos y la incidencia de infección secundaria durante la estancia en la UCC, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) y bacteriemia nosocomial (primaria y secundaria).

Resultados. Se incluyeron un total de 107 pacientes con una edad media de $62,2 \pm 10,6$ años. La incidencia de infección secundaria durante el ingreso en la UCC fue 43,0% (46 pacientes), incluyendo bacteriemia nosocomial (34 pacientes) y NAVIM (35 pacientes). La edad se asoció con el desarrollo de infección secundaria ($65,2 \pm 7,3$ vs. $59,9 \pm 12,2$ años; $p=0,007$).

Correspondence:

Alejandro Suarez-de-la-Rica

Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain.

E-mail: alejandro.suarez.delarica@gmail.com

Emilio Maseda

Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain.

E-mail: emilio.maseda@gmail.com

La edad ≥ 65 años y la infección secundaria fueron predictores independientes de mortalidad (OR=2,692; IC 95% 1,068-6,782; $p<0,036$; y OR=3,658; IC 95% 1,385-9,660; $p=0,009$, respectivamente). Hazard ratio para mortalidad a los 90 días en el grupo ≥ 65 años y en pacientes infectados por patógenos resistentes a antimicrobianos fue 1,901 (IC 95% 1,198-3,018; $p=0,005$ por test log-rank) y 1,787 (IC 95% 1,023-3,122; $p=0,036$ por test log-rank), respectivamente.

Conclusiones. Nuestros datos sugieren que la incidencia de infección secundaria y la infección por patógenos resistentes a antimicrobianos es muy alta en pacientes críticos con COVID-19 con un impacto significativo en el pronóstico.

Palabras clave: Síndrome de distrés respiratorio agudo, COVID-19, ventilación mecánica, infección, neumonía asociada a ventilación, bacteriemia

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 pandemic has struck more than 41 million people worldwide as of October 23th, 2020 [1]. Clinical manifestations range from asymptomatic infection to severe viral pneumonia with acute respiratory distress syndrome requiring ICU admission and mechanical ventilation. The susceptibility to infection probably increases in COVID-19 patients due to a combination of virus- and drug-induced immunosuppression. It is challenging to discriminate between isolated COVID-19 viral and extra bacterial or fungal infection, and there is paucity of data, mainly in critically ill patients [2]. The reported rate of secondary infections was quite low in previous studies [3]. Underestimating the rate of secondary infections would directly impact the prognosis. The primary objective of our study was to investigate the rate of secondary infections in COVID-19 critically ill patients. The secondary objectives were to analyze risk factors for secondary infections and risk factors for mortality.

MATERIAL AND METHODS

Study population. We performed a single-center retrospective study in mechanically ventilated critically ill COVID-19 patients admitted to the Critical Care Unit (CCU) of the University Hospital La Paz (Madrid, Spain), a 1300- bed teaching hospital, between 16th of March 2020 and 17th of May 2020. During this period, a total of 3007 patients with COVID-19 were admitted to the hospital. Our unit had a total of 83 beds during the pandemic period, including all patients who needed invasive mechanical ventilation due to COVID-19 related acute respiratory distress syndrome (ARDS).

COVID-19 was defined as a positive real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2 from a nasopharyngeal swab or an endotracheal aspirate.

We recorded the patients' demographic data; clinical data, including use of systemic corticosteroids and tocilizumab during the hospital stay; microbiology data and incidence of secondary infection during CCU stay, including ventilator-associated pneumonia (VAP) and nosocomial bacteremia (primary and secondary), according to Centers for Disease Control (CDC) criteria [4,5].

Furthermore, 90-day mortality was recorded for all patients.

VAP was defined with clinical, radiological and microbiologic data, with identification of at least 1 bacterial species by conventional culture, with a threshold of $\geq 10^5$ colony forming units in endotracheal aspirates [4]. Bronchoalveolar lavage was not performed due to contraindication by risk of aerosolization. *Aspergillus* spp isolation was not considered significant without bronchoalveolar lavage and serum galactomannan antigen. *Candida* spp. and *Enterococcus* spp. isolation in respiratory cultures was considered colonization.

Nosocomial bacteremia was considered when positive blood cultures were recovered at least 48h after the hospital admission. Coagulase-negative staphylococci considered as contaminants (only one positive blood culture) were excluded [5].

Secondary infection was defined as development of VAP or nosocomial bacteremia. We did not recorded data regarding urinary tract infections due to difficulties in distinguishing between colonization and infection. Isolated bacteria presenting extended-spectrum β -lactamases (ESBL) and/or carbapenemase production (for gram-negatives) and/or high-level aminoglycoside resistance and/or resistance to vancomycin and/or methicillin resistance (for gram-positives) were considered antimicrobial resistant pathogens (ARP) [6].

Both endotracheal aspirates and blood cultures were requested by the attending physician in case of clinical suspicion with radiological and/or laboratory findings. Patients with no blood or respiratory cultures were considered not to have secondary infections.

Statistical analysis. The categorical variables were described by frequency (%), and quantitative variables by mean (SD).

In univariate analysis, the effect of factors associated with secondary infection and mortality was analyzed by Fisher exact test for categorical variables and the Student's T-Test for quantitative variables. Logistic regression models (step-wise procedure) were performed using the 90- day mortality and secondary infection as dependent variables, and those with clinico-epidemiological relevance and/or showing differences in univariate analysis as independent variables. The limit of 5 to 10 events (or nonevents, whichever is less) per introduced variable was not exceeded.

Kaplan-Meier survival curves were constructed to show cumulative mortality over the 90-day period, and cox regression analysis was performed. Data were analyzed with SAS 9.3 statistical software (SAS Institute Inc, Cary, NC). A P value lower than 0.05 was considered statistically significant.

Ethics. A national database (code PI2020069) approved by the institutional review board was used to collect data.

RESULTS

A total of 107 patients with a mean age 62.2 ± 10.6 years were included. Incidence of secondary infection during CCU

Table 1	Demographic and clinical data			
Variable	Total (n=107)	Secondary infection (n=46)	No secondary infection (n=61)	p
Male, n (%)	76 (71)	33 (71.7)	43 (70.5)	1
Age (years), mean \pm SD	62.2 \pm 10.6	65.2 \pm 7.3	59.9 \pm 12.2	0.007
Comorbidities, n (%)				
AHTN	53 (49.5)	26 (56.5)	27 (44.2)	0.244
DM	21 (19.6)	8 (17.4)	13 (21.3)	0.806
CAD	4 (3.7)	4 (8.7)	0 (0)	No value
Cardiac failure	6 (5.7)	3 (5.0)	3 (6.5)	No value
PAD	11 (10.3)	7 (15.2)	4 (6.5)	No value
Chronic renal failure	6 (5.6)	2 (4.2)	4 (6.7)	No value
Obesity	9 (8.4)	3 (6.4)	6 (10.0)	No value
Respiratory disease	17 (15.9)	9 (19.6)	8 (13.1)	0.428
OSAS	8 (7.5)	3 (6.4)	5 (8.3)	No value
Solid tumor	11 (10.3)	6 (12.8)	5 (8.3)	No value
HIV	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	No value
Corticosteroids, n (%)	82 (76.6)	35 (76.0)	47 (77.0)	1
Tocilizumab, n (%)	50 (46.7)	18 (38.3)	32 (53.3)	0.240

AHTN: arterial hypertension; DM: diabetes mellitus; CAD: coronary arterial disease; PAD: peripheral arterial disease; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome

Table 2	Isolated species in respiratory and blood cultures	
Isolated species, n (%)	Respiratory cultures	Blood cultures
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0)	14 (28.5)
<i>Klebsiella</i> spp.	9 (25.7)	5 (10.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (31.4)	2 (4.0)
<i>Candida</i> spp.	0 (0)	12 (24.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (22.8)	6 (12.2)
<i>Escherichia coli</i>	4 (11.4)	4 (8.2)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0)	5 (10.2)
<i>Serratia</i> spp.	2 (5.7)	0 (0)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2.8)	0 (0)
Other	0 (0.0)	1 (2.0)

stay was 43.0% (46 patients), including nosocomial bacteremia (32.1%, 34 patients) and VAP (32.7%, 35 patients). Coagulase-negative staphylococci were considered contaminants as only one blood culture was positive.

In univariate analysis, age was related to development of secondary infection (65.2 \pm 7.3 vs. 59.9 \pm 12.2 years, $p=0.007$). Nei-

ther the use of systemic corticosteroids nor the use of tocilizumab during hospital stay was related to secondary infections (table 1).

Microbiology data are presented in table 2. A total of 17 patients (15.9%) had infections produced by ARP. Eleven patients had extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriales*, one patient carbapenemase-producing *Enterobacteriales* (VIM-producing *Klebsiella pneumoniae*) and five patients methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Neither vancomycin-resistant *Enterococci* nor carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* were present. *Aspergillus* spp. was identified in endotracheal aspirates from 4 patients. However, this finding was not considered significant due to the absence of bronchoalveolar lavage and serum galactomannan antigen.

The 90-day mortality rate was 69.2% (74 patients). Mortality was higher in older patients (mean age 64.9 \pm 8.2 vs. 56.1 \pm 13.0 years, $p=0.001$), in the case of a secondary infection (84.8% vs. 57.4%, $p=0.003$), bacteremia (85.3% vs. 61.6%, $p=0.014$), VAP (82.9% vs. 62.5%, $p=0.044$), and in patients infected by ARP (94.1 % vs. 64.4%, $p=0.020$). Corticosteroids and tocilizumab administration and comorbidities were not related to mortality.

In multivariate analysis, age \geq 65 years and secondary infection were independent predictors of mortality (OR=2.692, 95% CI 1.068-6.782, $p<0.036$; and OR=3.658, 95% CI 1.385-9.660, $p=0.009$, respectively).

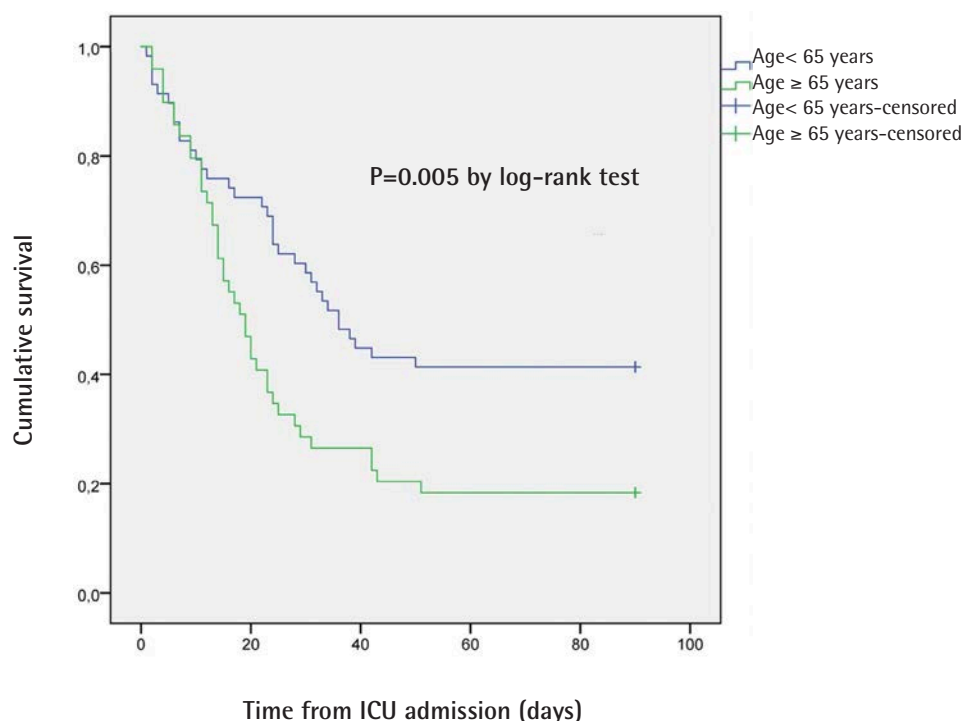


Figure 1 Kaplan-Meier curves for 90-day survival in patients with age < 65 years and ≥ 65 years

The hazard ratio for death within 90 days in the ≥ 65 years group compared to <65 years group was 1.901 (95% CI 1.198-3.018; $p=0.005$ by log-rank test). Log-rank test in Kaplan-Meier curves for patients with and without secondary infection did not reach statistical significance ($p=0.085$). The hazard ratio for death within 90 days in patients infected by ARP was 1.787 (95% CI 1.023-3.122; $p=0.036$ by log-rank test). The Kaplan-Meier curves for 90-day survival are shown in figure 1 and 2.

DISCUSSION

Our study suggests that COVID-19 mechanically ventilated patients could have high incidences of bacteremia, VAP and infections by ARP. Enterococci were the most isolated agents.

The incidence of secondary infection in critically ill COVID-19 patients in our study is 43.0%. This percentage is higher than the one previously reported by Ferrando et al [7], with an incidence of respiratory bacterial infection and bacteremia of 27.1% and 26.2% respectively. Meanwhile, Yang et al [3] (incidence of pneumonia and bacteremia of 11.5% and 2%, respectively) and Barrasa et al [8] (incidence of secondary infection of 12.5%) described a lower incidence. Feng et al declared an incidence of secondary bacterial infection of 34.4% in the more severe subgroup of COVID-19 patients [9], and, in the

study performed by Ripa et al, 40 patients out of 86 (46.5%) admitted to intensive care developed at least one secondary infection [10]. Moreover, a recent report described a quite high incidence as well [11]. Our cohort includes only patients under invasive mechanical ventilation, what may explain partially these differences. Among non-critically ill hospitalized patients, the incidence of secondary nosocomial infection during hospital stay varies from 6.1% to 15.5% [12-13]. The reported incidence of secondary infections in patients with ARDS of other causes is quite lower. Villar et al found an incidence of 24% in treatment group and 25% in placebo group in a previous randomized controlled trial in patients with established moderate-to-severe ARDS [14].

This high incidence of secondary infection could be partially justified by an altered T lymphocyte immune response in COVID-19 patients. Preliminary flow cytometry determination of blood immune cells demonstrated a reduction in absolute numbers of total T lymphocytes (CD4+, CD8+, and regulatory T cells) [15]. Further studies are needed to corroborate these findings. Our city, Madrid, was the epicenter of the pandemic in Spain. Consequently, our healthcare system suffered an unprecedented pressure. Besides, the correct use of personal protective equipment could be challenging during the pandemic period. These two conditions could have led to a reduced compliance with VAP and bacteremia prevention guidelines, what would contribute to a high infection rate.

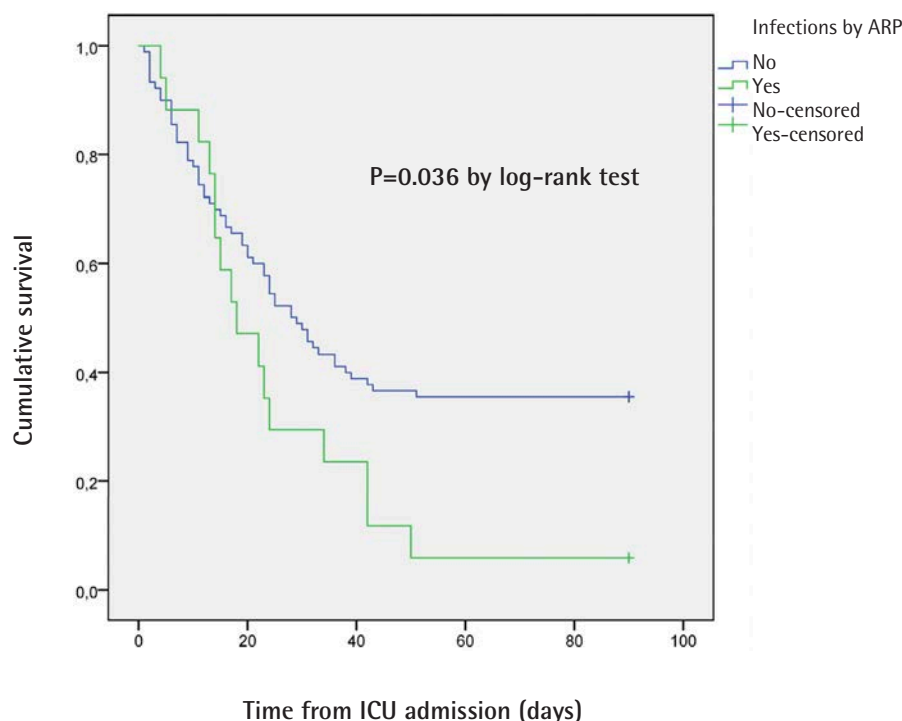


Figure 2 Kaplan-Meier curves for 90-day survival in patients with and without infection by antimicrobial resistant pathogens (ARP)

In our cohort of patients, secondary infection and infection by ARP had an impact on 90-day mortality. There is a need to improve compliance to prevention guidelines and antimicrobial stewardship programs in order to reduce the development of infection and resistance [16]. Antibiotic prescriptions increase significantly during a viral pandemic as COVID-19 [11]. This could have a long-term impact on the availability of antibiotics and drug resistance.

Another important finding of our study is the lack of relation between the use of corticosteroids and tocilizumab and the development of infections and mortality, in contrast to the conclusions of Sommers et al with a lower mortality rate but a higher infection occurrence related to the use of tocilizumab [17]. Recent randomized controlled trials in non-critically ill patients did not find any difference in mortality between tocilizumab and placebo groups [18–20]. Ferrando et al also showed no association between the use of corticosteroids and tocilizumab and mortality [7]. The RECOVERY trial results suggest that corticosteroids may be beneficial in patients with COVID-19, mostly in patients under mechanical ventilation [21]. Nevertheless, assessing mortality at 28 days may not be optimal, given that severe COVID-19 patients under mechanical ventilation often require prolong ICU and hospital stay, beyond day-28. Moreover, late superinfection may occur after day 28, what may impact the prognosis [22]. In our cohort of patients, corticosteroids administration did not affect neither secondary infection rate nor mortality at 90 days.

Our study has several limitations: the retrospective nature of the analysis; the lack of invasive modalities to help diagnose VAP (bronchoalveolar lavage) due to contraindication by risk of aerosolization and difficulties in diagnosis of VAP with traditional criteria [23]; the absence of data regarding dose and duration of corticosteroids, tocilizumab, antibiotic treatment (since appropriate empiric antibiotic treatment affects mortality), origin of bacteremia (primary or secondary) and incidence density of VAP. Given that severity-of-illness scores are similar at admission in COVID-19 and our data are not adjusted by severity, we cannot rule out that infection by resistant pathogens was simply a marker of severity. Patients exposed to other endemic colonization by ARP may be exposed to different pathogens, and this affects generalization. On the other hand, to our knowledge, this is the first study that focus on secondary infections in mechanically ventilated, critically ill patients with COVID-19. These data have important implications for infection control and antimicrobial stewardship in these patients.

Our data suggest that the incidence of secondary infection and infection by ARP is very high in critically ill patients with COVID-19 with a significant impact on prognosis with potential differences with other causes of ARDS. Compliance to prevention guidelines and antimicrobial stewardship programs should be improved to reduce the development of infection and resistance. Further multicenter studies in other regions and with larger cohorts would help to identify the drivers of

secondary infections in critically ill COVID-19 patients and implications on antimicrobial stewardship.

ACKNOWLEDGEMENTS

Statistical analyses were performed by the Biostatistics Unit of Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

All authors declare they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed October 27, 2020).
2. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2071-2074. doi: 10.1007/s00134-020-06219-8.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
4. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Ventilator-associated pneumonia. *JAMA.* 2007;297(14):1616. doi:10.1001/jama.297.14.1616
5. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. January 2017. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrent.pdf.
6. Maseda E, Ramirez S, Picatto P, Peláez-Peláez E, García-Bernedo C, Ojeda-Betancur N et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections: Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality. *PLoS One.* 2019;14(9):e0223092. doi:10.1371/journal.pone.0223092
7. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020; 67(8): 425-37. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>
8. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39(5):553-561. doi:10.1016/j.accpm.2020.04.001
9. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(11):1380-1388. doi:10.1164/rccm.202002-04450C
10. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A et al. Secondary Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: Incidence and Predictive Factors. *Clin Microbiol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021 .
11. Barrasa H, Martín A, Maynar J, Rello J, Fernández-Torres M, Aguirre-Quinonero A, Canut-Blasco A; Alava COVID-19 Study Investigators. High rate of infections during ICU admission of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: A matter of time? *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30761-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.001.
12. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(10):1395-1399. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.025
13. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
14. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
15. Guillon A, Hiemstra PS, Si-Tahar M. Pulmonary immune responses against SARS-CoV-2 infection: harmful or not?. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1897-1900. doi: 10.1007/s00134-020-06170-8.
16. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:808-10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024
17. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciae954. doi:10.1093/cid/ciae954
18. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
19. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
20. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
21. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Prelim-

inary Report. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

22. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. Crit Care. 2020;24(1):627. doi:10.1186/s13054-020-03360-0
23. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. Crit Care. 2020; 24(1):289. doi: 10.1186/s13054-020-03013-2.

Fernanda Meira¹
Laia Albiach¹
Cristina Carbonell²
José-Ángel Martín-Oterino²
Mercedes Martín-Ordiales²
Laura Linares¹
Irene Macaya¹
Daiana Agüero¹
Juan Ambrosioni¹
Marta Bodro¹
Celia Cardozo¹
Mariana Chumbita¹
Lorena De la Mora¹
Nicole García-Pouton¹
Carolina García-Vidal¹
Ana González-Cordón¹
Marta Hernández-Meneses¹
Alexy Inciarte¹
Montserrat Laguno¹
Lorna Leal¹
Laura Morata¹
Pedro Puerta-Alcalde¹
Verónica Rico¹
Laura Letona¹
Alberto Cózar-Llistó¹
Gerard Dueñas¹
Montserrat Solá¹
Berta Torres¹
Jhon Rojas¹
Antonio Moreno¹
Estela Moreno-García¹
Manuel Torres¹
José A Martínez¹
Alex Soriano¹
Felipe García¹

Experience with the use of siltuximab in patients with SARS-CoV-2 infection

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

²Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca-IBSAL. Salamanca, Spain.

Article history

Received: 25 March 2021; Accepted: 4 May 2021; Published: 13 May 2021

ABSTRACT

Objectives. The study aims to describe characteristics and clinical outcome of patients with SARS-CoV-2 infection that received siltuximab according to a protocol that aimed to early block the activity of IL-6 to avoid the progression of the inflammatory flare.

Patients and methods. Retrospective review of the first 31 patients with SARS-CoV-2 treated with siltuximab, in Hospital Clinic of Barcelona or Hospital Universitario Salamanca, from March to April 2020 with positive polymerase-chain reaction (PCR) from a nasopharyngeal swab.

Results. The cohort included 31 cases that received sil-

tuximab with a median (IQR) age of 62 (56-71) and 71% were males. The most frequent comorbidity was hypertension (48%). The median dose of siltuximab was 800 mg ranging between 785 and 900 mg. 7 patients received siltuximab as a salvage therapy after one dose of tocilizumab. At the end of the study, a total of 26 (83.9) patients had been discharged alive and the mortality rate was 16.1% but only 1 out of 24 that received siltuximab as a first line option (4%).

Conclusions. Siltuximab is a well-tolerated alternative to tocilizumab when administered as a first line option in patients with COVID-19 pneumonia within the first 10 days from symptoms onset and high C-reactive protein.

Keywords: IL-6; siltuximab; COVID-19 mortality.

Correspondence:

Alex Soriano

Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona

Villarroel 170,08036, Barcelona, Spain

Email: asoriano@clinic.cat

Tel: + 34 932275708

Experiencia con el uso de siltuximab en pacientes con infección por SARS-CoV-2

RESUMEN

Objetivo. Nuestro estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y evolución de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tratados con siltuximab, de acuerdo con el protocolo local, con objetivo de bloquear precozmente la actividad de la Interleukina-6 evitando la progresión de la cascada inflamatoria.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de los primeros 31 pacientes con COVID-19 tratados con siltuximab en el Hospital Clínic de Barcelona y en el Hospital Universitario de Salamanca, en el periodo de marzo a abril, que tenían una PCR en frotis nasal positiva para SARS-CoV-2.

Resultados. Fueron incluidos 31 pacientes tratados con siltuximab, con una mediana (RIC) de edad de 62 años (56-71) y una prevalencia de varones del 71%. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (48%). La mediana de dosis administrada de siltuximab fue 800 mg con un rango de 785 mg a 900 mg. Siete pacientes recibieron siltuximab como terapia de rescate después de una dosis de tocilizumab. Al final del estudio, un total de 26 (83.9) pacientes recibieron alta hospitalaria vivos. La tasa de mortalidad fue de 16.1%, sin embargo, solo 1 de los 24 pacientes que recibieron siltuximab como primera línea de tratamiento falleció (4%).

Conclusiones. Siltuximab es una alternativa bien tolerada al uso de tocilizumab como primera línea de tratamiento para pacientes con neumonía por COVID-19 dentro de los primeros 10 días de síntomas y con proteína C-reactiva elevada.

Palabras clave: IL-6; siltuximab; COVID-19, mortalidad.

INTRODUCTION

Infection by Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in December 2019 in Wuhan and rapidly spread around the world. SARS-CoV-2 is characterized by a high viral replication during the first days associated to a range of clinical manifestations from asymptomatic or mild to classical symptoms including fever, bad general status, myalgia, and cough. More than 80% of the infected patients have a self-limited infection but 15-20% develop a severe pneumonia and require hospital admission. In contrast to other respiratory virus bacterial co-infection is not a major cause of hospitalization, but it is characterized by a progressive respiratory failure, and bilateral infiltrates in the X-ray that resembles an adult distress respiratory syndrome (ARDS) [1]. This clinical pattern associated with severe lymphopenia and high C-reactive protein (CRP) and other raised inflammatory parameters suggests that this corresponds with the cytokine release syndrome (CRS) [2].

Interleukin-6 (IL-6) plays an important role in CRS, therefore, the inhibition of this cytokine has been proposed as po-

tential alternative for severe pneumonia due to SARS-CoV-2 [3]. The first description included 21 patients that were admitted in a Chinese hospital and received tocilizumab, a recombinant humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody. In few days, symptoms improved remarkably, in 75.0% of patients lowering of their oxygen intake was possible and no patient died. Currently, there is experience with tocilizumab in randomized trials [4,5]. No one of these studies have demonstrated a reduction in the mortality rate among those receiving the anti-IL-6 therapy but they were not powered enough to detect differences in mortality and at least in one of them there was a significant reduction in the intensive care unit (ICU) admission among those receiving tocilizumab [6]. Siltuximab is a chimeric monoclonal antibody that binds to and neutralizes the effect of IL-6 [7] instead of blocking the IL-6 receptor. A study from Italy evaluated siltuximab in 30 patients that were matched to 30 control patients using the propensity score analysis of baseline covariates. The 30-day mortality rate was significantly lower in the siltuximab-treated than the matched-control cohort patients (HR 0.462, 95% CI 0.221- 0.965; $p=0.0399$). Sixteen siltuximab-treated patients were discharged from hospital, four remained on mechanical ventilation, and 10 patients died. However, this article is included in a repository and it is not yet peer reviewed.

The main objective of the present article is to describe the characteristics and clinical outcome of the first 31 patients in two hospitals with a SARS-CoV-2 infection that received treatment with siltuximab according to a protocol that aimed to early block the activity of IL-6 to avoid the progression of the inflammatory flare.

PATIENTS AND METHODS

Both Hospitals ethical committees approved the study. The Institutional Ethics Committee of the Hospital Clínic of Barcelona approved the study and due to the nature of retrospective chart review, waived the need for informed consent from individual patients (HCB/2020/0273).

Patients admitted to Hospital Clínic of Barcelona or Hospital Universitario Salamanca, from March to April 2020 with a positive polymerase-chain reaction (PCR) from a nasopharyngeal swab or fulfilling the clinical diagnostic criteria for SARS-CoV-2 and treated with siltuximab were retrospectively reviewed.

The criteria for hospital admission were similar in both hospitals, including patients with respiratory symptoms and pneumonia (uni- or bilateral interstitial infiltrates) as indicated by the chest X-ray. For ARDS, the Berlin definition [8] was applied. When arterial blood oxygen pressure (PaO_2) was not available, the ratio between the percentage of oxygen saturation by fraction of oxygen inspired ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 315 suggested ARDS in non-ventilated patients [9]. The antiviral treatment was initiated to all patients and consisted of lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice a day for 7-14 days plus hydroxychloroquine 400 mg/12h on the first day, followed by 200 mg/12h for

Table 1	Baseline characteristics.
Study population	N (%)
Nº of patients	31
Age, median (IQR), years	62 (56-71)
Male sex (%)	22 (71)
Median follow-up, days (IQR)	14 (9-20)
Comorbidities	
Hypertension	15 (48.4)
Dyslipidaemia	11 (35.5)
Cardiomyopathy	4 (12.9)
Chronic respiratory disease	4 (12.9)
Diabetes mellitus	3 (9.7)
Chronic kidney disease	4 (12.9)
Initial symptoms	
Fever	30 (96.8)
Cough	23 (74.2)
Dyspnoea	14 (45.2)
Median days from symptom onset until admission (IQR)	7 (5-10)
Median days from admission to siltuximab administration (IQR)	2 (1-4)
Siltuximab administration in the regular ward (%)	25 (80.6)
Siltuximab administration in the ICU (%)	6 (19.4)
ARDS at hospital admission (%)	12 (38.7)
In hospital complications	
Acute renal failure without dialysis	5 (16)
Thrombosis	2 (6.5)
ARDS during hospitalization	13 (41.9)
Nosocomial infections	7 (22.6)
Urinary tract infection	3 (9.7)
Catheter associated infection	3 (9.7)
Not identified	1 (3.2)
Clinical outcomes (%)	
ICU admission in global cohort	11 (35.5)
ICU admission in 25 patients receiving siltuximab at general ward	5 (16.1)
Mechanical ventilation	
Non-invasive	9 (29)
Invasive	6 (19.4)
ICU discharge (%)	9 (81.8)
In-hospital mortality (%)	5 (16.1)

ICU, intensive care unit. ARDS, acute distress respiratory syndrome.

the next 4 days. From 18th of March, azithromycin 500 mg the first day and 250 mg/24h for 4 additional days was added to the regimen. The indication of an IL-6 inhibitor was the presence of pneumonia and progressive respiratory failure defined as the need of increasing the FiO_2 and a $\text{CRP} \geq 7$ mg/dL or ferritin ≥ 800 ng/mL or lymphocyte count < 800 cells/mm³. The first line option was tocilizumab but during the pandemic period the availability was limited and the alternative we chose was siltuximab. The dose was 11 mg/kg and a second dose could be administered at the physician's discretion. Siltuximab, in the majority of the cases presented in this report, was the first-line option but in some of them it was administered 24-48h after the first dose of tocilizumab due to non-adequate response (salvage therapy). The outcomes of the present study include intensive care unit (ICU) admission (for those patients that received siltuximab at the general ward), need of mechanical ventilation, in-hospital mortality rate and other complications including pulmonary embolisms and nosocomial infections.

Categorical variables were described using the absolute number and percentage and continuous variables using the median and interquartile range (IQR). The analysis was performed in SPSS version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

The cohort included 31 cases that received siltuximab with a median (IQR) age of 62 (56-71) and 71% were males. The most frequent comorbidities were hypertension (48%), dyslipidaemia (35.5%), cardiomyopathy (12.9%), chronic respiratory disease (12.9%), chronic kidney disease (12.9%), and diabetes (9.7%). The median days from symptoms onset to hospital admission were 7 ranging from 5 to 10 days. Fever was a presenting symptom in 96.8% of patients, 74% also reported dry cough and 45.2% reported dyspnoea at hospital admission (table 1). Twenty-five (80.6%) patients had ARDS, 12 at hospital admission and 13 during hospital admission. ARDS was mild in 13 (41.9%) patients, moderate in 11 (35.5%), and severe in 1 (3.2%). All patients had a positive PCR from a nasopharyngeal swab and unilateral or bilateral interstitial infiltrate in the chest-X ray. Main laboratory findings at hospital admission are shown in table 2.

The median dose was siltuximab was 800 mg ranging between 785 and 900 mg. All patients received as antiviral treatment lopinavir/ritonavir plus hydroxychloroquine. Azithromycin was administered for 26 (83.9%) patients and 5 patients received remdesivir. As for other interleukin inhibitors, 8 patients also received tocilizumab and 6 anakinra. Eighteen

Table 2	Laboratory findings at hospital admission.
Laboratory findings, Median (IQR)	N (%)
D-dimer (ng/mL) ^a	800 (425-1,025)
Lymphocytes count (cell/mm ³)	900 (700-1,100)
C-reactive protein (mg/dL)	9.78 (5.09-24.64)
Ferritin (ng/mL) ^b	1,772 (971-2,204)
Lactate dehydrogenase (U/L)	346 (287-427)

^a Measured in 30 cases; ^b Measured in 19 cases

Table 3	Additional antiviral and anti-inflammatory treatments.
Treatments received (%)	N (%)
Hydroxychloroquine	31 (100)
Lopinavir/ritonavir	31 (100)
Azithromycin	26 (83.9)
Remdesivir	5 (16.1)
Interferon	1 (3.2)
Steroid therapy	18 (58.1)
Steroid therapy prior to siltuximab	11 (35.5)
Tocilizumab	8 (25.8)
Tocilizumab prior to siltuximab	7 (22.58)
Days from tocilizumab administration to siltuximab (IQR)	2 (1-3)
Anakinra	7 (22.6)
Anakinra after siltuximab administration	6 (19.4)

patients (58.1%) received steroid therapy, 11 before siltuximab, 6 after, and 1 the same day (table 3).

Of the 25 patients that received siltuximab at a regular ward, 5 (16%) required intensive care unit (ICU) admission while 6 patients received siltuximab already in the ICU. Out of these 11 patients that required ICU admission, 6 required invasive mechanical ventilation (table 1). At the moment of the last revision, 26 (83.9) patients had been discharged alive and the mortality rate was 16.1% (5 patients). The mortality rate among the 7 patients that received siltuximab as a salvage therapy after tocilizumab was 43% (3 out of 7). On the other hand, only one patient out of 24 that received siltuximab as a first line option died (4%). Other clinical complications during admission included: thrombosis in 2 patients (one had a pulmonary embolism), 5 presented acute renal failure without need for dialysis, and 7 (22.6%) developed nosocomial infections during hospital admission, 3 a urinary tract infection and 3 a catheter-related bacteraemia (table 1).

DISCUSSION

Monoclonal antibodies directed against key inflammatory cytokines represent a class of adjunctive therapies for SARS-CoV-2 infected patients. The rationale for their use is that the underlying pathophysiology of significant organ damage in the lungs is caused by a cytokine storm being IL-6 one of the key drivers. Therefore, monoclonal antibodies against IL-6 could theoretically improve clinical outcome. Many observational studies have demonstrated a potential efficacy of blocking the IL-6 pathway mainly using tocilizumab [10,11], in contrast, randomized trials have shown negative results in terms of reduction of mortality, but one has demonstrated a reduction in the risk of ICU admission [6]. Siltuximab was administered to 31 patients with severe COVID-19 and the results when it is administered as a first line option are similar to those reported in our cohort using tocilizumab in the same indication [12]. As it would be expected, those patients that received siltuximab as a salvage therapy had a significantly worse outcome. Considering the mechanism of action of monoclonal antibodies, now it seems not reasonable to use it as a salvage therapy and when the patient is not responding to the IL-6 inhibition, probably these patients are not responding to IL-6 inhibition due to a different pathogenic mechanism that requires further investigation including co-bacterial infection, thrombosis or macrophage activation syndrome that require different treatment approaches.

In conclusion, siltuximab is a well-tolerated alternative to tocilizumab when administered as a first line option in patients with COVID-19 pneumonia within the first 10 days from symptoms onset and high C-reactive protein. In the future, it is necessary to better define the characteristics of patients that benefit from IL-6 inhibition as well as the precise timing of its administration.

ACKNOWLEDGEMENTS

Hospital Clinic of Barcelona COVID-19 research team:

Department of Infectious Diseases: Blanco JL, Mallolas J, Martínez E, Martínez M, Miró JM, and Moreno A.

Medical Intensive Care Unit: Adrian Téllez, Sara Fernández, Pedro Castro, Josep M Nicolás, and all the staff members.

Department of International Health: Daniel Camprubi Ferrer, Maria Teresa de Alba, Marc Fernandez, Elisabet Ferrer, Berta Grau, Helena Martí, Magdalena Muelas, Maria Jesus Pinazo, Natalia Rodríguez, Montserrat Roldan, Carme Subira, Isabel Vera, Nana Williams, Alex Almuedo-Riera, Jose Muñoz, and all the staff members.

Department of Internal Medicine: Aldea A, Camafort M, Calvo J, Capdevila A, Cardellach F, Carbonell I, Coloma E, Foncillas A, Estruch R, Feliu M, Fernández-Solá J, Fuertes I, Gabara C, Grafia I, Ladino A, López-Alfaro R, López-Soto A, Masanés F, Matas A, Navarro M, Marco-Hernández J, Miguel L, Milisenda J, Moreno P, Naval J, Nicolás D, Oberoi H, Padrosa J, Prieto-González S, Pellicé M, Ribot J, Rodríguez-Núñez O, Sacanella E, Se-

guí F, Sierra C, Tomé A, Ugarte A, Ventosa H, Zamora-Martínez C, and all the staff members.

Department of Microbiology: M. Almela, M. Alvarez, J. Bosch, C. Casals, J. Costa, G. Cuesta, M. Fernandez, B. Fidalgo, J. González, J.C. Hurtado, F. Marco, M.A. Marcos, M. Martínez, M. Mosquera, S. Narvaez, C. Pitart, E. Rubio, A. Vergara, M.E.Valls, J. Vila, Y. Zboromyrska and all the staff members.

Department of Pharmacy: E. López, D. Soy, M. Tuset and all the staff members.

Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca research team: José Ignacio Martín González, Noelia Cubino Bóveda, Gloria Alonso Claudio, Maite Moreira Barroso, María Luisa Pérez García, José Ignacio Madruga Martín, Catalina Lorenzo, Pepa García Rodríguez, Miguel Marcos Martín, José Ignacio Herrero Herrero, Adela Carpio, Ángela Romero Alegría, Nora Gutiérrez San Pedro, Sandra Inés Revuelta, Leticia Moralejo Alonso, Antonio Chamorro Martín, Celestino Martín Álvarez, Guillermo Hernández, Amparo López Bernús, María Sánchez Ledesma, Moncef Belhassen García, M^a Jose Sánchez Crespo, Felipe Álvarez Navia, Patricia Araoz Sánchez, Judit Aparicio García, Jacinto Herráez, David Polo, Ronald Macías, Alejandro Rolo, Juan Francisco Soto, Laura Manzanedo, Luis Seisdedos, Juan Miguel Manrique, Alfredo Javier Collado, Sonia Peña, Sandra Rodríguez, Ana Rodríguez, Silvia Ojea, Laura Burgos, Carlos Reina, Eugenia López, Beatriz Rodríguez

FUNDING

This research is part of an activity that has received funding from EUSA Pharma for the present study, the research group has received a grant from crowdfunding organized by Hospital Clinic and IDIBAPS. No funding bodies had any role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

AS has received honoraria for lectures and advisory boards for Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Menarini, Shionogi, Angelini and Gilead. All other authors had no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395: 1054–1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3
2. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020;19: 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537
3. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368: 473–474. doi:10.1126/science.abb8925
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/nejmoa2028836
5. Parr JB. Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. *Jama Intern Med*. 2021;181. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6557
6. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New Engl J Med*. 2021. doi:10.1056/nejmoa2030340
7. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *MedRxiv*. 2020; 1–17. doi:10.1101/2020.04.01.20048561
8. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *Jama*. 2012;307: 2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the Spo2/Fio2 Ratio and the Pao2/Fio2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest*. 2007;132: 410–417. doi:10.1378/chest.07-0617
10. Malgic J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2020; ciae1445-. doi:10.1093/cid/ciae1445
11. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *Jama Intern Med*. 2021;181. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
12. Moreno-Garcia E, Rico V, Albiach L, Agüero D, Ambrosioni J, Bodro M, et al. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv preprint* 2020, doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738

Pablo Cardinal-Fernández^{1,*}
Esteban García Cuesta^{2,*}
José Barberán^{3*}
José F. Varona³
Alberto Estirado⁴
Alberto Moreno⁵
Julio Villanueva⁶
Mercedes Villareal⁷
Orville Baez-Pravia¹
Justo Menéndez⁸
Paula Villares⁹
Alejandro López Escobar¹⁰
Jesús Rodríguez-Pascual¹¹
Cristina Almirall¹²
Eduardo Domínguez¹
Carlos Pey¹
Antonio Ferreiro¹³
Manuel Revilla Amores¹⁴
Nike Sánchez¹⁵
Santiago Ruiz de Aguiar¹⁶
José M. Castellano¹⁷

Clinical characteristics and outcomes of 1,331 patients with COVID-19: HM Spanish Cohort

¹Intensive Care Unit, HM Hospitals Group. Madrid, Spain
²Science, Computing, and Technology Department, School of Architecture, Engineering and Design, Univ. Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, Spain
³Internal Medicine Department, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, Spain
⁴Medicine School, CEU San Pablo University
⁵Chief of Information Officer, HM Hospitals Group. Madrid, Spain
⁶Chief of Software, Development and Data Analytics Department - HM Hospitals Group, Madrid, Spain
⁷Medical Director, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain
⁸Internal Medicine Department, Hospital Universitario HM Torreldones, Madrid, Spain
⁹Emergency Department, HM Hospitales Groups, Madrid, Spain
¹⁰Internal Medicine Department, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain
¹¹Pediatric Unit, HM Puerta del Sur, Madrid, Spain
¹²Oncology Unit, HM Hospitales, Madrid, Spain
¹³ABACID Laboratory - HM Hospitales, Madrid, Spain
¹⁴Radiology Department, Hospital Universitario HM Madrid. Madrid, Spain
¹⁵Internal Medicine Department, Hospital HM Valles. Alcala de Henares, Madrid, Spain
¹⁶Medical Director, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid, Spain
¹⁷Territorial Director of HM Hospitales Groups, Madrid, Spain
¹⁸Scientific director - HM Hospitales research foundation, Madrid, Spain

Article history

Received: 21 March 2021; Accepted: 9 April 2021; Published: 19 May 2021

ABSTRACT

Background. Spain is one of the European countries most affected by the COVID-19 pandemic. Epidemiologic studies are warranted to improve the disease understanding, evaluate the care procedure and prepare for futures waves. The aim of the study was to describe epidemiologic characteristics associated with hospitalized patients with COVID-19.

Methods. This real-world, observational, multicenter and retrospective study screened all consecutive patients admitted to 8 Spanish private hospitals. Inclusion criteria: hospitalized adults (age ≥ 18 years old) with clinically and radiologically findings compatible with COVID-19 disease from March 1st to April 5th, 2020. Exclusion criteria: patients presenting negative PCR for SARS-CoV-2 during the first 7 days from hospital admission, transfer to a hospital not belonging to the HM consortium, lack of data and discharge against medical advice in emergency departments.

Results. One thousand and three hundred thirty-one COVID-19 patients (medium age 66.9 years old; males n= 841, medium length of hospital stayed 8 days, non-survivors n=

233) were analyzed. One hundred and fifteen were admitted to intensive care unit (medium length of stay 16 days, invasive mechanical ventilation n= 95, septic shock n= 37 and renal replacement therapy n= 17). Age, male gender, leukocytes, platelets, oxygen saturation, chronic therapy with steroids and treatment with hydroxychloroquine/azithromycin were independent factors associated with mortality. The proportion of patients that survive and received tocilizumab and steroids were lesser and higher respectively than those that die, but their association was not significant.

Conclusions. Overall crude mortality rate was 17.5%, rising up to 36.5% in the subgroup of patients that were admitted to the intensive care unit. Seven factors impact in hospital mortality. No immunomodulatory intervention were associated with in-hospital mortality.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic; epidemiology

Características clínicas y evolutivas de 1.331 pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte española HM

Introducción. España es uno de los países europeos más afectados por la pandemia de COVID-19. Conocer las características epidemiológicas y evolutivas permitirá mejorar la comprensión de la enfermedad, evaluar el procedimiento de atención y prepararse para las olas futuras. El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas asociadas a los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Correspondence:
Pablo Cardinal-Fernández
Intensive care unit coordinator, HM Torreldones University Hospital
Av. Castillo Olivares, s/n, CP 28250
Torreldones, Madrid
E-mail: pablocardinal@hotmail.com

*These authors contributed equally to this manuscript.

Material y métodos. Diseño observacional, multicéntrico y retrospectivo del mundo real realizado en 8 hospitales privados de España. Criterios de inclusión: adultos hospitalizados (edad ≥ 18 años) con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con enfermedad COVID-19 entre el 1 de marzo al 5 de abril de 2020. Criterios de exclusión: PCR negativa para SARS-CoV-2 durante los primeros 7 días de ingreso hospitalario, traslado a un hospital no perteneciente al consorcio HM, falta de datos y alta contra consejo médico en urgencias.

Resultados. Se analizaron 1.331 pacientes con COVID-19 (edad media 66,9 años; varones $n = 841$, estancia media hospitalaria 8 días, no supervivientes $n = 233$). Ciento quince ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (estancia media 16 días, ventilación mecánica invasiva $n = 95$, choque séptico $n = 37$ y terapia renal sustitutiva $n = 17$). La edad, el sexo masculino, los leucocitos, las plaquetas, la saturación de oxígeno, la terapia crónica con esteroides y el tratamiento con hidroxiquina / azitromicina fueron factores independientes asociados con la mortalidad.

Conclusiones. La tasa de mortalidad bruta global fue del 17,5%, elevándose hasta el 36,5% en el subgrupo de pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos. Siete factores impactan en la mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia; epidemiología

INTRODUCTION

Last December, the World Health Organization (WHO) received information on a group of pneumonia cases of unknown etiology that were admitted to Hospitals in Wuhan city, China [1]. The pathogen causing this pneumonia was identified as a novel enveloped RNA virus in the family Coronaviridae, named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) due to its phylogenetic similarity to the previously described SARS-CoV. The clinical presentation associated with SARS-CoV-2 has been named COVID-19. After the initial outbreak in China, the virus spread around the world and was declared a pandemic on day March 11.

Since the first case of COVID-19 reported on January 31st, the dramatic growth of cases makes Spain one of the most affected countries worldwide [2]. Recently, a nationwide epidemiological report including COVID-19 hospitalized patients from the outbreak's beginning in Spain was published by Berenguer et al. [3]. This study described the COVID-19 situation at very early stages, reporting only about the first stage of the Spanish outbreak. Other Spanish studies have included low number of patients or specific populations. Thus, the aims of this study were to describe the epidemiological and clinical characteristics of a wide cohort of hospitalized patients with COVID-19 and to identify clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality.

MATERIAL AND METHODS

This real-world, observational, multicenter and retrospec-

tive study screened all consecutive patients admitted to the following Spanish hospitals: HM Sanchinarro University Hospital (Madrid), HM Torreldones University Hospital (Madrid), HM Montepíncipe University Hospital (Madrid), HM Puerta del Sur University Hospital (Madrid), HM Madrid University Hospital (Madrid), HM Valles (Alcala de Henares), HM Regla (Leon) and HM Nuevo-Belen (Galicia). All hospitals belong to HM Hospital Group, a private consortium of general and high complexity hospitals.

Inclusion criteria. Hospitalized adults (age ≥ 18 years) with clinically and radiologically findings compatible with COVID-19 disease from March 1st to April 5th, 2020. For patients who were discharged and subsequently readmitted, only the first episode was considered.

Cases were classified as confirmed or suspected. The former, was considered when a positive SARS-CoV-2 Real Time-Polymerase chain reaction (RT-PCR) result was obtained. The latter, was considered when the RT-PCR was not performed. The decision to include the latter subgroup of patients was based on two reasons: (a) on March 25th 2020, the Spanish Health Secretary recommended not to confirm the COVID-19 when the clinical and radiological presentation was typical and (b), at bedside, these patients were considered and treated as COVID-19.

Exclusion criteria. Patients that presented negative PCR during the first 7 days from hospital admission (this criterion was adopted assuming that the only available evidence was against the SARS-CoV2 diagnosis), transfer to a hospital not belonging to the HM consortium, lack of data and discharge against medical advice at emergency departments.

HM Hospital Group has a unique and centralized Electronic Health Record system denominated HOSMA. All patients, independently of the hospital in which they had been consulted, were registered with a unique identification number. For assistance purposes, at the beginning of the outbreak, HOSMA record was adapted with the aim to allow doctors participating in the patient's assistance (e.g. emergentist, internist, intensivist, etc.) to explicitly register patients with probable or confirmed COVID-19.

Clinical presentation, presence of comorbidities, signs and laboratory findings, admission to intensive care unit (ICU), major complications (requirement of mechanical ventilation, tracheotomy, renal replace therapy, septic shock and hospital death) and pharmacological treatments were retrieved. Follow up was performed until hospital discharge.

Regarding the antiviral therapy, it was always prescribed and administered during the first 24 hours from emergency consultation. Although they were prescribed according to the physician criteria, all treatments were standardized (more than one treatment could be prescribed simultaneously) and included: hydroxychloroquine (400mg BID the first day and then 200mg BID) plus azithromycin (500mg QID) for 5 to 10 days and lopinavir/ritonavir 200/50 BID for 5 to 10 days.

Regarding adjuvant medications, they were also pre-

scribed according to the physician criteria but were not standardized and the time when were administered varied widely. Thus, for the purpose of this study, some adjustments had to be performed:

- Tocilizumab. The accumulative dose of tocilizumab was calculated as the sum of milligram that each patient received during their hospitalization. Then, it was stratified in: no received, low (0 mg – 600 mg), intermediate (601 mg – 1,000 mg) and high (>1,000 mg) dose.
- Steroid. Firstly, daily dose of steroids was transformed in to equivalent methylprednisolone dose according to equations reported in <https://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/corticoides.htm> (accessed on July 15,2020). Then, all daily methylprednisolone equivalent doses that each patient received were added (accumulative equivalent dose of methylprednisolone). Subsequently, the accumulative equivalent dose of methylprednisolone was divided by the number of days that the patient had received steroids (mean methylprednisolone equivalent dose). Finally, the mean methylprednisolone equivalent dose was stratified as: no steroids, low (1 mg/day – 50 mg/day), intermediate (51 mg/day – 100 mg/day) and high (>100 mg/day) dose.
- Methylprednisolone bolus. It was defined as a daily dose equivalent methylprednisolone ≥ 150 mg.
- Other interventions: vitamin C, colchicine, polyvalent immunoglobulins, cytostatic and montelukast were considered dichotomous (received vs not received).

Tocilizumab and steroids cut-off were defined arbitrarily and before starting the statistical analysis. *A posteriori*, with the aim to assess the effect of the time evolution, each intervention was stratified in early (<3 days) or late (≥ 3 days) regarding the day of hospital admission in which it were prescribed.

The study was approved by the by the Ethics Committee of HM Group. Written informed consent was waived in light of the urgent need to collect data and absence of intervention.

Statistical analysis. Continuous variables are presented as median and range interquartile (RIQ). Categorical variables as absolute frequency and percentage. Variables with more than 30% of missing values have not been considered. Multivariable Cox regression analyses was performed to identify factors associated to in-hospital death. The variable effect was expressed as the hazard ratio (HR) and 95% CI. A two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Statistical analysis was performed with R package. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations and their check list were used to increase the accurate and transparency of the study.

RESULTS

During the study period, 2,015 patients were assisted at HM Hospitales Group with a clinical suspicion of COVID-19.

From these, 1,956 were hospitalized and 1,331 were analyzed (reasons of exclusion: negative SARS-Cov2 PCR $n=425$, no COVID19 diagnosis $n=112$, translate to a no HM Hospital-es center $n=49$, pediatric $n= 39$). Minor differences between suspected ($n=457$) and confirmed ($n=874$) COVID-19 infection were identified (supplementary table 1).

The peak of daily hospital admissions was on March 18th (91 patients). Then it started to stabilize until the peak of hospitalized patients (March 30, 610 patients) (figure 1).

The clinical and epidemiological characteristics of the population are shown in table 1. Gender distribution was not equal, with a predominance of males ($n=841$; 63.1%). The median age was 66.9 years [RIQ 55.7; 76.8]. Almost 4 of 10 patients lack co-morbidities. The median of days from the symptoms initiation to hospital admission was 7 [RIQ 3.0; 9.0]. The three most frequent symptoms were fever ($n=1,110$, 83.4%), dry cough ($n=905$; 68.0%) and dyspnea ($n=936$; 70.3%). Notably, D dimer and protein C reactive were elevated in more than 75% of the patients.

Regarding anti-COVID-19 treatment (table 2, figure 2), most of the patients received hydroxychloroquine/ azithromycin ($n=1,197$; 89.9%) and/or lopinavir/ritonavir ($n=956$; 71.8%). With respect anti-inflammatory/immunomodulatory treatments (table 2, figure 2), the most frequent pharmacological interventions were the use of steroids ($n=623$; 46.8%) and tocilizumab ($n=321$; 21.1%). Within the group of steroids, almost 40% received at least one bolus. Other pharmacological interventions (statins, cytostatic, colchicine, polyclonal immunoglobulins, montelukast, ascorbic acid) were prescribed in less than 11% of the population (table 2).

Regarding severe complications, 115 (8.6%) patients were admitted to intensive care unit (ICU). Forty-two of them (37.5%) died. The main findings of ICU-cohort of patients can be appreciated in table 3.

Two hundred thirty-three patient died during the study period (17.5%). The univariate analysis between dead and survivors' patients are shown in table 1. In multivariate analysis, independent factors associated to in-hospital mortality included older age (HR 1.081 [IC95%1.064; 1.099]; $p<0.001$), male gender (HR 1.417 [IC95% 1.004; 2.000]; $p=0.047$), higher leukocytes count (HR 1.072 [IC95%1.036; 1.109]; $p<0.001$), lower platelets count (HR 0.996 [IC95% 0.994; 0.998]; $p<0.001$), lower oxygen saturation (HR 0.957 [IC95% 0.941; 0.974]; $p<0.001$), previous chronic therapy with steroids (HR 3.082 [IC95% 1.436; 6.612]; $p=0.004$) and no treatment with hydroxychloroquine/azithromycin (HR 0.303 [IC95% 0.200; 0.460]; $p<0.001$) (table 4). Despite early prescription of Lopinavir/Ritonavir and Steroids were associated to an increased survivor rate in the survival analysis (supplementary figure 1), their positive effect disappeared when were included in the COX-regression model.

DISCUSSION

The present study, evaluating features and outcomes of a

Table 1	Univariate analysis			
General features	All patients (n= 1,331)	Death (n= 233)	Alive (n= 1,098)	p value
PCR confirmed*	874 (65.7)	168 (72.1)	706 (64.3)	0.028
Male*	841 (63.1)	166 (71.2)	675 (61.4)	0.006
Age (years)**	66.9 [55.7; 76.8]	79.2 [73.0; 85.5]	64.0 [53.7; 73.5]	<0.001
Age stratified (years)*				
<40	72 (5.4)	0 (0)	72 (6.6)	
40-60	362 (27.2)	8 (3.4)	354 (32.2)	
61-80	661 (49.7)	122 (52.3)	539 (49.1)	
>80	236 (17.3)	103 (44.2)	133 (12.1)	<0.001
Length of hospital stayed (days)**	8.00 [6.00; 13.0]	8.00 [4.00; 13.0]	8.00 [6.00; 13.0]	0.024
ICU admission*	115 (8.6)	42 (18.0)	73 (6.6)	<0.001
Sign and symptoms at emergency department				
Onset of symptoms to hospital admission (d)	7.00 [3.00; 9.00]	4.00 [3.00; 7.00]	7.00 [4.00; 10.0]	<0.001
Headache*	16 (1.2)	3 (1.3)	13 (1.2)	0.751
Anosmia*	14 (1.1)	2 (0.9)	12 (1.1)	1.000
Dyspnea*	936 (70.3)	168 (72.1)	768 (69.9)	0.565
Cough *				
No	344 (25.8)	74 (31.8)	270 (24.6)	
Cough + red sputum	5 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.5)	
Cough + greenish sputum	8 (0.6)	3 (1.3)	5 (0.5)	
Cough + colourless sputum	69 (5.2)	14 (6.0)	55 (5.0)	
Dry cough	905 (68.0)	142 (60.9)	763 (69.4)	0.049
Fever*	1110 (83.4)	184 (79.0)	926 (84.3)	0.057
Nausea*	68 (5.1)	8 (3.4)	60 (5.5)	0.265
Diarrhea*	141 (10.6)	13 (5.6)	128 (11.7)	0.009
Systolic blood pressure (mmHg)**	130 [117; 144]	132 [114; 147]	130 [118; 144]	0.939
Diastolic blood pressure (mmHg)**	76.0 [67.0; 84.0]	73.0 [63.5; 79.0]	76.0 [69.0; 84.0]	<0.001
Heart rate (bpm)**	90.0 [80.0; 102.0]	90.0 [80.0; 102.0]	90.0 [80.0; 102.0]	0.970
Temperature (°C)**	36.7 [36.3; 37.4]	36.8 [36.3; 37.4]	36.7 [36.3; 37.4]	0.703
Oxygen saturation (%)**	94.0 [90.0; 96.0]	90.0 [82.0; 94.0]	94.0 [91.0; 96.0]	<0.001
Comorbidities				
Number of comorbidities				
0	528 (39.7)	47 (20.2)	481 (43.8)	
1	374 (28.1)	71 (30.5)	303 (27.6)	
2	250 (18.7)	54 (23.2)	196 (17.8)	
3	121 (9.1)	39 (16.7)	82 (7.5)	
4	40 (3.0)	11 (4.7)	29 (2.6)	
5	10 (0.8)	6 (2.6)	4 (0.4)	
6	7 (0.5)	4 (1.7)	3 (0.3)	
7	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	<0.001

Table 1	Univariate analysis (cont).			
Comorbidities	All patients (n= 1,331)	Death (n= 233)	Alive (n= 1,098)	p value
Malignancy *	56 (4.2)	21 (9.0)	35 (3.2)	<0.001
Diabetes*	167 (12.5)	47 (20.2)	120 (10.9)	<0.001
Inmunosuppression*	8 (0.6)	1 (0.4)	7 (0.6)	1.000
HIV/AIDS *	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.000
Thyroid disease*	99 (7.4)	22 (9.4)	77 (7.0)	0.252
Dislipemia*	274 (20.6)	57 (24.5)	217 (19.8)	0.128
Smoking*	54 (4.1)	10 (4.3)	44 (4.1)	0.986
Chronic obstructive pulmonary disease*	63 (4.7)	26 (11.2)	37 (3.4)	<0.001
Asthma*	52 (3.9)	8 (3.4)	44 (4.0)	0.822
Neurologic disease* (Stroke, TIA or dementia)	52 (3.9)	29 (12.4)	23 (2.1)	<0.001
High blood pressure (mmHg)**	500 (37.6)	126 (54.1)	374 (34.1)	<0.001
Acute coronary disease*	93 (7.0)	30 (12.9)	63 (5.7)	<0.001
Alcohol abuse*	25 (1.9)	6 (2.6)	19 (1.7)	0.422
Chronic kidney disease*	39 (2.9)	14 (6.0)	25 (2.3)	0.004
Chronic liver disease*	14 (1.0)	4 (1.7)	10 (0.9)	0.285
Chronic Medication				
Statins*	233 (17.5)	49 (21.0)	184 (16.8)	0.143
Anticoagulants*	82 (6.2)	30 (12.9)	52 (4.7)	<0.001
Antiagregants*	123 (9.2)	35 (15.0)	88 (8.0)	0.001
IECA/ARAI*	328 (24.6)	70 (30.0)	258 (23.5)	0.043
Beta blockers*	150 (11.3)	43 (18.5)	107 (9.7)	<0.001
Diuretics*	103 (7.7)	37 (15.9)	66 (6.0)	<0.001
Thyroid replacement hormones*	96 (7.2)	20 (8.6)	76 (6.9)	0.452
Oral steroids*	21 (1.6)	10 (4.3)	11 (1.0)	0.001
Inhaled steroids*	48 (3.6)	12 (5.2)	36 (3.3)	0.231
Inhaled b2 agonist*	33 (2.5)	6 (2.6)	27 (2.5)	1.000
Inhaled antimuscarinic*	30 (2.3)	9 (3.9)	21 (1.9)	0.114

* n (%). **p50 [p25; 075]. ICU: intensive care unit

large cohort of hospitalized COVID-19 patients, highlights several interesting clinical points about the first pandemic wave in Spain.

First, despite the dramatic increasing initial flow of hospital admissions for COVID-19 in the first 3 weeks of the outbreak with 6 times more in the third week (peak of the pandemic) compared to the first week of the outbreak (figure 1), more than 80% of the patients survived.

Second, less than 9% of hospitalized patients were admitted to ICU. Critically ill patients had much higher mortality (close to 40%) and complications such as invasive mechanical ventilation and septic shock, with longer stay at ICU and under mechanical ventilation than previous report from

non-COVID19 patients[4]. In this setting, several factors were independently associated to mortality: older age, male gender, previous chronic use of systemic steroids, high leukocytes count [at emergency], low platelets count [at emergency], low oxygen saturation [at emergency] and early treatment with hydroxychloroquine/azithromycin. All anti-inflammatory/immunomodulate interventions have a neutral effect.

Mortality rate in hospitalized COVID19 patients has been described with a wide range, from 13.6% [5] to 28.0% [3]. Our rate (17.5%) is intermediate and similar to other reports from Spain [6], others countries [7] and an international meta-analysis that included 58 studies with 122,191 patients [8]. Indeed, the mortality rate from those that were admitted to ICU was also very similar to international reports [9]. We have identified

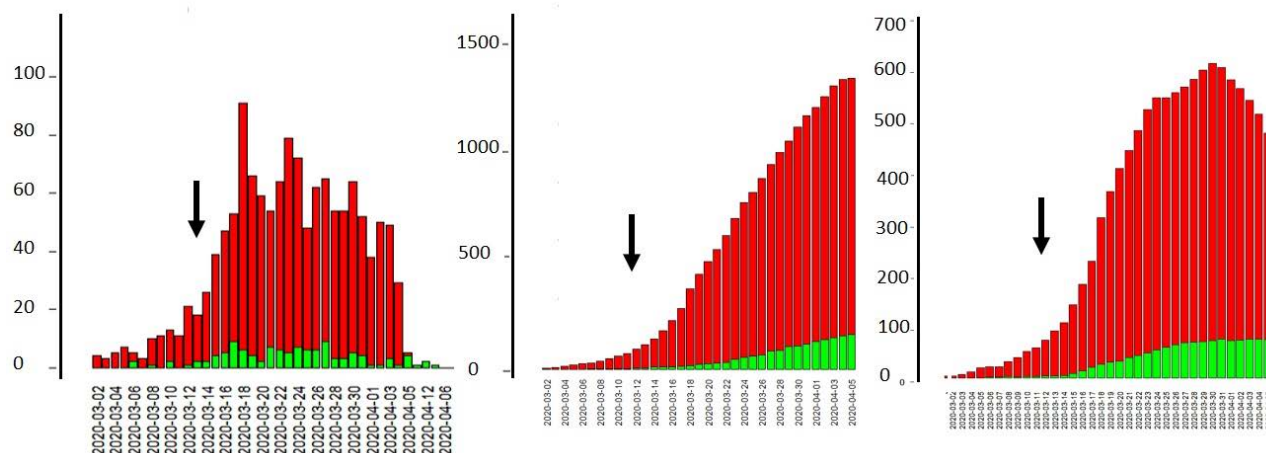


Figure 1 Hospital admission per day (absolute and accumulative frequency) and patients at hospital each day

Right: absolute frequency of hospital admission per day. Middle: accumulative frequency of admission. Left: patients at hospital per day (red: all patients, green: patients admitted to the intensive care unit) Red: all patients; green: ICU admissions. Arrow: Spanish's lockdown beginning.

seven factors independently associated with the mortality. Five of them (age, gender, leukocytes, platelets and oxygen saturation) have been reported and widely analyzed in other studies [3, 10, 11]. Thus, we will focus the discussion in the others two factors: previous chronic use of systemic steroid and treatment with hydroxychloroquine/azithromycin.

Our study reported that chronic use of steroid is associated to increased risk of hospital mortality. The evidence to support this association is scarce. However, we speculate that could be explained, at least, by two factors. Firstly, it has been described that chronic steroid therapy increases the risk of developing infections, including those produced by virus [12]. Secondly, it could be possible that steroid being a confounding factor and the real risk factor could be the disease that requires the steroids. In favor of this proposal is the fact that several chronic diseases that commonly require steroids (e.g. asthma, COPD, malignancies, etc.) were overrepresented in the subgroup of died patient. On the other hand, until the recent evidence reported by well-designed RCTs [13, 14] and meta-analysis [15], the effect of steroid administered during hospital stayed had been widely debated with observatory studies in favor [16, 17], against [18, 19] and neutral [20]. Our study did not find an association, neither with steroid at different doses nor with boluses. Although this result is online with some previously mentioned, we have to be very cautiously at their interpretation as several studies, with more evidence hierarchy, support their prescription at low doses, for a limited period of time and in patient with moderate and severe disease [13-15]. Additionally, pharmacological effects of steroids depend on the daily dose and the treatment length, and it is problematic to measure the concept of "chronic use" of corticosteroids in every patient's medical history, due to this therapeutic heterogeneity. At the beginning of the pandemic a small study proposed that

hydroxychloroquine/azithromycin could be an effective therapy for improving the viral clearance [21]. Then, their prescription off-label increased abruptly which explain that 80% of our patients received this treatment. In this setting, several observational studies, like in our cohort, have reported that this combination could improve the outcome in COVID19 patients. However, several RCTs and meta-analysis have suggested the futility of this intervention [22, 23]. Regarding the tocilizumab, we did not find a significant association between it and hospital mortality, which is online with several RCTs. Indeed, the preliminary report of the Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA) mentioned that 28-day mortality was not affected by this IL-6 receptor blocker. It is obvious that interpreting the evidence to support the COVID-19 treatments is a real challenge since there is an evident disagreement between observational and RCTs studies [24]. This controversy should not be a surprise as it have happened with several intervention in the past and may be explained by several reasons; probably the three most relevant are the assignment bias typically associated to observatory studies, the better control of confounding and the more homogenous population in RCT compared to observational studies [24]. Every clinician should always remind that evidence from RCTs is considered the gold standard for establishing causality, giving the best assurance that the association between exposure and outcome is not related to confounding. However, observational studies can provide accurate evidence from real world data [25].

Regarding the clinical presentation at emergency department, the three most frequent symptoms in our study were fever, cough, and dyspnea, which is in line with other reports [7, 26]. Although COVID19 is usually associated to respiratory symptoms, it is important to point out that more than 10% of

Table 2	Univariate analysis			
Laboratory findings at emergency department	All patients (n= 1,331)	Death (n= 233)	Alive (n= 1,098)	p value
Hemoglobin (g/dL) **	14.1 [13.1;15.2]	13.8 [12.3;15.2]	14.2 [13.1;15.2]	0.002
White Blood cell (count x10 ⁹ /L) **	6.33 [4.91;8.51]	7.15 [5.18;10.1]	6.21 [4.85;8.23]	<0.001
Neutrophil (count x10 ⁹ /L) **	4.69 [3.33;6.81]	5.76 [3.77;8.45]	4.58 [3.28;6.41]	<0.001
Lymphocyte (count x10 ⁹ /L) **	1.00 [0.71;1.35]	0.77 [0.52;1.19]	1.02 [0.76;1.39]	<0.001
Monocyte (count x10 ⁹ /L) **	0.45 [0.32;0.63]	0.47 [0.30;0.68]	0.44 [0.32;0.63]	0.980
Basophils (count x10 ⁹ /L) **	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.01;0.03]	0.01 [0.01;0.02]	0.714
Eosinophil (count x10 ⁹ /L) **	0.00 [0.00;0.02]	0.00 [0.00;0.02]	0.01 [0.00;0.02]	0.044
Platelet (count x10 ⁹ /L) **	192 [154;245]	174 [139;225]	196 [156;249]	<0.001
Glucose (mg/dl) **	116 [104;136]	126 [110;155]	114 [103;133]	<0.001
Prothrombin activity (%) **	76.0 [68.0;85.0]	73.0 [61.8;82.0]	78.0 [69.0;86.0]	<0.001
Activated partial thromboplastin time (s) **	32.2 [30.0;34.8]	32.5 [29.7;35.7]	32.1 [30.0;34.5]	0.215
Total bilirrubine (mg/dl) **	0.46 [0.34;0.62]	0.51 [0.35;0.76]	0.45 [0.34;0.60]	0.052
Aspartate aminotransferase (U/L) **	36.0 [26.0;55.8]	39.8 [27.1;62.0]	35.0 [25.3;53.3]	0.005
Alanine aminotransferase (U/L) **	28.4 [18.0;46.0]	24.4 [16.0;41.9]	29.1 [19.0;46.9]	0.001
International normalized ratio **	1.19 [1.11;1.30]	1.23 [1.15;1.38]	1.19 [1.11;1.28]	<0.001
D dimer (mg/L) **	724 [448;1178]	1173 [732;2205]	658 [424;1060]	<0.001
Lactate dehydrogenase (U/L) **	554 [430;714]	680 [506;959]	537 [421;674]	<0.001
Sodium (mmol/L) **	136 [134;139]	136 [134;139]	136 [134;139]	0.218
Potassium (mmol/L) **	4.17 [3.87;4.50]	4.27 [3.95;4.73]	4.16 [3.86;4.47]	0.002
C reactive protein (mg/dl) **	79.1 [33.9;152]	127 [68.9;219]	71.3 [30.8;142]	<0.001
Blood urea nitrogen (mg/dl) **	32.7 [25.0;45.8]	47.0 [36.8;71.5]	30.2 [24.0;41.0]	<0.001
Creatinine (mg/dl) **	0.92 [0.74;1.09]	1.06 [0.85;1.31]	0.89 [0.73;1.05]	<0.001
Pharmacological treatments during hospitalization				
Tocilizumab*	321 (24.1)	76 (32.6)	245 (22.3)	<0.001
Tocilizumab ^{a,*}				
No	1010 (75.9)	157 (67.4)	853 (77.7)	
0-599mg	80 (6.0)	21(9.0)	59(5.4)	
600-999mg	213 (16.0)	42 (18.0)	171(15.6)	
≥1000mg	28 (2.1)	13(5.6)	15(1.3)	<0.001
Steroids*	623 (46.8)	153 (11.5)	470 (35.3)	<0.001
Steroids ^{b,*}				
No	708 (53.2)	80 (34.3)	628 (57.2)	
0-49 mg/day	144 (10.8)	27 (11.6)	117(10.6)	
50-99 mg /day	231 (17.3)	44(18.9)	187(17.0)	
≥100 mg/day	248 (18.6)	82(35.2)	166(15.1)	<0.001
Steroids bolus	249 (18.7)	75 (32.2)	174 (15.8)	<0.001
Hidroxicloroquine*	1197 (89.9)	180 (77.2)	1017 (92.8)	<0.001
Lopinavir/ritonavir*	956 (71.8)	147 (63.1)	809 (73.6)	
Cytostatic*	28 (2.1)	6 (2.6)	22 (2.0)	0.763
Colchicine*	38 (2.8)	5 (2.1)	33 (3.0)	0.618
Polyclonal immunoglobulines*	13 (1.0)	8 (3.4)	5 (0.4)	<0.001
Montelukast*	78 (5.9)	11 (4.7)	67 (6.1)	0.508
Ascorbic acid*	30 (2.3)	13 (5.6)	17 (1.5)	<0.001
HMG-CoA*	144 (10.8)	36 (15.4)	108 (9.8)	0.017

^aAccumulative dose; ^bMean methylprednisolone equivalent dose per day of treatment HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase
^{*}dichotomous variable and n (%). ^{**}p50 [p25; 075].

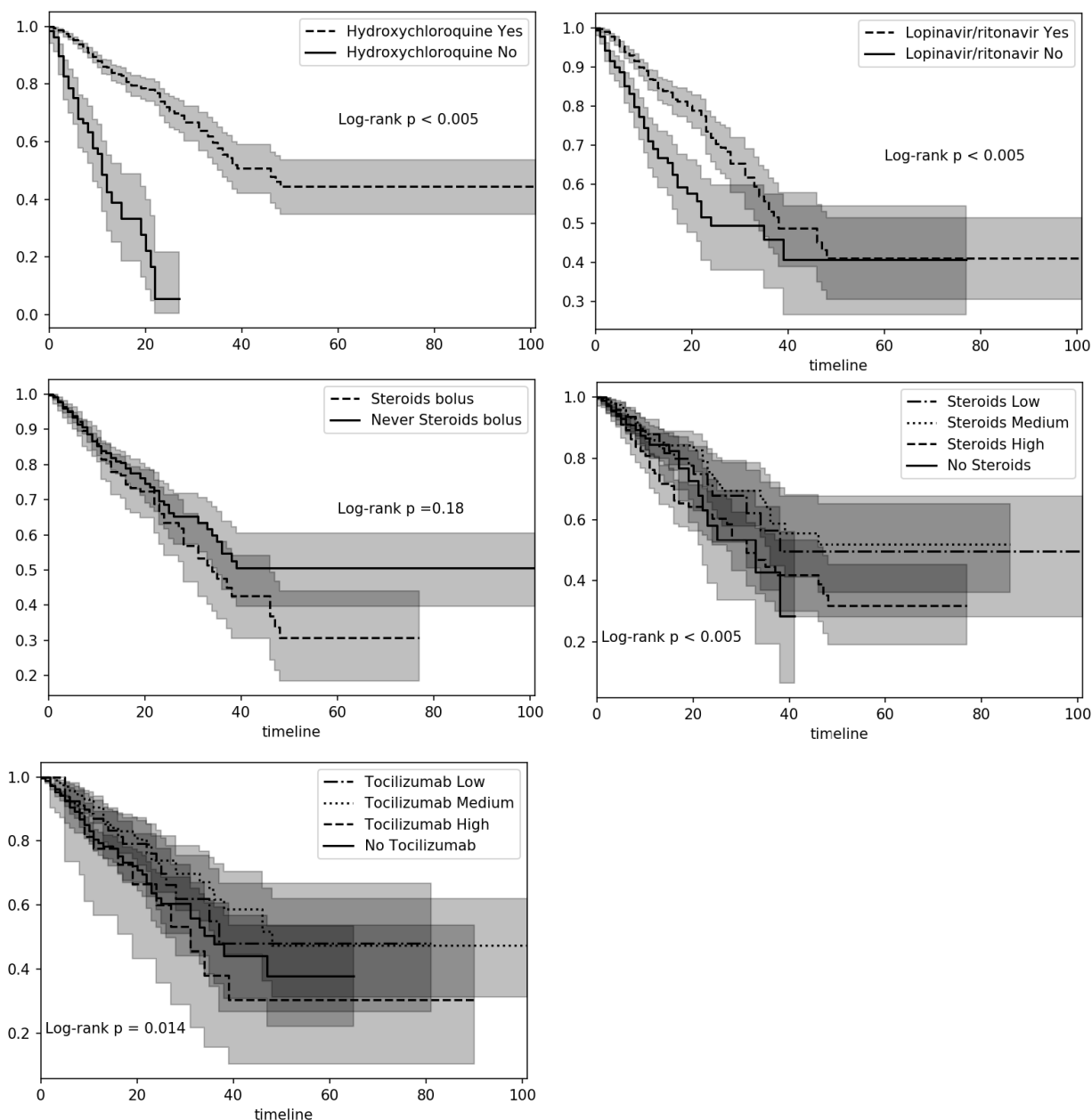


Figure 2 | Pharmacological interventions (survival analysis)

our cohort presented diarrhea (sometimes as initial and even only symptom) which could difficult the diagnosis if the physician is not aware about this fact. Likewise, this frequent symptom is over-represented in the subgroup of survivors patients which may reflect any effect on the virus infection pathophysiology and transmissibility.

The number of days with symptoms at hospital admission was greater in the surviving group with respect died patients.

We speculate that it could be explained by a faster evolution in more aggressive infection cases. Further studies should clarify this issue.

Almost 9% of hospitalized patients developed severe clinical deterioration and had to be admitted to the ICU, with almost double mortality rate with respect non-ICU patients. Likewise, this subgroup of patients has features different from non-COVID19 patients [27]. For example, the ICU stayed and

Table 3	Univariate analysis of patients admitted to the intensive care unit			
	All patients (n= 115)	Death (n=42)	Alive (n=73)	p-value
Days at ICU**	16.0 [9.00; 31.0]	12.0 [7.25; 30.5]	20.0 [10.0; 31.0]	0.106
Days from hospital to ICU admission**	3.00 [1.00; 4.50]	3.00 [2.00; 6.00]	3.00 [1.00; 4.00]	0.079
Invasive mechanical ventilation	95 (82.6)	36 (85.7)	59 (80.8)	0.681
Days of invasive mechanical ventilation**	16.5 [9.00;27.8]	14.0 [8.50; 28.0]	18.0 [9.00; 27.5]	0.584
Tracheotomy*	55 (56.1)	17 (47.2)	38 (61.3)	0.254
Days from ICU admission to tracheostomy**	14.0 [12.0;17.0]	15.0 [12.0; 16.0]	14.0 [12.0; 17.0]	0.666
Septic shock*	37 (32.2)	23 (54.8)	14 (19.2)	<0.001
Renal replace therapy*	17 (14.8)	9 (21.4)	8 (11.0)	0.211

* n (%). **p50 [p25; 075]. ICU: intensive care unit

Table 4	Cox model for hospital mortality	
	Hazard ratio (IC95%)	p value
Age (years)	1.081 (1.064; 1.099)	<0.001
Male	1.417 (1.004; 2.000)	0.047
Systemic steroids (chronic medication)	3.082 (1.436; 6.612)	0.004
Leukocytes at emergency (count x10 ⁹)	1.072 (1.036; 1.109)	<0.001
Platelets at emergency (count x10 ⁹ /L)	0.996 (0.994; 0.998)	<0.001
Oxygen saturation at emergency (%)	0.957 (0.941; 0.974)	<0.001
Hydroxychloroquine/azithromycin	0.303 (0.200; 0.460)	<0.001

proportion of advanced life support therapies (invasive mechanical ventilation, septic shock and renal replace therapy) we have reported is similar than described in other studies; but longer and higher respectively than non-COVID19 patients [4, 28]. We would like to point out the high proportion of patients that required a tracheostomy and the time elapsed from intubation and to the procedure (in 75% of the patients the tracheostomy was performed after the 12 day from intubation) is online with Spain's guidelines [29]. All this information is of paramount importance at the moment of informing patient's relatives and organizes the ICU assistance.

Our study has several limitations. First, it is retrospective study. However, its impact should be limited as all information was registered prospectively in a centralized and unique database. Indeed, all physicians were trained to register COVID-19 patients at the moment they were assisting them. Secondly, we could not consider some potentially relevant clinical, laboratory and imagen variables (e.g. respiratory frequency, interleukin 6 levels, thorax x-ray, etc.), although the lack of these parameters does not invalid results we are reporting. Thirdly, for analyzing steroids and tocilizumab we had to perform some equivalences that may interfere with the accuracy of the final

result. Fourthly, we had to face a new infection whose treatment was unknown and changing; indeed, the same patients could receive more than one intervention, simultaneously or consecutively. Fifth, probably the most important limitation: our study is descriptive, so it suffers from indication bias and lacks of a comparator, which limits the conclusions. This is particularly evident in the case of antimalarial medications and steroids, which protective effect has been questioned by several RCTs.

On the other hand, this study has several strengths. Firstly, it includes a large sample size of consecutively patients which accurately reflect the reality of the first outbreak in Spain. Indeed, we have followed up all patients until their hospital discharge. This fact is not common in several recognized observational studies [3, 7, 30]. Secondly, the fact that all hospitals belong to the same group and share all the information and clinical practices allow us to reduce the traditional variability seen in most of multicenter studies.

As a summary, here we report a mortality rate of 17.5% in a large cohort of hospitalized patients in the first Spanish pandemic wave. This value rises up to 36.2% in the patients

admitted to ICU admission. We have identified seven factors associated to in-hospital mortality, with the observation that hydroxychloroquine could be an effective treatment, associated with lower mortality. This finding should be considered with caution as several RCTs have questioned its utility.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

all authors declare no conflict of interest

REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Tarraso Castillo J, Posadas Blazquez TJ, Lahosa Cordoba C, Signes-Costa J. COVID-19: New disease, new manifestations. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):825-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.007
- Berenguer J, Ryan P, Rodriguez-Bano J, Jarrin I, Carratala J, Pachon J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55. DOI: 10.1001/jama.287.3.345
- Gil-Rodrigo A, Miro O, Pinera P, Burillo-Putze G, Jimenez S, Martin A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020;32(4):233-41.
- Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vicente-Miralles M, Descarrega-Reina R, Hernandez-Aguilera A, Riu F, et al. Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. A prospective, longitudinal, unicenter study in Reus, Spain. *PLoS One*. 2020;15(9):e0234452. DOI: 10.1371/journal.pone.0234452
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020. DOI: 10.1007/s10900-020-00920-x
- Zhou S, Yang Y, Zhang X, Li Z, Liu X, Hu C, et al. Clinical Course of 195 Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study. *Shock*. 2020;54(5):644-51. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001629
- Hajifathalian K, Sharaiha RZ, Kumar S, Krisko T, Skaf D, Ang B, et al. Development and external validation of a prediction risk model for short-term mortality among hospitalized U.S. COVID-19 patients: A proposal for the COVID-AID risk tool. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239536. DOI: 10.1371/journal.pone.0239536
- Posso M, Comas M, Roman M, Domingo L, Louro J, Gonzalez C, et al. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(11):756-8. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.012
- Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-76, ix-x. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.004
- Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-16. DOI: 10.1001/jama.2020.17021
- Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa601
- Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, Sancho-Lopez A, Mills-Sanchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9). DOI: 10.1128/AAC.01168-20
- Chen X, Zhu B, Hong W, Zeng J, He X, Chen J, et al. Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;98:252-60. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.091
- Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319. DOI: 10.1111/eci.13319
- Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu Y, et al. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *Int J Infect Dis*. 2020;94:74-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.047
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
- Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, AlDossary O, Tlayjeh H, Gerberi D, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chem*

- other. 2020. DOI: 10.1093/jac/dkaa403
24. Sancho M, Muniz J, Cardinal Fernandez PA. Tocilizuman in COVID-19 patients. *Med Clin (Barc)* - accepted. 2020.
 25. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1652-63. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.09.008
 26. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020;8(2). DOI: 10.1136/fmch-2020-000406
 27. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2035-47. DOI: 10.1007/s00134-020-06267-0
 28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 29. Martin Delgado MC, Aviles-Jurado FX, Alvarez Escudero J, Aldecoa Alvarez-Santuyano C, de Haro Lopez C, Diaz de Cerio Canduela P, et al. [Consensus document of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Anesthesiology and Resuscitation (SEDAR) on tracheotomy in patients with COVID-19 infection]. *Med Intensiva*. 2020;44(8):493-9. DOI: 10.1016/j.medint.2020.05.002
 30. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martin A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.04.001

Òscar Miró^{1,2}
Emília Miró³
Eric Jorge García-
Lamberechts⁴
Alberto Villamor
Ordozgoiti^{2,5}
Juan González del Castillo^{4,6}

Mapa de la atención a las infecciones de transmisión sexual en los servicios de urgencias españoles

¹Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España
²Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España
³Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España
⁴Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, dISSC, Madrid, España
⁵Dirección Enfermera, Hospital Clínic, Barcelona, España
⁶Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

Article history

Received: 23 March 2021; Revision Requested: 9 April 2021; Revision Received: 12 April 2021; Accepted: 15 April 2021; Published: 1 June 2021

RESUMEN

Objetivo. Conocer el enfoque terapéutico que se realiza en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles a los pacientes con sospecha de infección de transmisión sexual (ITS), analizándolo según tamaño del hospital, afluencia en urgencias y comunidad autónoma.

Material y métodos. Encuesta estructurada a los responsables de los 282 SUH públicos que atienden adultos 24 horas/día. Se preguntó sobre rutinas asistenciales en urgencias en la atención a pacientes con sospecha de ITS. Los resultados se comparan mediante odds ratio (OR) e intervalo confianza del 95% (IC95%) según tamaño del hospital (grande vs medio-pequeño: ≥ 500 vs. < 500 camas) y afluencia en urgencias (alta vs. media-baja: ≥ 200 vs. < 200 pacientes/día) y se detallan los datos más relevantes por comunidad autónoma.

Resultados. Respondieron 250 SUH españoles (89%). Disponen de protocolo específico para ITS el 36% de SUH [$> 60\%$ en Cataluña y País Vasco, más en hospitales grandes (OR=2,65, IC95%=1,46-4,82) y SUH con alta afluencia (OR=3,49, IC95%=2,03-5,98)]. El 70% de SUH frecuentemente o casi siempre realizan tomas de exudados ($> 80\%$ en Cataluña, Madrid, Castilla-La Mancha, Aragón, Navarra y País Vasco), el 44% serologías de ITS ($> 60\%$ en Madrid) y el 35% serología VIH [$> 60\%$ en Navarra y Baleares; más en hospitales grandes (OR=2,43, IC95%=1,34-4,42) y SUH con alta afluencia (OR=1,94, IC95%=1,15-3,29)]. Al alta, remiten al paciente para seguimiento a dispositivos hospitalarios el 53% de SUH [$> 60\%$ en Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Castilla-La Mancha, País Vasco, Asturias; más en hospitales grandes (OR=2,45, IC95%=1,31-4,57) y SUH de alta afluencia (OR=2,25, IC95%=1,35-3,76)] y a atención primaria el 28% ($> 80\%$ en

Cantabria). En el 55% de SUH los pacientes frecuentemente o casi siempre son dados de alta con visita de seguimiento programada ($> 80\%$ en Extremadura, La Rioja y Navarra) y en el 32% esta visita es el siguiente día hábil ($> 60\%$ en País Vasco; más en hospitales grandes (OR=3,43, IC95%=1,87-6,30) y SUH de alta afluencia (OR=3,63, IC95%=2,08-6,37)].

Conclusión. La atención al paciente con sospecha de ITS no es homogénea en los SUH españoles y se detectan áreas de mejora, especialmente en la necesidad de protocolos de diagnósticos y seguimientos específicos.

Palabras clave: Infecciones de transmisión sexual, diagnóstico, servicios de urgencias, serología, organización

Map of sexually transmitted disease care in Spanish emergency departments

ABSTRACT

Objective. To determine the approaches used in Spanish emergency departments (EDs) in patients suspected of having sexually transmitted diseases (STD) analysed according to the size of the hospital, ED census and autonomous community.

Material and methods. Questionnaire to the heads of 282 public EDs (7/24) related to emergency routines for patients with suspected STD. Results compared using odds-ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) according to hospital size (large vs medium-small: ≥ 500 vs. < 500 beds) and ED census (high vs. medium-low: ≥ 200 vs. < 200 patients/day), by autonomous community.

Results. A total of 250 EDs responded (89%). With protocol for STD 36% of EDs [$> 60\%$ Catalonia, Vasque Country, more in large hospitals (LH), (OR=2.65, 95%CI=1.46-4.82) and high census (HCEN) EDs, (OR=3.49, 95%CI=2.03-5.98)]. 70% obtained exudate sampling ($> 80\%$ Catalonia, Madrid, Castilla-La Mancha, Aragón, Navarra, Vasque Country), 44% STD serology ($> 60\%$ Madrid) and 35% HIV serology [$> 60\%$ Navarra,

Correspondencia:
Òscar Miró
Área de Urgencias, Hospital Clínic. Villarreal 170. 08036 Barcelona, España.
Tfno.: 932279833
E-mail: omiro@clinic.cat

Baleares; more in LH (OR=2.43, 95%CI=1.34-4.42) and HCEN EDs (OR=1.94, 95%CI=1.15-3.29)]. At discharge, follow-up in hospital outpatients clinics 53% of EDs [>60% Catalonia, Comunidad Valenciana, Murcia, Castilla-La Mancha, Vasque Country, Asturias; more in LH (OR=2.45, 95%CI=1.31-4.57) and HCEN EDs (OR=2.25, 95%CI=1.35-3.76)] and by primary care 28% (>80% Cantabria). In 55% of EDs, patients are discharged with a scheduled follow-up (>80% Extremadura, La Rioja, Navarra) and 32% visit next workday [>60% Vasque Country; more in LH (OR=3.43, 95%CI=1.87-6.30) and HCEN EDs (OR=3.63, 95%CI=2.08-6.37)].

Conclusion. The care of patients with suspected STD is not homogeneous in Spanish EDs. Areas of improvement were detected, especially the need for specific diagnostic and follow-up protocols.

Keywords: Sexually transmitted infections; diagnosis; emergency departments; serology; organization.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) continúan siendo un problema de salud prevalente en España. En su forma aguda, producen vaginitis, cervicitis, uretritis, proctitis y úlceras genitales. Por otro lado, las ITS pueden tener complicaciones crónicas, algunas graves, tales como artritis reactivas, enfermedad inflamatoria pélvica o infertilidad y, algunas de ellas, constituyen un factor etiológico de algunos tipos de cáncer. Además, la presencia de unas ITS facilita la transmisión de otras, como el VIH [1-3]. A modo de ejemplo de la actual situación, cabe decir que la infección gonocócica ha aumentado de forma constante en España (en línea con lo observado en Europa) durante las últimas décadas y que la incidencia de sífilis se mantiene estable [4,5].

A menudo, la consulta por la sintomatología derivada de una ITS se realiza en primera instancia en un servicio de urgencias hospitalario (SUH). Entre las ventajas que el usuario puede percibir para su utilización en estas enfermedades se encuentra su acceso inmediato sin cita previa, su permanente disponibilidad en el sistema y un relativo anonimato en relación a la consulta de sus facultativos habituales [6-8]. De hecho, en el periodo 2011-2013, el 1,3‰ de los diagnósticos registrados en cerca de 400 millones de consultas a servicios de urgencias en EE.UU. correspondieron a una ITS y, entre más de 4 millones de atenciones realizadas en centros ambulatorios de urgencias, se solicitó un test para gonococo en el 0,9‰ de ellas [9,10]. Sin embargo, aunque la actuación que estos SUH realizan en caso de sospecha de ITS debería ser homogéneo, no existe ningún estudio que haya aproximado este aspecto en España, donde la provisión de los servicios de salud lo desarrollan las comunidades autónomas. Es posible, además, que las particulares circunstancias asistenciales que se dan en los SUH, con numerosos periodos del día en los que la afluencia de pacientes supera su capacidad de respuesta, hagan que la calidad de la atención dispensada pueda ser ocasionalmente subóptima [11-13]. El seguimiento tras el alta de los pacientes es, por lo demás, incierto, pues no existe evidencia de que el pacien-

te con sospecha tratado en los SUH acuda posteriormente a controles. Por ello, para dar respuesta a estas necesidades de información no cubiertas, se diseñó el presente estudio cuyo objetivo principal fue conocer el plan terapéutico que se realiza en los SUH españoles a los pacientes con sospecha de ITS, con una presentación de los datos detallados por comunidad autónoma. Como objetivo secundario, este estudio investiga si existen diferencias en este abordaje en función del tamaño del hospital y de la afluencia que recibe dicho SUH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la encuesta. El presente estudio se basa en una encuesta de opinión. Dicha encuesta fue preparada por los investigadores OM y JGC y recogía, por una parte, datos genéricos de los hospitales (población de referencia, número de camas de hospitalización, existencia de unidad o servicio específico de enfermedades infecciosas, existencia de *infectólogo* y microbiólogo de guardia permanente durante todo el año) y de sus SUH (número de atenciones diarias realizadas), y por otra parte, datos específicos de la atención dispensada en dichos SUH a los pacientes que consultan por sospecha de ITS. Respecto a este bloque de preguntas, se interrogó el número de ITS atendidas semanalmente en el SUH, si existía un protocolo específico para el manejo de las ITS en urgencias (y en caso de existir, si detallaba estrategias concretas diagnósticas, terapéuticas y de seguimiento posterior del paciente), cuál era la rutina diagnóstica habitual en cuanto a la recogida de exudados para cultivo y de serologías para ITS y para despistaje de infección por VIH (en este caso, si el resultado estaba disponible durante el proceso asistencial en urgencias, es decir, si se realizaba de forma urgente), cuál era el proceder habitual del laboratorio de microbiología ante una serología positiva en pacientes con ITS que habían sido dados de alta tras la atención en urgencias, dónde se remitía al paciente para seguimiento posterior (atención primaria, consultas o dispositivos hospitalarios -detallando específicamente cuál-, o a discreción del *urgenciólogo* que tratase al paciente), si se le facilitaba día y hora desde urgencias antes de ser dado de alta (esto es, si se accede a la agenda del dispositivo al que se remite al paciente para dejar la visita programada) y si dicha visita de control se producía el siguiente día hábil a la atención en el SUH. Para las preguntas que admitían gradación, esta se hizo en cuatro posibilidades: casi nunca, en ciertos casos (<25% de las veces), frecuentemente (25%-75% de las veces) y casi siempre (>75% de las veces). La preparación de la encuesta se llevó a cabo durante los meses de septiembre-octubre de 2020. Los datos solicitados se refirieron al último año completo, 2019, con lo que además se evitó el efecto que la pandemia COVID hubiese podido tener en la actividad asistencial de los SUH [14, 15].

Universo a estudio. El universo a estudiar lo constituyeron todos los SUH de España del sistema público de salud que atendieron urgencias generales de pacientes adultos, durante las 24 horas del día y todos los días de la semana durante el año 2019. El estudio se diseñó en base a una intención de inclusión total, con el objetivo último de obtener un mapa de

la atención a las ITS en los SUH de toda España. La fuente de centros la constituyó el Catálogo Nacional de Hospitales de 2019 [16]. Dicho catálogo contiene 924 centros de los que se eliminaron 323 por no corresponder a hospitales generales. Además, se excluyeron 250 hospitales privados no benéficos sin concierto, 65 hospitales privados benéficos sin concierto, 2 hospitales militares y 2 SUH que no estuvieron abiertos durante el periodo de estudio. El universo de SUH a encuestar fue de 282.

Estrategia de encuesta. Una vez completado y acordado el contenido de la encuesta, esta se preparó en formato en línea mediante la realización de un formulario electrónico en una web de acceso restringido usando una conexión con encriptación RSA mediante el protocolo SSL/TLS 1.2. La encuesta se dirigió al responsable máximo del SUH, siguiendo una estrategia previamente elaborada por los autores para conseguir el máximo de respuestas. Para ello, se formó a una encuestadora profesional con experiencia en trabajos previos similares con nuestros grupos de investigación en los objetivos del presente estudio, quien posteriormente obtuvo el correo electrónico y número de teléfono de dichos responsables a través de contacto telefónico directo con la centralita de los hospitales en los cuales se ubicaban los servicios de urgencias [8,17]. A continuación, se procedió a contactar personalmente con el responsable del SUH para explicarle el proyecto y solicitar su colaboración, con el posterior envío de un enlace a la encuesta en línea. También se le envió la encuesta en formato pdf por correo electrónico por si prefería responder la encuesta sobre el papel y enviarla escaneada (la encuestadora se encargaba, en estos casos, de transportar sus respuestas a la base de datos general). Inicialmente, se le ofrecía un plazo de dos semanas para la encuesta. En caso de no recibir respuesta, hubo hasta 3 contactos posteriores con el responsable antes de considerar ese SUH como no respondedor. Las entrevistas se realizaron durante los meses diciembre de 2020 y de enero-febrero de 2021, y la base quedó cerrada definitivamente el 14 de febrero de 2021 a las 23:59 horas.

Análisis estadístico. Los datos continuos se presentan como mediana y rango intercuartil (RIC), mientras que los datos discretos se presentan como valores absolutos y porcentajes. Con la finalidad de comparar diferentes comportamientos en función del tamaño del hospital y la actividad de los SUH, los centros se agruparon en función de su número de camas (grandes si ≥ 500 camas; medios o pequeños si < 500 camas) y los SUH en función de la afluencia de pacientes (alta si ≥ 200 pacientes/día; media o baja si < 200 pacientes/día) siguiendo la definición de trabajos previos [8]. La comparación entre los grupos se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney si las variables eran continuas y mediante el test de ji cuadrado si las variables eran discretas (utilizando el test de tendencia lineal en el caso de valores ordinales). Finalmente, y con finalidad estrictamente descriptiva, se presentan los datos por comunidades, si bien en este caso no se realizaron comparaciones estadísticas dado el alto número de unidades a comparar (17 comunidades y 2 ciudades autónomas) y que en muchos casos el número de SUH por unidad es muy escaso.

Consideraciones éticas. Por las características del estudio, encuesta a personal sanitario sin participación de pacientes, este estudio no fue valorado por un Comité Ético en Investigación Clínica. Se garantizó la confidencialidad de los datos individuales y se solicitó su aprobación verbal para participar voluntariamente en el estudio. Los datos fueron analizados e interpretados por los autores. En ningún caso, se analizaron las actuaciones particulares de los SUH, y todas las consideraciones que se presentan en el artículo están realizadas desde la perspectiva de la globalidad de los SUH.

RESULTADOS

Respondieron 250 de los 282 responsables de SUH contactados (88,7%). En todas las comunidades autónomas se obtuvo respuesta de más del 80% de sus SUH, con la excepción de la Comunidad Foral de Navarra, Extremadura y las Islas Baleares (Tabla 1). Estos 250 SUH correspondían a 59 hospitales grandes (23,6%) y 114 de estos SUH (45,6%) se clasificaron como de actividad asistencial elevada, con una población total asignada de 19,5 millones los hospitales grandes (mediana: 0,35, RIC: 0,30-0,46) y 26,2 millones los hospitales medianos-pequeños (mediana: 0,13, RIC: 0,06-0,19). Disponían de servicio o unidad específica de enfermedades infecciosas para hospitalización de pacientes el 45,8%, y contaban con microbiólogo e *infectólogo* de guardia el 33,3% y 4,8% de hospitales participantes, respectivamente. En total, los 250 SUH participantes realizaron 19,4 millones de asistencias durante 2019 (mediana: 0,07, RIC: 0,03-0,11), de las que aproximadamente 71.000 correspondieron a sospecha de ITS (incidencia: 3,7‰). La mediana de ITS semanales atendidas en estos SUH fue de 2 (RIC: 1-5), más elevada en SUH de centros grandes (mediana de 5, RIC 2-10) y en SUH con elevada afluencia (mediana 4, RIC: 2-10).

Las características asistenciales en urgencias a pacientes con sospecha de ITS se recogen en la Tabla 2. A destacar que solo un 36,4% de SUH españoles cuentan con un protocolo de enfoque terapéutico ante una ITS, la mayoría de los cuales contienen indicaciones concretas de estrategia diagnóstica, terapéutica y de derivación posterior del paciente para seguimiento. Solo Cataluña y País Vasco superan el 60% de SUH con protocolización (Figura 1). El 70% de SUH frecuentemente o casi siempre realizan toma de exudados para diagnóstico etiológico ($> 80\%$ en Cataluña, Madrid, Castilla-La Mancha, Aragón, Navarra y País Vasco), el 44% serologías de ITS ($> 60\%$ en Madrid) y el 35% serología VIH ($> 60\%$ en Navarra y Baleares). Cuando se solicita una serología VIH, se dispone de ella durante el proceso asistencial de urgencias frecuentemente o casi siempre en el 17,6% de SUH españoles ($> 40\%$ en Canarias y Baleares) (Tabla 2 y Figura 1). En los pacientes dados de alta en los que se han cursado serologías y estas han resultado positivas, en un 60,8% de los hospitales el servicio de microbiología lo comunica a facultativos asistenciales hospitalarios, en tanto que en el 39,2% restante esta circunstancia no se produce y se asume que los facultativos hospitalarios o del centro de salud accederán a estos resultados. Al alta, el paciente es remitido preferentemente a consultas o dispositivos dependientes del

Tabla 1 Distribución geográfica de los servicios de urgencias españoles que contestaron la encuesta.

	Servicios de urgencias públicos existentes (N)	Servicios de urgencias públicos participantes (N)	Participación (%)
Cataluña	54	50	92,6
Andalucía	53	44	83,0
Comunidad Valenciana	26	25	96,2
Comunidad de Madrid	25	25	100
Galicia	16	14	87,5
Castilla y León	15	14	93,3
Castilla-La Mancha	14	12	85,7
Canarias	13	11	84,6
País Vasco	12	10	83,3
Aragón	10	9	90,0
Principado de Asturias	9	9	100
Región de Murcia	9	8	88,9
Extremadura	8	5	62,5
Islas Baleares	7	4	57,1
Cantabria	4	4	100
Comunidad Foral de Navarra	3	2	66,7
La Rioja	2	2	100
Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla	2	2	100
Total	282	250	88,7

hospital en el 53,2% de SUH (>60% en Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Castilla-La Mancha, País Vasco, Asturias) y solo en un 5,6% de casos se trata de una consulta específica de ITS. Por otra parte, el 28,4% de SUH suelen remitir a los pacientes con ITS a atención primaria para que realicen su seguimiento (>80% en Cantabria) (Tabla 2 y Figura 2). Los pacientes se van de alta frecuentemente o casi siempre con la visita de seguimiento ya programada en el 55,2% de SUH españoles (>80% en Extremadura, La Rioja y Navarra) y en el 32,4% esta visita se realiza frecuentemente o casi siempre el siguiente día hábil tras el alta de urgencias (>60% en País Vasco) (Tabla 2 y Figura 2).

Se observaron diferencias significativas en las características asistenciales a los pacientes con ITS en los SUH españoles en función del tamaño del hospital y de la actividad asistencial de los propios SUH (Tabla 3). Así, resultó más frecuente que existiese un protocolo específico para ITS en hospitales grandes (OR=2,652, IC95%=1,459-4,818) y SUH con alta afluencia (OR=3,486, IC95%=2,031-5,984) (Figura 3). Por otro lado, cuando se estimó la asociación con otras características asistenciales (agrupando convenientemente las categorías frecuentemente o casi siempre para compararlas frente a casi nunca o en ciertos casos), se observó que la solicitud de se-

rologías frente a VIH se producía más a menudo en SUH de grandes centros (OR=2,432, IC95%=1,339-4,419) y en SUH con alta afluencia (OR=1,944, IC95%=1,148-3,293), en tanto que los resultados de dicha serología se disponían durante el propio proceso asistencial en urgencias más a menudo en SUH de alta actividad (OR=2,752, IC95%=1,391-5,445) (Figura 3). Al alta, el paciente era enviado más frecuentemente para seguimiento a dispositivos hospitalarios en hospitales grandes (OR=2,451, IC95%=1,315-4,568) y SUH de alta afluencia (OR=2,255, IC95%=1,353-3,759) y la visita de seguimiento se producía más a menudo el siguiente día hábil en hospitales grandes (OR=3,435, IC95%=1,873-6,299) y en SUH con alta afluencia (OR=3,633, IC95%=2,077-6,366) (Figura 3).

DISCUSIÓN

El presente estudio pone de relieve cuatro grandes hallazgos no reportados previamente respecto a la atención que se dispensa en los SUH españoles a pacientes con sospecha de ITS. Primero, dos de cada tres SUH carecen de protocolos de enfoque (o actuación) terapéuticos específicos para tratar a dichos pacientes. Segundo, identifica áreas específicas de mejora, tanto respecto a la estrategia diagnóstica en urgencias

Tabla 2 Características hospitalarias y de la atención en urgencias a los pacientes con infección de transmisión sexual en los servicios de urgencias hospitalarios españoles		
	Total N=250 n (%)	Dato ausente n (%)
Características del hospital		
Número de camas de hospitalización (mediana (RIC))	250 (122-480)	0 (0)
Número de atenciones diarias en urgencias (mediana (RIC))	181 (96-289)	0 (0)
Dispone de servicio/unidad de enfermedades infecciosas	114 (45,8)	1 (0,4)
Dispone de microbiólogo de guardia 24/7	83 (33,3)	1 (0,4)
Dispone de infectólogo de guardia 24/7	12 (4,8)	1 (0,4)
Características de la atención en urgencias		
Número de atenciones semanales por sospecha de ITS (mediana (RIC))	2 (1-5)	18 (7,2)
En relación a los protocolos asistenciales de urgencias:		
Existe un protocolo de enfoque terapéutico ante una ITS	91 (36,4)	0 (0)
Cuando existe protocolo de ITS, especifica la estrategia diagnóstica a seguir (N=91)	84 (92,3)	0 (0)
Cuando existe protocolo de ITS, especifica el tratamiento a administrar (N=91)	90 (98,9)	0 (0)
Cuando existe protocolo de ITS, especifica derivación a consultas externas del hospital (N=91)	82 (90,1)	0 (0)
Cuando existe protocolo de ITS, especifica un servicio en concreto para la derivación (N=91)	81 (89,0)	0 (0)
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se recogen muestras de exudados:		0 (0)
Casi nunca	25 (10,0)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	51 (20,4)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	66 (26,4)	
Casi siempre (>75% casos)	108 (43,2)	
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se solicitan serologías frente a ITS:		0 (0)
Casi nunca	55 (22,0)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	86 (34,4)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	59 (23,6)	
Casi siempre (>75% casos)	50 (20,0)	
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se solicitan serologías frente a VIH:		0 (0)
Casi nunca	77 (30,8)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	86 (34,4)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	42 (16,8)	
Casi siempre (>75% casos)	45 (18,0)	
Cuando se extrae serología frente a VIH, se dispone del resultado:		0 (0)
Casi nunca urgente	128 (51,2)	
En ciertos casos de forma urgente (<25% de los casos)	78 (31,2)	
Frecuentemente de forma urgente (25-75% de los casos)	18 (7,2)	
Casi siempre de forma urgente (>75% casos)	26 (10,4)	
Cuando una serología resulta positiva y el paciente fue dado de alta, microbiología avisa a:		2 (0,8)
Específicamente al médico de urgencias solicitante	41 (16,4)	
Al servicio de urgencias (de forma genérica)	41 (16,4)	
Al servicio de enfermedades infecciosas/medicina interna	68 (27,2)	
No lo comunica (entiende que los harán los solicitantes o atención primaria)	98 (39,2)	

Tabla 2 Características hospitalarias y de la atención en urgencias a los pacientes con infección de transmisión sexual en los servicios de urgencias hospitalarios españoles (cont.)		
	Total N=250	Dato ausente
Características de la atención en urgencias	n (%)	n (%)
¿Dónde suele remitirse al paciente con ITS tras la atención en urgencias?		0 (0)
Atención primaria	71 (28,4)	
Consultas externas de enfermedades infecciosas	54 (21,6)	
Consultas externas de medicina interna	32 (12,8)	
Consultas externas de dermatología	25 (10,0)	
Consulta externa monográfica de ITS	14 (5,6)	
Hospital de día	8 (3,2)	
Variable, a discreción del facultativo	46 (18,4)	
Al alta, ¿se le proporciona al paciente día y hora al alta para el seguimiento asistencial?		0 (0)
Casi nunca	63 (25,2)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	49 (18,6)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	56 (22,4)	
Casi siempre (>75% casos)	82 (32,8)	
¿Se le atiende al día siguiente de su asistencia en urgencias?		0 (0)
Casi nunca	88 (35,2)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	81 (32,4)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	47 (18,8)	
Casi siempre (>75% casos)	34 (13,6)	

ITS: infección de transmisión sexual; SUH: servicio de urgencias hospitalario

como en la organización del seguimiento posterior. Tercero, hace patente que existen diferencias notables entre comunidades autónomas en la atención urgente a pacientes con ITS. Y cuarto, los hospitales grandes y los SUH con elevada afluencia parecen tener una actitud más proactiva en la atención integral a estos pacientes.

Creemos que el hecho que dos tercios de SUH carezcan de protocolos de enfoque terapéutico específicos para la atención de pacientes con sospecha de ITS es un campo de mejora indiscutible. Las ITS suponen un motivo relativamente frecuente de consulta en los SUH, con una incidencia en 2019 del 3,7‰ en el presente estudio. No existen datos en España para comparar nuestra estimación, si bien en EE.UU., cuyo sistema sanitario es diferente, se ha estimado en alrededor del 1‰ [9,10]. Aparte de diferencias metodológicas en estas estimaciones, es posible que la organización del sistema público español haga más difícil la consulta rápida por esta sintomatología en otros eslabones asistenciales diferentes al SUH. En cualquier caso, creemos que esta prevalencia justifica tener unos mínimos protocolizados respecto al manejo diagnóstico y terapéutico y al control evolutivo en estos pacientes. Hace unos pocos años se alcanzó un consenso por diversas sociedades españolas acerca del planteamiento a realizar en pacientes con sospecha de ITS, si bien dicho documento no contenía indicaciones específicas

para los SUH [18]. Ello puede condicionar en parte esta falta de protocolización en urgencias, si bien creemos que este es un proceso para el que no debiera ser difícil alcanzar un consenso entre las sociedades científicas y los profesionales implicados en la atención a estos pacientes.

De los datos obtenidos en este estudio, parece que el cultivo de exudados se realiza con bastante frecuencia en los servicios de urgencias, en tanto que la solicitud de serologías, y específicamente el despistaje de la infección por VIH, es mucho menos frecuente. El colectivo de pacientes con ITS tiene un riesgo incrementado de estar infectados por VIH y, de hecho, representan uno de los principales colectivos con oportunidades perdidas para el diagnóstico temprano de la infección por VIH [19,20]. En este sentido, un documento de consenso específico para el despistaje de la infección oculta por VIH en el SUH recientemente publicado incluye la necesidad de solicitar esta serología en este escenario de paciente con ITS [21]. Además, hay que tener en cuenta que durante los últimos años se ha extendido la práctica del *chemsex*, que incrementa el riesgo de ITS y de precisar consulta urgente debido al uso de drogas, otro escenario donde la solicitud de serología VIH debería ser imperativa [22,23]. En este sentido, los test de diagnóstico rápido, tanto para VIH como para otras ITS, podrían contribuir a la mejora de esta situación [24]. Por otro lado, el control pos-

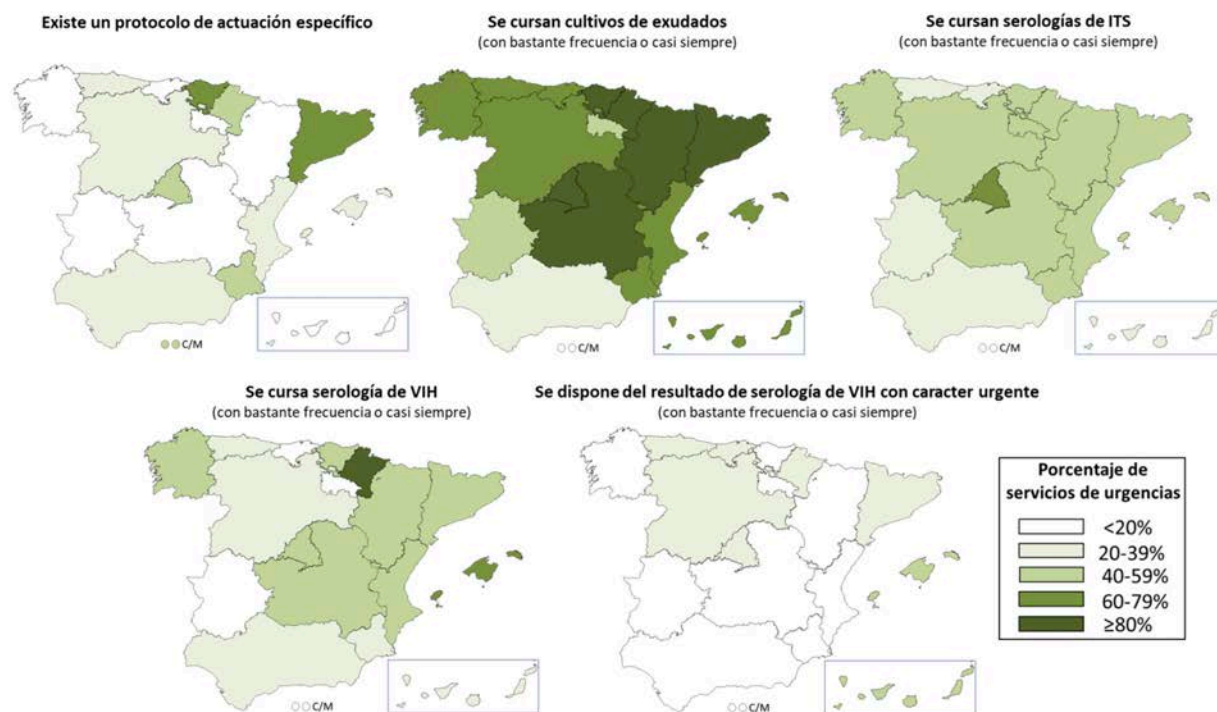


Figura 1 | Análisis detallado por comunidad autónoma de la disponibilidad de protocolo específico y de la práctica clínica habitual en cuanto a estrategias diagnósticas en el paciente diagnosticado en urgencias de infección de transmisión sexual.

terior de estos pacientes tras la asistencia en urgencias es también importante, y parece ser también variable de unos SUH a otros. De hecho, en el 18% de SUH la derivación discrecional a criterio del urólogo que atiende al paciente y solo un 6% de SUH españoles remiten a los pacientes a consultas específicas de ITS tras su atención en urgencias. Aunque es posible que existan consultas vinculadas a los servicios de enfermedades infecciosas, medicina interna o dermatología que sean, de hecho, monográficas. Este dato también puede ser el reflejo de una falta de estas unidades especializadas en el sistema público español [3,25,26]. En España, los centros de ITS atienden especialmente a poblaciones altamente vulnerables y sus contactos, y contribuyen a conocer mejor la epidemiología de las ITS y a actuar como centros centinela, si bien es posible que su falta de generalización en toda la geografía haga de este un recurso insuficiente para controlar a los pacientes atendidos en los SUH españoles [3].

En España, la provisión sanitaria en sistema público de salud la desarrollan las comunidades autónomas, lo cual motiva que puedan existir diferencias entre ellas en aspectos organizativos específicos [27]. Esto también queda patente en el presente estudio. Así, si tomamos como referencia de calidad que en los SUH debiera promoverse la protocolización de actuación, mejorar la estrategia diagnóstica y asegurar mejor el seguimiento de los pacientes que consultan por ITS, hay unas comunidades que se acercan más a este supuesto que otras, y

que en los mapas de las figuras 1 y 2 quedan resaltadas con unos tonos de verde más intenso en relación al resto. El único punto de discusión respecto a qué actuación resulta mejor estaría en si el seguimiento de estos pacientes debe realizarse en el hospital o el centro de salud, pues en ambos niveles asistenciales pueden existir equipos sensibilizados que revisen los resultados que hayan quedado pendientes e indaguen la cadena de contactos para tratar infecciones subclínicas en dichos contactos. No se encuentra entre los objetivos de este estudio dirimir esta cuestión, si bien este estudio identifica que en la mayoría de comunidades sus SUH optan preferentemente por el seguimiento hospitalario y son muchas menos las que optan por la atención primaria, la cual es preferida por encima del control hospitalario en Cantabria. En cualquier caso, y a banda de los detalles, la heterogeneidad en el resto de aspectos explorados probablemente pudiera reducirse con acciones consensuadas entre sociedades de ámbito nacional.

Los hospitales grandes y los SUH con elevada afluencia parece que tienen una actitud más proactiva en la atención integral a estos pacientes. Este hallazgo resulta, hasta cierto punto, comprensible, pues habida cuenta de su mayor disponibilidad de recursos, posiblemente tengan más en su mano desarrollar más o mejores estrategias. Sin embargo, creemos que algunas de las implementaciones pueden resultar lo suficientemente simples como para estar al alcance de cualquier SUH español, independientemente del tamaño del centro en

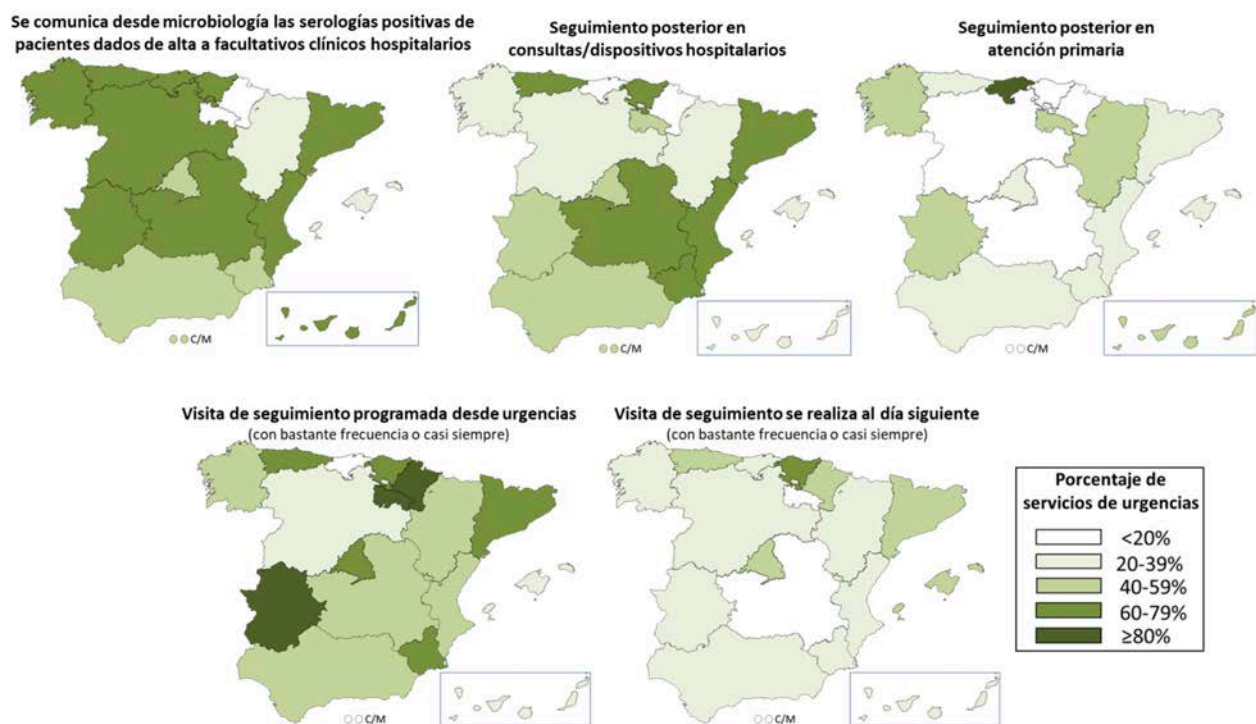


Figura 2 Análisis detallado por comunidad autónoma del seguimiento clínico y de los resultados del paciente diagnosticado en urgencias de infección de transmisión sexual.

el que se ubique o de la afluencia de pacientes que soporte. Además, estos SUH de hospitales de tamaño más reducido dan soporte a más de la mitad de la población española, por lo que no deben quedar excluidos de cualquier actuación de unas enfermedades, las ITS, que son ubicuas y cuyo abordaje no necesita de alta tecnología.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. Primera, los resultados se basan únicamente en la opinión del responsable del SUH y no en la de una muestra de profesionales que trabajen en ellos. Se sabe que la opinión de ambos colectivos puede no ser siempre coincidente [28]. Elegimos esta opción porque la encuesta hacía referencia de forma mayoritaria a cuestiones que conoce dicho responsable y porque, además, permitía definir de forma exacta el universo a encuestar. Ello evita el sesgo de sobreestimar los resultados de determinados centros en los que existe un mayor número de respuestas cuando la encuesta se abre a todos sus profesionales. Segunda, se optó por una valoración cualitativa de los aspectos encuestados y no en una puntuación en una escala cuantitativa visual-analógica, y puede que las diferentes categorías cualitativas no sean equidistantes. Sin embargo, con ello se prefirió una interpretación más homogénea de las valoraciones otorgadas por todos los encuestados. Tercera, no se logró un reclutamiento completo del universo, aunque la participación fue muy alta, cercana al 90%, por lo que consideramos que los resultados obtenidos son fiables y representativos de la situación

en los SUH españoles. Cuarta, por el diseño del estudio, han quedado excluidos los hospitales que atienden selectivamente urgencias específicas obstétrico-ginecológicas, por lo que la situación de la atención en SUH a mujeres con sospecha de ITS puede haber quedado en cierta medida infraestimada. Quinta, algunas de las comunidades autónomas, dado su tamaño, estuvieron representadas por unos pocos centros, y la estimación de la situación en estas comunidades más pequeñas puede haber resultado más sesgada por la falta de respuesta de alguno de sus centros.

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio ofrece una fotografía muy próxima a la realidad asistencial que proporcionan los SUH a los pacientes con sospecha de ITS que no era conocida hasta ahora. Creemos que la información que recoge puede ser útil para implementar medidas de mejora, las cuales deberían encaminarse hacia una mayor protocolización de la asistencia, especialmente en lo que se refiere al enfoque diagnóstico y al seguimiento posterior de estos pacientes. La protocolización de las ITS en urgencias es importante por diversos factores. En primer lugar, los protocolos clínicos recogen el estado de la práctica médica adecuada, basada en la mejor evidencia científica aplicada de forma prudente para una situación concreta, con lo que mejoran la calidad de la atención al facilitar la toma de decisiones al médico. Evitan, pues, la incertidumbre y disminuyen la variabilidad en la práctica clínica. En segundo lugar, las ITS son un problema de

Tabla 3 Comparación de las características hospitalarias y de la atención en urgencias a los pacientes con infección de transmisión sexual en los servicios de urgencias hospitalarios españoles en función del tamaño del hospital y la actividad en urgencias

Características del hospital	Según tamaño del hospital (número de camas)			Según actividad asistencial en urgencias (pacientes/día)		
	Grande	Medio-Pequeño	P*	Alta	Media-Baja	P*
	(≥500)	(<500)		(≥200)	(<200)	
	N=59	N=191		N=114	N=136	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Dispone de servicio/unidad de enfermedades infecciosas	53 (89,8)	61 (32,1)	<0,001	87 (76,3)	27 (20,0)	<0,001
Dispone de microbiólogo de guardia 24/7	41 (69,5)	42 (22,1)	<0,001	57 (50,0)	26 (19,3)	<0,001
Dispone de infectólogo de guardia 24/7	9 (15,3)	3 (1,6)	<0,001	10 (8,8)	2 (1,5)	0,007
Características de la atención en urgencias						
Número de atenciones semanales por sospecha de ITS (mediana (RIC))	5 (2-10)	2 (1-5)	<0,001	4 (2-10)	1 (1-3)	<0,001
En relación a los protocolos asistenciales de urgencias:						
Existe un protocolo de enfoque terapéutico ante una ITS	32 (54,2)	59 (30,9)	0,001	59 (51,8)	32 (23,5)	<0,001
El protocolo de ITS especifica la estrategia diagnóstica a seguir (N=91)	30 (93,8)	54 (91,5)	1,00	54 (91,5)	30 (98,8)	1,00
El protocolo de ITS especifica el tratamiento a administrar (N=91)	32 (100)	58 (98,3)	1,00	59 (100)	31 (96,9)	0,352
El protocolo de ITS especifica derivación a consultas externas hospitalarias (N=91)	32 (100)	50 (84,2)	0,02	57 (96,6)	25 (78,1)	0,005
El protocolo de ITS especifica un servicio en concreto para la derivación (N=91)	30 (93,8)	51 (86,4)	0,287	56 (94,9)	25 (78,1)	0,014
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se recogen muestras de exudados:			0,959	0,002		
Nunca o casi nunca	1 (1,7)	24 (12,6)		3 (2,6)	22 (16,2)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	19 (32,2)	32 (16,6)		29 (25,4)	22 (16,2)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	16 (27,1)	50 (26,2)		34 (29,8)	32 (23,5)	
Siempre o casi siempre (>75% casos)	23 (39,0)	85 (44,5)		48 (42,1)	60 (44,1)	
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se solicitan serologías frente a ITS:			0,027	0,198		
Nunca o casi nunca	7 (11,9)	48 (25,1)		20 (17,5)	35 (25,7)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	21 (35,6)	65 (34,0)		41 (36,0)	45 (33,1)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	15 (25,4)	44 (23,0)		28 (24,6)	31 (22,8)	
Siempre o casi siempre (>75% casos)	16 (27,1)	34 (17,8)		25 (21,9)	25 (18,4)	
Independientemente de que exista un protocolo de ITS, se solicitan serologías frente a VIH:			0,001	0,002		
Nunca o casi nunca	11 (18,6)	66 (34,6)		24 (21,1)	53 (39,0)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	18 (30,5)	68 (35,6)		41 (36,0)	45 (33,1)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	12 (20,3)	30 (15,7)		23 (20,2)	19 (14,0)	
Siempre o casi siempre (>75% casos)	18 (30,5)	27 (14,1)		26 (22,8)	19 (14,0)	
Cuando se extrae serología frente a VIH, se dispone del resultado:			0,184	0,001		
Nunca o casi nunca urgente	26 (44,1)	102 (53,4)		46 (40,4)	82 (60,3)	
En ciertos casos de forma urgente (<25% de los casos)	19 (32,2)	59 (30,9)		39 (34,2)	39 (28,7)	
Frecuentemente de forma urgente (25-75% de los casos)	7 (11,9)	11 (5,8)		12 (10,5)	6 (4,4)	
Siempre o casi siempre de forma urgente (>75% casos)	7 (11,9)	19 (9,9)		17 (14,9)	9 (6,6)	

Tabla 3 Comparación de las características hospitalarias y de la atención en urgencias a los pacientes con infección de transmisión sexual en los servicios de urgencias hospitalarios españoles en función del tamaño del hospital y la actividad en urgencias (cont.)

	Según tamaño del hospital (número de camas)		P*	Según actividad asistencial en urgencias (pacientes/día)		P*
	Grande (≥500)	Medio-Pequeño (<500)		Alta (≥200)	Media-Baja (<200)	
	N=59 n (%)	N=191 n (%)		N=114 n (%)	N=136 n (%)	
Características de la atención en urgencias						
Quando una serología resulta positiva en un paciente dado de alta, microbiología avisa a:			0,138			0,167
Específicamente al médico de urgencias solicitante	9 (15,3)	32 (16,9)		17 (14,9)	24 (17,9)	
Al servicio de urgencias (de forma genérica)	9 (15,3)	32 (16,9)		16 (14,0)	25 (18,7)	
Al servicio de enfermedades infecciosas/medicina interna	23 (39,0)	45 (23,8)		39 (34,2)	29 (21,6)	
No lo comunica (entiende que los harán los solicitantes o atención primaria)	18 (30,5)	80 (42,3)		42 (36,8)	56 (41,8)	
¿Dónde suele remitirse al paciente con ITS tras la atención en urgencias?			0,015			0,005
Atención primaria	12 (20,3)	59 (30,9)		27 (23,7)	44 (32,4)	
Consultas o dispositivos hospitalarios	41 (69,5)	92 (48,2)		73 (64,0)	60 (44,1)	
Variable, a discreción del facultativo	6 (10,2)	40 (20,9)		14 (12,3)	32 (23,5)	
Al alta, ¿se le proporciona al paciente día y hora al alta para el seguimiento asistencial?			0,710			0,562
Nunca o casi nunca	15 (25,4)	48 (25,1)		25 (21,9)	38 (27,9)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	11 (18,6)	38 (19,9)		25 (21,9)	24 (17,6)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	11 (18,6)	45 (23,6)		26 (22,8)	30 (22,1)	
Siempre o casi siempre (>75% casos)	22 (37,3)	60 (31,4)		38 (33,3)	44 (32,4)	
¿Se le atiende al día siguiente de su asistencia en urgencias?			<0,001			<0,001
Nunca o casi nunca	16 (27,1)	72 (37,7)		34 (29,8)	54 (39,7)	
En ciertos casos (<25% de los casos)	11 (18,6)	70 (36,6)		26 (22,8)	55 (40,4)	
Frecuentemente (25-75% de los casos)	14 (23,7)	33 (17,3)		27 (23,7)	20 (14,7)	
Siempre o casi siempre (>75% casos)	18 (30,5)	16 (8,4)		27 (23,7)	7 (5,1)	

*Calculado mediante el test de chi- cuadrado de tendencia lineal en aquellas variables categóricas con significado ordinal

ITS: infección de transmisión sexual

Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p<0,05)

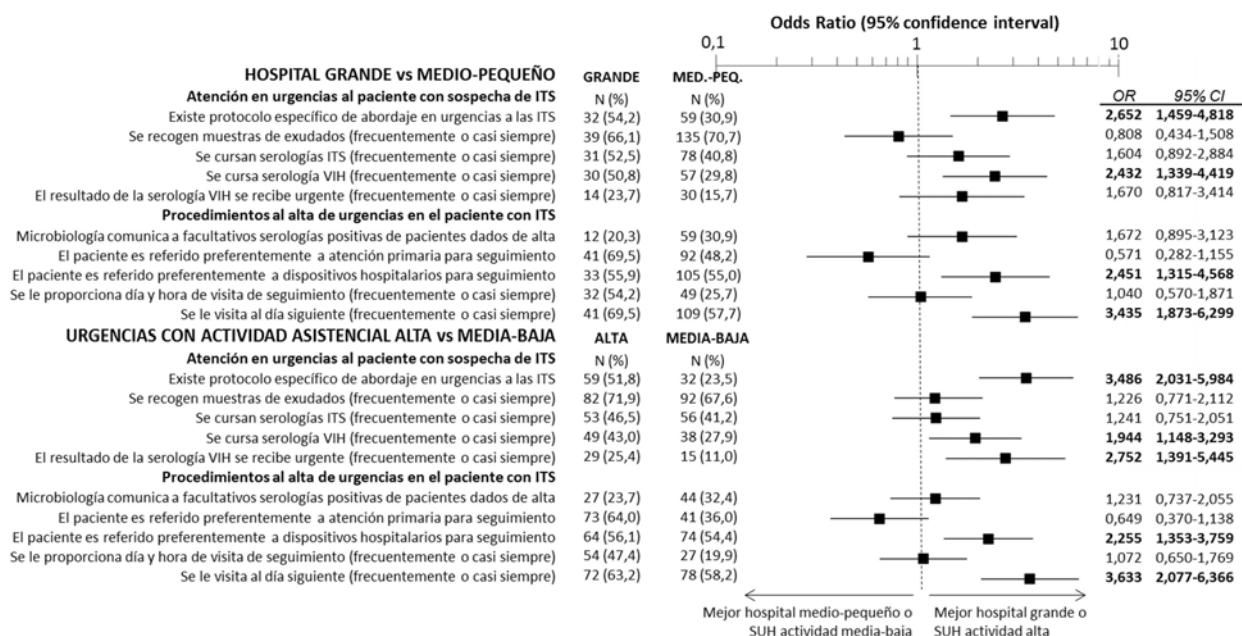


Figura 3 Comparación de la atención realizada en urgencias y de los procedimientos al alta en el paciente con sospecha de infección de transmisión sexual en función del tamaño del hospital y de la actividad del servicio de urgencias

ITS: infección de transmisión sexual; SUH: servicio de urgencias hospitalario
Los valores de odds ratio en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$)

salud pública por lo que su adecuado manejo tiene implicaciones no solo para el paciente que está siendo atendido en ese momento. En tercer lugar, la toma de muestras, su transporte y su procesamiento son especialmente importantes en algunas ITS frecuentes como la infección gonocócica, ya que *Neisseria gonorrhoeae* es muy sensible a las condiciones ambientales. En cuarto lugar, la sucesiva aparición de resistencias antibióticas al gonococo ha obligado a modificaciones frecuentes de las guías de tratamiento empírico de las ITS a nivel mundial [29]. Finalmente, asegurar el seguimiento posterior de este tipo de pacientes es crucial de cara a asegurar la curación clínica, despistaje de otras ITS, interrumpir la cadena de transmisión mediante el estudio y tratamiento de sus parejas e implementar medidas preventivas y de promoción de la salud sexual. En este sentido, a destacar la posibilidad, en este grupo poblacional, de mejorar la detección de la infección oculta por el VIH, circunstancia más prevalente que en la población general.

AGRADECIMIENTOS

A Alicia Díaz, por su extraordinaria profesionalidad en la labor de identificación y contacto con los responsables de todos los servicios de urgencias hospitalarios españoles.

FINANCIACIÓN

Trabajo financiado por una ayuda no condicionada de La-

boratorios Gilead.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

- del Romero J, García-Pérez JN, Espasa-Soley M. Prevención y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en personas con alto riesgo, incluyendo pacientes infectados por el VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2019; 37:117-126. doi: 10.1016/j.eimc.2018.11.008
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual en España, 2017. (Consultado 04-03-2021). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Vigilancia_ITS_1995_2017_def.pdf
- López de Munain J. Epidemiología y control actual de las infecciones de transmisión sexual. papel de las unidades de ITS. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37:45-9. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.015
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Gonorrhoea*. En: ECDC, editores. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. (Consultado 13-6-2020). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2016>

5. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública-Plan Nacional sobre el Sida; 2018. (Consultado 11-6-2020). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Vigilancia ITS_2016.pdf
6. Jiménez Moreno FX. ¿Estamos utilizando nuestros servicios de urgencias como si fueran Google?. *Emergencias*. 2019;31(4):225-226. PMID: 31347800
7. Pfennig CL. Sexually Transmitted Diseases in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2019; 37:165-192. doi: 10.1016/j.emc.2019.01.001
8. Miró O, Escalada X, Gené E, Boqué C, Jiménez Fábrega FX, Netto C, et al. Estudio SUHCAAT (1): mapa físico de los servicios de urgencias hospitalarios de Cataluña. *Emergencias*. 2014; 26:19-34.
9. Pearson WS, Peterman TA, Gift TL. An increase in sexually transmitted infections seen in US emergency departments. *Prev Med*. 2017; 100:143-144. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.04.028
10. Pearson WS, Tao G, Kroeger K, Peterman TA. Increase in urgent care center visits for sexually transmitted infections, United States, 2010-2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:367-369. doi: 10.3201/eid2302.161707
11. Miró O, Sánchez M, Millá J. Hospital mortality and staff workload. *Lancet*. 2000; 356:1356-7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74269-0
12. Miró O, Antonio MT, Jiménez S, De Dios A, Sánchez M, Borrás A, Millá J. Decreased health care quality associated with emergency department overcrowding. *Eur J Emerg Med*. 1999; 6:105-7. doi: 10.1097/00063110-199906000-00003
13. Zamora-Soler JÁ, Maturana-Ibáñez V, Castejón-de la Encina ME, García-Aracil N, Lillo-Crespo M. Utilización e implementación de indicadores de calidad para evaluar la atención en las emergencias extrahospitalarias: revisión sistemática. *Emergencias*. 2019; 31:346-52. PMID: 31625307
14. Alquézar-Arbé A, Piñera P, Jacob J, Martín A, Jiménez S, Llorens P, et al. Impacto organizativo de la pandemia COVID-19 de 2020 en los servicios de urgencias hospitalarios españoles: resultados del estudio ENCOVUR. *Emergencias*. 2020;32:320-31. PMID: 33006832
15. González Del Castillo J, Cánora Lebrato J, Zapatero Gaviria A, Barba Martín R, Prados Roa F, Marco Martínez J. Epidemia por COVID-19 en Madrid: crónica de un reto. *Emergencias*. 2020; 32:191-3. PMID: 32395928
16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Catálogo Nacional de Hospitales 2019 (Consultado 11-6-2020). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centros-ServiciosS-NS/hospitales/docs/CNH2019.pdf>
17. Escalada X, Sánchez P, Hernández R, Gené E, Jacob J, Alonso G, et al. Estudio SEPHCAAT: análisis de los servicios de emergencias prehospitalarios en Cataluña. *Emergencias*. 2020; 32:90-6. PMID: 32125107
18. AIDS Study Group (GESIDA), National Aids Plan; STI Study group of the SEIMC (GEITS); Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology; Spanish Society for Pediatric Infectious (SEIP). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:576-585. doi: 10.1016/j.eimc.2017.06.004
19. Klein PW, Martin IB, Quinlivan EB, Gay CL, Leone PA. Missed opportunities for concurrent HIV-STD testing in an academic emergency department. *Public Health Rep*. 2014; 129(Suppl 1):12-20. doi: 10.1177/00333549141291s103
20. Agustí C, Fernández L, Mascort J, Carrillo R, Casabona J. Barreras para el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual y virus de la inmunodeficiencia humana en atención primaria en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:451-4. doi: 10.1016/j.eimc.2012.12.012
21. González Del Castillo J, Burillo-Putze G, Cabello A, Curran A, Jaloud Saavedra E, Marchena MJ, et al. Recomendaciones dirigidas a los servicios de urgencias para el diagnóstico precoz de pacientes con sospecha de infección por VIH y su derivación para estudio y seguimiento. *Emergencias*. 2020;32:416-26. PMID: 33275363
22. Fernández Alonso C, Quintela Jorge Ó, Ayuso Tejedor S, Santiago-Sáez AE, González Armengol JJ. Intoxicación aguda por nuevas drogas de abuso en probables casos de sumisión química oportunista o mixta y chemsex en pacientes con VIH atendidos en urgencias. *Emergencias*. 2019;31:289-290. PMID: 31347812
23. Galicia M. Efectos adversos agudos en usuarios de drogas sintéticas: una aproximación a la magnitud del problema en España. *Emergencias*. 2020;32:7-8. PMID: 31909906
24. Otero-Guerra L, Fernández-Blázquez A, Vázquez F. Diagnóstico rápido de las infecciones de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35:444-50. doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.004
25. Díaz A, Garriga C, Varela JA, Sanz I, Fernández E, Boronat J, et al. Gonorrhoea diagnoses in a network of STI clinics in Spain: Differences by sex and transmission route. *BMC Public Health* 2013; 13:1093. doi: 10.1186/1471-2458-13-1093
26. Otero-Guerra L, Gil-Alonso L, López-de Munain J, del Romero-Guerrero J, Serra-Pladevall J, Vázquez F. Encuesta de recursos diagnósticos de las ITS en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2021 (en prensa). doi: 10.1016/j.eimc.2020.06.018
27. Rey del Castillo J. ¿Son los servicios regionales de salud en España la garantía de la protección sanitaria universal? *Rev Administr Sanit Siglo XXI* 2007; 5:35-60. (Consultado 11-6-2020). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-son-servicios-regionales-salud-espana-13100314>
28. Jacob J, Gené E, Alonso G, Rimbau P, Zorrilla J, Casarramona F, et al. Estudio SUHCAAT-5: comparación de la percepción de la calidad de los servicios de urgencias de Cataluña entre los profesionales sanitarios y sus responsables. *Emergencias*. 2018;30:45-9. PMID: 29437310
29. Barberá MJ, Serra-Pladevall J. Gonococcal infection: An unresolved problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37:458-466. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.008

Jordi Reina
Ricardo M. Arcay
María Busquets
Herminia Machado

Impacto de las medidas higiénicas y de distanciamiento social frente al SARS-CoV-2 sobre las infecciones respiratorias causadas por otros virus

Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases. Facultad de Medicina UIB. Palma de Mallorca.

Article history

Received: 21 January 2021; Revision Requested: 7 February 2021; Revision Received: 19 February 2021; Accepted: 2 March 2021; Published: 23 April 2021

RESUMEN

Introducción. Para el control de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 se determinó en todos los países la implantación de medidas de confinamiento social e higiénicas. Estas medidas disminuyen la circulación de la mayoría de los virus respiratorios que se transmiten preferentemente por vía aérea y contacto.

Material y métodos. Se ha analizado de forma comparativa el impacto de estas medidas sobre los virus respiratorios no-Covid durante el período agosto-diciembre de 2020 y 2019. A todos los aspirados nasofaríngeos que fueron negativos frente al SARS-CoV-2 por RT-PCR y persistía la sospecha de infección respiratoria aguda se les sometió a una nueva RT-PCR que amplifica de forma simultánea y diferencial 21 virus respiratorios diferentes.

Resultados. En el año de la pandemia se detectó un descenso del 36,6% en el número de muestras respiratorias estudiadas y del 66% en su positividad en relación con el año 2019. Todos los virus mostraron porcentajes de reducción de entre el 40-100%. Los únicos virus que circularon durante y después del confinamiento nacional fueron los rinovirus (74,1%), adenovirus (10,1%) y enterovirus (9,6%).

Conclusión. Las medidas utilizadas para el control de la infección por el SARS-CoV-2 también han afectado a la circulación comunitaria de la mayoría de virus respiratorios incluidos la gripe y el virus respiratorio sincitial.

Palabras Clave: SARS-CoV-2; Otros virus respiratorios; Medidas de prevención; Distanciamiento social

Impact of hygienic and social distancing measures against SARS-CoV-2 on respiratory infections caused by other viruses

ABSTRACT

Introduction. To control the pandemic caused by SARS-CoV-2, the implementation of social and hygienic confinement measures was determined in all countries. These measures reduce the circulation of most respiratory viruses that are transmitted preferentially by air and contact.

Material and methods. The impact of these measures on non-Covid respiratory viruses during the period August-December 2020 and 2019 has been comparatively analyzed. To all nasopharyngeal aspirates that were negative against SARS-CoV-2 by RT-PCR and the suspicion of acute respiratory infection persisted, were subjected to a new RT-PCR that simultaneously and differentially amplifies 21 different respiratory viruses.

Results. In the year of the pandemic, a 36.6% decrease was detected in the number of respiratory samples studied and 66% in their positivity in relation to 2019. All viruses showed reduction percentages of between 40-100%. The only viruses that circulated during and after national lockdown were rhinovirus (74.1%), adenovirus (10.1%), and enterovirus (9.6%).

Conclusion. The measures used to control the SARS-CoV-2 infection have also affected the community circulation of most respiratory viruses including influenza and respiratory syncytial virus.

Keywords: SARS-CoV-2; Other respiratory viruses; Preventive measures; Social distancing

INTRODUCCIÓN

La irrupción en nuestro país de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 a partir del mes de marzo, determinó la instau-

Correspondencia:

Jordi Reina

Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases. Facultad de Medicina UIB. Carretera de Valldemossa 79, 07120 Palma de Mallorca.

E-mail: jorge.reina@ssib.es

ración de un proceso de confinamiento nacional (14 de marzo de 2020) como principal medida para disminuir la difusión de la infección. Además, se decidió la implementación del distanciamiento social y de medidas higiénicas tales como el uso de mascarillas, el lavado de manos y el empleo de geles hidroalcohólicos para desinfección general (las denominadas medidas no farmacológicas). Tras este período se estableció a partir del 25 de mayo la denominada desescalada durante la cual se mantuvo el distanciamiento social y el resto de medidas higiénicas.

El objetivo de todas estas medidas era la disminución de los procesos de transmisión del nuevo virus, que al ser de tipo respiratorio se transmite preferentemente por vía aérea (gotas y aerosoles) y por contacto directo con secreciones o fómites contaminados [1-3]. Varios estudios ya habían demostrado la eficacia de estas medidas en la disminución de las infecciones causadas por el SARS-CoV-2 en otros países; así en Holanda estas medidas comportaron una reducción media del 71% en el número de contactos a nivel comunitario [2], del 74% en el Reino Unido [4] y del 86-88% en China [5].

La eficacia demostrada de estas medidas frente al SARS-CoV-2 [6] plantean la posibilidad de que también posean un efecto beneficioso, es decir reductor, sobre el resto de infecciones respiratorias víricas que también utilizan los mismos mecanismos de transmisión [7,8]. Ya previamente se habían descrito disminuciones drásticas en la incidencia de la gripe en el hemisferio sur durante los meses de circulación en estas zonas (junio-agosto 2020) [8-11].

Para intentar comprobar el efecto de estas medidas preventivas en la población se ha estudiado de forma prospectiva y comparativa la detección de los virus respiratorios clásicos no-SARS-CoV-2 en las muestras respiratorias de los pacientes con un síndrome respiratorio agudo durante el período abril-diciembre de 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha analizado la incidencia de los virus respiratorios clásicos durante el período abril-diciembre de 2020 en comparación con el mismo período de 2019. Se inició el análisis en el mes de abril para permitir unas dos semanas de margen desde el confinamiento nacional al posible impacto sobre este tipo de infecciones respiratorias.

A todos los pacientes que presentaban un cuadro respiratorio agudo se les tomó un exudado nasofaríngeo que fue remitido al laboratorio en un medio de transporte para virus (VTM, Vircell, Granada). La detección del SARS-CoV-2 se realizó mediante una RT-PCR en tiempo real comercial (Allplex 2019-nCoV Assay; Seegen, Corea del Sur). De las >2.000 muestras respiratorias recibidas cada día para la detección del SARS-CoV-2 (actuamos como centro de referencia para primaria y hospitalaria), solamente se realizó la detección de los otros virus respiratorios en aquellas muestras que, siendo negativas frente a este virus, persistiera la sospecha clínica de infección respiratoria aguda de causa viral y tras su solicitud expresa por parte del médico responsable del paciente. Estos virus se de-

tectaron a partir de la misma muestra utilizando una RT-PCR múltiple en tiempo real comercial (Allplex Respiratory Assay; Seegen, Corea del Sur) que detecta de forma simultánea y diferencial 21 virus distintos.

RESULTADOS

En el período de estudio de 2020 se analizaron 2.953 muestras respiratorias frente a las 4.658 de 2019, representando una disminución del 36,6%. La disminución mas significativa se observó durante el período agosto-diciembre que fue del 52,2% y que se incrementó al 56,6% en el último trimestre de 2020 (Figura 1).

El porcentaje de positividad global de las muestras respiratorias en 2020 fue del 13,3% frente al 39,1% de 2019 (disminución del 66%). Este valor osciló entre el 4,3% de junio y el 24,7% de octubre (Figura 2).

El número total de muestras positivas en 2020 fue de 395 frente a las 1.823 de 2019 (reducción del 78,4%). En la Tabla 1 se expone la detección de los principales virus respiratorios estudiados y su evolución comparada entre 2019 y 2020. Todos los virus han mostrado una significativa reducción de su porcentaje de positividad sobre el total de muestras analizadas. Los virus que menos han disminuido son los únicos que han predominado en 2020 (adenovirus, rinovirus y enterovirus). Las diferencias porcentuales entre el total de muestras positivas se exponen en la Tabla 2. De nuevo se observa un incremento muy elevado de los anteriores virus respiratorios y un descenso del resto a expensas de ellos.

En la Figura 3 se exponen la evolución de los porcentajes semanales de positividad de las muestras respiratorias en comparación con los tres últimos años. Las semanas 21 (mayo) y 24 (junio) presentaron los porcentajes de positividad mas bajos detectado en 2020, correspondiendo a un 1,1 y 1,7% del total. En estas semanas el porcentaje fue del 40 y 45,8% y 36 y 34,3% en 2018 y 2019.

DISCUSIÓN

Frente a la pandemia causada por el SARS-CoV-2 la mayoría de países decidieron establecer un conjunto de restricciones epidemiológicas contundentes (confinamiento, distanciamiento social, cierre de escuelas y obligatoriedad del uso de mascarillas) con el objetivo de detener o dificultar la transmisión del virus [3,6]. Todas estas medidas afectaron así mismo a aquellos virus que se transmitían preferentemente por vía respiratoria. Los primeros estudios demostraron que se interrumpió o descendió significativamente la epidemia estacional de gripe [8-11]. También se comprobó una disminución de la circulación y de las infecciones respiratorias por otros virus como el rinovirus o adenovirus [12-14]; estos virus en condiciones normales se detectan siempre a lo largo de todo el año y pueden considerarse como representantes del viroma respiratorio humano, además por carecer de envoltura son resistentes a la mayoría de los antisépticos y geles hidroalcohólicos [7,15,16].

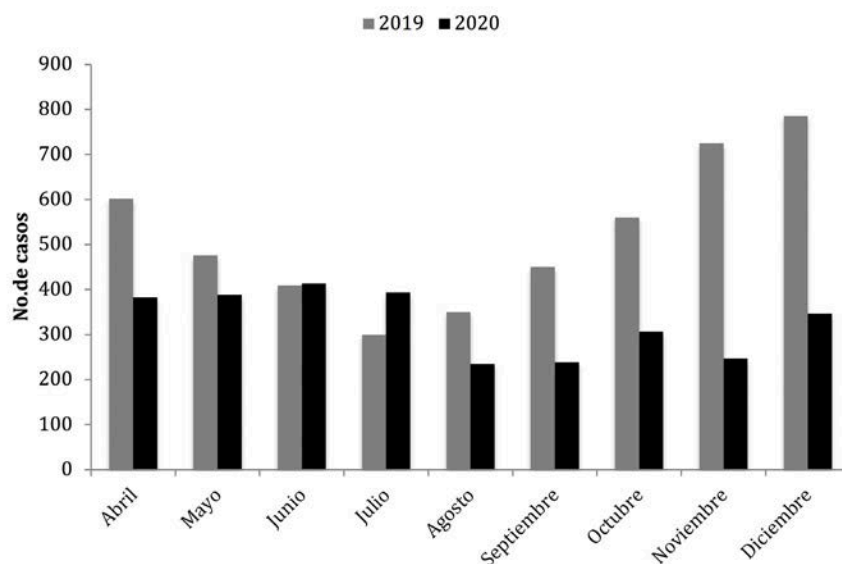


Figura 1 Evolución del número de muestras analizadas en cada uno de los diferentes meses de 2019 y 2020.

En nuestro estudio, tras el confinamiento nacional decretado el 14 de marzo de 2020 se observa un descenso progresivo, a diferencia de los dos años previos, en el porcentaje de positividad de las diferentes muestras respiratorias hasta alcanzar el valor mínimo del 1,1% (mayo). Este descenso no puede atribuirse sólo a la disminución del número de muestras analizadas (36,6%), sino a la aparente no circulación de la mayoría de virus respiratorios entre la población que determinó una disminución de la positividad global del 66%.

Como han observado Wiese et al. [1] las medidas de distanciamiento social han determinado un descenso significativo en el número global y positividad de las muestras de pacientes con síndromes respiratorios agudos no-Covid-19. También Backer et al. [2] han comunicado como estas medidas comportaban una reducción de los contactos comunitarios de entre 3,7-12,5 personas/individuo y una disminución global de los mismos del 71%; además esta reducción era mayor en los niños y menor en las personas de más de 80 años. Por su parte De Salazar et al. [17] en nuestro país han comprobado como las medidas de restricción social han afectado de modo diferente a los distintos grupos de edad, siendo los más afectados los mayores de 60 años, generalmente más cumplidores de estas restricciones.

Varios autores atribuyen a la disminución de las infecciones respiratorias agudas víricas en la comunidad al papel de la población infantil en la pandemia [18]. El cierre de las escuelas y el confinamiento social podrían haber contribuido a este fenómeno, muy especialmente frente a la gripe y el virus respiratorio sincitial. Así Angoulvant et al. [19] han observado como el distanciamiento social ha comportado un descenso del 45% en los ingresos y un 70% en las consultas

externas infantiles con una disminución muy significativa de las infecciones respiratorias agudas del tipo bronquiolitis, rinitis y otitis media.

Al analizar los diferentes virus respiratorios podemos comprobar un descenso generalizado de todos ellos con unos porcentajes muy elevados en comparación con 2019. Evidentemente los virus más epidémicos o estacionales han sido los más afectados, de este modo hemos detectado una desaparición total de los virus gripales y del virus respiratorio sincitial en el último trimestre de 2020. Coincidimos con estos datos con los comunicados por Oster et al. [3] que observan la reducción del 100% en estos mismos virus. Dado que estos autores estudiaron pacientes ingresados y sólo en el período de abril a agosto de 2020, sus datos deben tomarse con precaución, pero estudios previos ya mostraron la interrupción o desaparición de los virus gripales [10,11].

El único virus respiratorio que ha seguido circulando en la comunidad, a pesar del confinamiento, ha sido el rinovirus, que ha estado presente a lo largo de todo el período analizado de 2020. Sin embargo, también se ha visto afectado ya que fue el único responsable de los porcentajes de positividad inferiores al 2% de los meses de mayo y junio.

La circulación continua del rinovirus, posteriormente seguida por los adenovirus y enterovirus en la desescalada, confirma la escasa eficacia de los geles hidroalcohólicos en estos virus. Todos ellos son virus sin envoltura y por lo tanto resistentes a estos compuestos, además de que se transmiten con elevada eficacia no sólo por vía aérea [7,8]. Además, el rinovirus y los adenovirus podrían considerarse como marcadores del viroma nasal y faríngeo humano, de modo que el reinicio del contacto social permitió su reaparición en estos

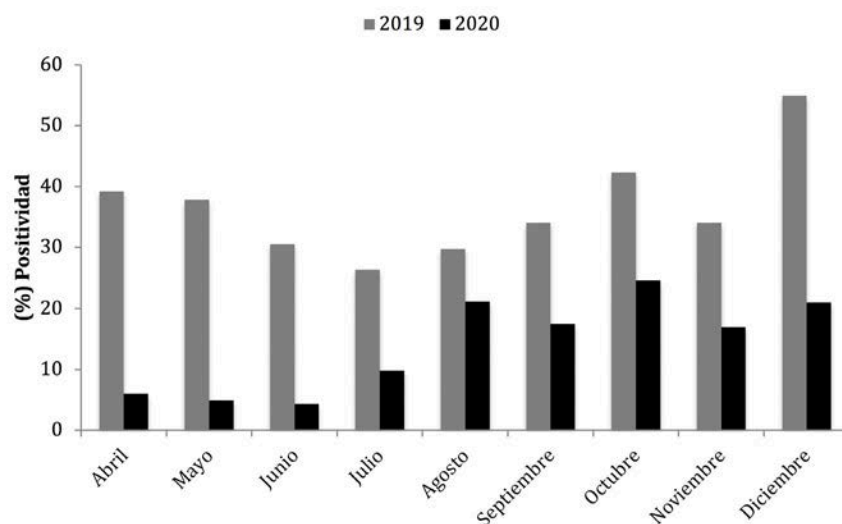


Figura 2 Evolución del porcentaje de positividad de las muestras analizadas en cada uno de los diferentes meses de 2019 y 2020.

Tabla 1 Detección de los principales virus respiratorios no-SARS-CoV-2 en el período abril-diciembre de 2019 y 2020.					
	2019 n	Porcentaje del total muestras (4.658) ^a	2020 n	Porcentaje del total muestras (2.953) ^a	Porcentaje de reducción ^b
Adenovirus	161	3,4	40	1,3	61,8
Gripe A	109	2,3	0	0,0	100,0
Gripe B	23	0,4	0	0,0	100,0
VPI	251	5,3	3	0,1	98,2
Rinovirus	748	16,0	293	9,9	38,2
VRS-A	165	3,5	0	0,0	100,0
VRS-B	45	0,9	0	0,0	100,0
Bocavirus	53	1,1	11	0,3	72,3
Metapneumovirus	100	2,1	5	0,1	95,3
CoV	73	1,5	5	0,1	93,4
Enterovirus	95	2,0	38	1,2	40,0
Total	1.823		395		

n.: Número de muestras positivas; ^aPorcentaje de positividad sobre total muestras analizadas; ^bPorcentaje de reducción entre 2019 y 2020; VPI: Virus de la Parainfluenza 1-4; CoVs: Coronavirus OC43, NL63 y 229E

territorios corporales [8,15]. Este hecho podría explicar que fueran el 74,1% de todos los virus detectados en el período de 2020 con un incremento del 80,2% respecto a 2019. Los tres virus anteriores han representado el 93,9% de todos los detectados en este período frente al 49,5% de los detectados en 2019.

De este modo hemos podido confirmar como en nuestra zona el confinamiento y las restricciones sociales han determinado una disminución significativa del número y de la positividad de las muestras respiratorias que se ha ido recuperando a partir del mes de septiembre tras el inicio del curso escolar y de la actividad laboral y social, aunque con restricciones parciales.

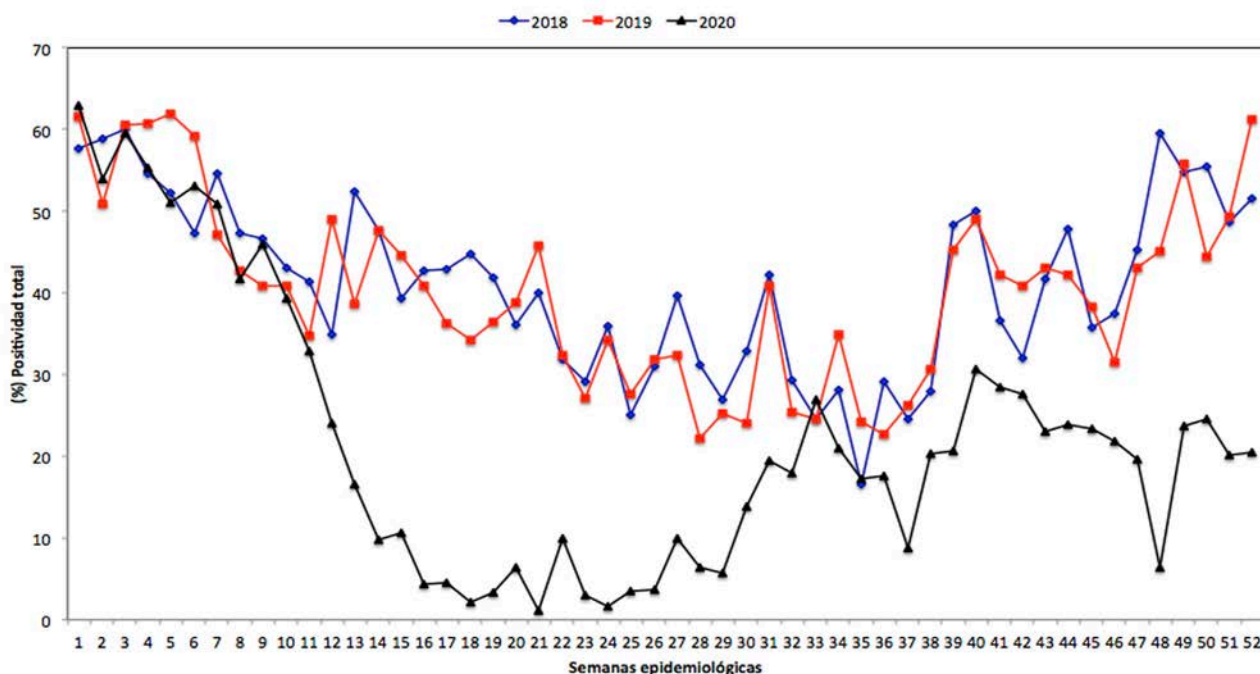


Figura 3 Evolución semanal de los porcentajes de positividad de las muestras respiratorias durante el período 2018-2020.

Tabla 2	Diferencias entre los porcentajes de positividad detectados en los diferentes virus respiratorios		
	2019 ^a	2020 ^a	(%) Variación
Adenovirus	8,8	10,1	+14,7
VPI	13,7	0,7	-94,9
Rinovirus	41,1	74,1	+80,2
Bocavirus	2,9	2,7	-6,9
Metapneumovirus	5,4	1,2	-77,8
CoVs	4,0	1,2	-70,0
Enterovirus	5,2	9,6	+84,6

^aPorcentaje de positividad sobre total muestras positivas

VPI: Virus de la Parainfluenza 1-4; CoVs: Coronavirus OC43, NL63 y 229E

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Wiese AD, Everson J, Grijalva CG. Social distancing measures: evidence of interruption of seasonal influenza activity and early lessons of the SARS-CoV-2 pandemic. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa834.
- Backer JA, Mollema L, Klinkenberg D, van der Klis FRM, de Melker HE, van den Hof S et al. The impact of physical distancing measures against COVID-19 transmission on contacts and mixing patterns in the Netherlands: repeated cross-sectional surveys. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.05.18.20101501.
- Oster Y, Michael-Gayego A, Rivkin M, Levinson L, Wolf DG, Nir-Paz R. Decreased prevalence rate of respiratory pathogens in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: possible role for public health containment measures?. *Clin Microbiol Infect* 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.007.
- Jarvis CI, Van Zandvoort K, Gimma A, Prem K and CMMID COVID-19 working group. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med* 2020; 18:124. doi:10.1186/s12916-020-01597-8.
- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science* 2020. doi:10.1126/science.abb8001.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ on behalf of the COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort study. Physical distancing, face masks and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19:

- a sustematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395:1973-87. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
7. Jacobs SE, Lamson DM, St.George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:135-62. doi:10.1128/CMR.00077-12.
 8. Souza LDC, Blawid R, Silva JMF, Nagata T. Human virome in nasopharynx and thraqueal secretion samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2019; 3:114:e190198. doi:10.1590/0074-02760190198.
 9. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Mondolfi AP. Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus?. *J Med Virol* 2020; 92:1699-1700. doi:10.1002/jmv.25953.
 10. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *JAMA* 2020; 323:196971. doi:10.1001/jama.2020.6173.
 11. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Fasce Pineda R et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic. United States, Australia, Chile and South Africa, 2020. *MMWR* 69:1305-9. doi:10.15585/mmwr.mm6937a6.
 12. Nolen LD, Seeman S, Bruden D, Klejka J, Desnoyers C, Tiesinga J et al. Impact of social distancing and travel restrictions on non-coronavirus disease 2019 (Non-COVID-19) respiratory hospital admissions in Young children in rural Alaska. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1328.
 13. Tammes P. Social distancing, population density and spread of COVID-19 in England: a longitudinal study. *BJGP Open* 2020. doi:10.3399/bjgpopen20X10116.
 14. Sberna G, Amendola A, Valli MB, Carletti F, Capobianchi MR, Bordini L et al. Trend of respiratory pathogens during the COVID-19 epidemic. *J Clin Virol* 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104470.
 15. Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42:805-15. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.003.
 16. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell* 2014; 157:142-50. doi:10.1016/j.cell.2014.02.032.
 17. De Salazar PM, Gómez-Barroso D, Pampaka D, Gil JM, Peñalver B, Fernández-Escobar C, Lipsitch M et al. Lockdown measures and relative changes in the age-specific incidence of SARS-CoV-2 in Spain. *Epidemiol Infect* 2020; 148:e268, 1-5. doi:10.1017/S0950268820002551.
 18. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of social distancing due to the COVID-19 pandemic on the incidence of viral respiratory tract infections in children in Finland during early 2020. *Ped Infect Dis J* 2020; 39:e43-e47. doi:10.1097/INF.0000000000002845.
 19. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A et al. Coronavirus disease 2019 pandemic: impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections. A time series analysis. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa710.

Diego Cecchini¹
Javier Sfalcin²
Inés Zapiola³
Alan Gómez²
Silvina Fernández Giuliano³
Lilia Mammana³
Analía Seravalle²
Claudia Rodríguez¹
Fabian Fay²
María Belén Bouzas³

Reverse transcriptase and protease inhibitors mutational viral load in HIV infected pregnant women with transmitted drug resistance in Argentina

¹Infectious Diseases Unit, Hospital Argerich, Buenos Aires, Argentina

²CIBIC, Rosario, Argentina

³Virology Unit, Hospital Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Article history

Received: 25 January 2021; Revision Requested: 18 February 2021; Revision Received: 5 April 2021; Accepted: 9 April 2021; Published: 4 June 2021

ABSTRACT

Objective. Argentina has reported high levels of transmitted drug resistance (TDR), in HIV-infected pregnant women by population sequencing. We aimed to describe, in patients with TDR, the percentage of quasiespecies harboring resistance mutations (RAMs) and mutational load (ML).

Patients and Methods. Retrospective study in a cohort of 40 naïve HIV-infected pregnant women, whose pretreatment samples had been genotyped by TRUGENE (period 2008-2014). Samples were re-sequenced with Ultra-deep Sequencing and ML was calculated considering baseline HIV-1 RNA load multiplied by the frequency of quasiespecies harboring RAMs.

Results. TDR for NNRTIs, NRTIs and PIs was 17.5% (n=7 patients), 10% (n=4), 12.5% (n=5) respectively. Predominant NNRTI RAMs were K103N (n=4; 10%) and G190A/E/S (n=3; 7.5%). For NNRTIs, 78% of RAMs were present in >93.5% of viral population and ML was >1000 copies/mL (c/mL) for 89%, with a median (IQR) of 8330 c/mL (7738-29796). The following NRTI RAMs were described (per patient: % of quasiespecies, ML): T215I (99.7%, 11014 c/mL); D67G (1.28%, 502 c/mL); M41L (79.8%, 88578 c/mL) and M184I (1.02%, 173 c/mL). Most frequent PI-RAMs were I85V, M46I, I50V and L90M (n=2, 5% each). For PIs, quasiespecies with RAMs were <2.3% of viral population and ML was <350 c/mL for 77.8% of them.

Conclusion. NNRTI-RAMs are predominant within the viral population, usually exceeding the threshold of 1000 c/mL, indicating potential higher risk of perinatal transmission. Conversely, PI mutations appear mostly as minority variants, with potential lower risk of transmission. Among NRTI, quasiespecies harboring RAMs and ML values were variable.

Keywords: drug resistance, HIV, pregnancy.

Correspondence:
Diego Martín Cecchini
Hospital Cosme Argerich, Almirante Brown 240, Buenos Aires 1155AHD, Argentina.
Phone: +54 11 4121-0828.
Fax: +54 11 4307-5952.
E-mail: diegocec@gmail.com

Carga viral mutacional para inhibidores de la transcriptasa reversa y proteasa en embarazadas infectadas por VIH con resistencia transmitida en Argentina

RESUMEN

Objetivos. Argentina ha informado de altos niveles de farmacoresistencia transmitida (TDR), en mujeres embarazadas infectadas por el VIH por secuenciación poblacional. Nuestro objetivo fue describir, en pacientes con TDR, el porcentaje de cuasiespecies que albergan mutaciones de resistencia (RAM) y la carga mutacional (ML).

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo en una cohorte de 40 mujeres embarazadas VIH positivas naïve, cuyas muestras pretratamiento habían sido genotipificadas por TRUGENE (período 2008-2014). Las muestras se genotipificaron por secuenciación ultraprofunda y se calculó la ML considerando la carga viral multiplicada por la frecuencia de las cuasiespecies que albergan RAMs.

Resultados. La TDR para ITINN, ITIAN e IP fue del 17,5% (n=7 pacientes), 10% (n=4), 12,5% (n=5) respectivamente. Las RAMs ITINN predominantes fueron K103N (n=4; 10%) y G190A/E/S (n=3; 7,5%). Para los ITINN, el 78% de los RAM estaban presentes en >93,5% de la población viral y la ML fue >1000 copias/mL (c/mL) para el 89%, con una mediana (IQR) de 8330 c/mL (7738-29796). Se describieron los siguientes RAM de ITIAN (% de cuasiespecies, ML): T215I (99,7%, 11014 c/mL); D67G (1,28%, 502 c/mL); M41L (79,8%, 88578 c/mL) y M184I (1,02%, 173 c/mL). Las IP-RAMs más frecuentes fueron I85V, M46I, I50V y L90M (n=2, 5% cada una). Para los IP, las cuasiespecies con RAMs fueron <2,3% de la población viral y la ML fue <350 c/mL para el 77,8% de ellas.

Conclusión. Los ITINN-RAMs son predominantes dentro de la población viral, por lo general superan el umbral de 1000 c/mL, que indicaría un riesgo potencial más alto de transmisión

perinatal. Por el contrario, las mutaciones de IP aparecen principalmente como variantes minoritarias, con un riesgo menor de transmisión. Para ITIAN, las cuasiespecies que albergan RAM y los valores de ML fueron variables.

Palabras clave: resistencia a antirretrovirales, VIH, embarazo

INTRODUCTION

HIV mother-to-child transmission (MTCT) remains high (>4%) in Argentina and several countries of Latin America. Despite massive public health efforts, perinatal HIV transmission occurs often among women who present late in pregnancy, those with non-adherence to prescribed ART (antiretroviral therapy), antiretroviral drug resistance issues, or late entry into care. In Argentina, the provision of antiretroviral drugs is ensured by the state, free of charge, to all HIV-positive patients. ART is mandatory for pregnant women to suppress HIV replication to prevent MTCT [1-5].

The emergence of primary mutations in the viral genome is a major cause of drug resistance, which in turn can lead to treatment failure. Thus, the presence of drug resistance-associated mutations (RAMs) in HIV-infected pregnant women (HPW) may increase the risk of perinatal transmission and impact the women's future treatment options. According to most recent epidemiological surveys, levels of transmitted drug resistance (TDR) in Argentina are high, including pregnant women (>10%, especially to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) [6-9]. For such reason, national guidelines currently recommend performing resistance testing to every HPW and with detectable viremia. The high levels of HIV drug resistance observed in HPW might compromise the efficacy of maternal ART and neonatal prophylaxis [2-4].

In Argentina pregnant women's plasma samples are routinely processed by population sequencing, which only detects mutations present in >20% of viral population [4]. Ultra-deep Sequencing (UDS) technology is not routinely available in our country and allows readings applying different filters for detection within viral population. Applying this technology among HPW's resistance samples allows not only a more sensible detection of RAMs (1% of viral population), but also can provide with accuracy the proportion of quasispecies harboring each resistance mutation [10-12]. In this context, it would be of major impact to describe prevalence of RAMs among HPW by UDS, contributing to better quality resistance surveillance statistics and providing a quantification of the mutational viral load (ML) of each RAM.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective cross-sectional study was performed in plasma samples from a cohort of HPW. Women in this cohort were enrolled in a reference public Hospital in Buenos Aires city from 2008 until 2014 as part an epidemiological pilot survey [7]. All women enrolled had their blood drawn, processed and stored for determination of HIV resistance

(baseline pregnancy sample). Of 89 stored samples (one per patient), 40 (45%) samples belong to naïve patients, which are the focus of this analysis. All samples have been processed during the original study by population sequencing (TRUGENE) and plasma aliquots have been stored for future processing. For this study, naïve pregnant women samples were resequenced (reverse transcriptase and protease genes) by UDS, using a protocol provided by WHO and with a MiSeq Illumina equipment. Bioinformatic analysis were performed with HyDRA software applying 1% threshold of sensitivity [13]. The impact of the mutations found on antiretroviral activity were interpreted using the Stanford algorithm [14]. ML was estimated considering viral load value and the obtained frequency of each mutation. The baseline sample per patient was the starting point to calculate the ML: it was calculated in each patient considering HIV-1 RNA load multiplied by the frequency of quasispecies harboring RAMs. For example, a ML will be 100 copies/mL (c/mL) if a patient has a proportion of 10% corresponding to a specific mutation over a baseline viral load of 1000 c/mL [15].

RESULTS

By UDS, TDR for NNRTIs, NRTIs and PIs was 17.5% (n=7 patients), 10% (n=4), 12.5% (n=5) respectively. Predominant NNRTI RAMs were K103N (n=4; 10%) and G190A/E/S (n=3; 7.5%), which confer high level resistance to efavirenz and nevirapine and intermediate to rilpivirine. For NNRTIs, 78% of RAMs were present in >93.5% of viral population (being the exception mutations in G190 position) and ML was >1000 c/mL for 89% of them, with a median (IQR) of 8330 c/ml (7738-29796) as shown in figure 1.

The NRTI RAMs corresponded mostly to thymidine-analog associated mutations (7.5%), which confer variable levels of resistance to zidovudine, stavudine with potential cross resistance with other NRTIs. A low prevalence of mutations in codon 184 (resistance to lamivudine, 2.5%) was observed. The following NRTI RAMs were described (per patient: % of quasispecies, ML): T215I (99.7%, 11014 c/ml); D67G (1.28%, 502 c/mL); M41L (79.8%, 88578 c/mL) and M184I (1.02%, 173 c/mL).

Most frequent PI-RAMs were I85V, M46I, I50V and L90M (n=2, 5% each), all of them with modest impact in the activity of currently available PIs. For PIs, quasispecies with RAMs corresponded to <2.3% of viral population and ML was <350 c/mL for 77.8% of them, with a median (IQR) of 191 c/ml (54-1274).

DISCUSSION

Argentina has unique challenges in achieving HIV mother-to-child transmission rates <2% according to its programmatic objectives [1,16]. Despite late maternal diagnosis and delayed ART initiation remain major causes of perinatal transmission, the high level of transmitted drug resistance constitutes an additional challenge jeopardizing effectiveness of maternal ART and neonatal prophylaxis. In this context, indication of

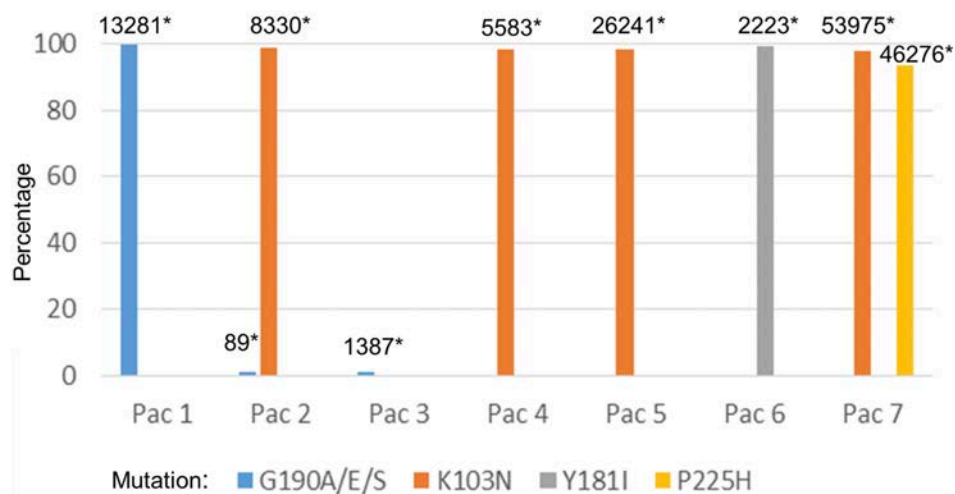


Figure 1 Percentage and mutational viral load of viral quasiespecies harboring NNRTI resistance mutations in baseline samples of HIV-infected naïve pregnant women in Buenos Aires, Argentina (2008–2014).

Pac: patient sample; * mutational viral load (copies/mL)

genotype is mandatory in the adequate management of HPW according to national guidelines [4].

In Argentina, access to genotype during pregnancy may vary according to health coverage and jurisdiction, with population sequencing available only. Despite its utility for epidemiological drug resistance surveys and routine clinical management of HIV-infected patients, it only detects mutations present in >20% of viral population [4].

In this context, our study is the first one in evaluate by UDS the transmitted drug resistance in HIV-infected naïve pregnant women in Argentina, with a focus on evaluating mutational viral load of each RAM. This was done based on stored samples (subject to aliquot availability) of our original pilot survey, reported elsewhere [7].

Several aspects of this should be highlighted. Regarding overall prevalence of transmitted drug resistance, RAMs to NNRTI were predominant (mostly K103N) as in our original study and most Latin American reports [6–9]. Within evaluation of NNRTI-RAMs quasiespecies prevalence, our research shows that such mutations are highly predominant in each clinical sample, being frequently above 90% of viral population. This has two important clinical correlations. First, ML for NNRTIs is high, being in almost all cases >1000 c/mL, which is the reference viral load for indication of cesarean section due to high risk MTCT scenario [2–4]. Second, this has an automatic correlation with higher potential of transmissibility and provides empirical evidence of why these mutations are the most frequently transmitted when perinatal infection occurs. This can be attributed not only to their absolute frequency within general HIV population and pregnant women themselves, but also to a high relative frequency within the quasiespecies population in each individual patient. This high representation within viral pop-

ulation is explained by the intrinsic nature of this mutations. The NNRTIs are also called allosteric inhibitors, which bind to a hydrophobic pocket distal to the active site within reverse transcriptase (RT) enzyme. The allosteric binding site is not crucial to RT function and is not directly involved in substrate binding or viral DNA synthesis. As a consequence, these mutations do not compromise viral replication capacity. K103N, most frequent NNRTI RAM, has a fitness similar to wild-type virus, a property that justifies its predominance within viral quasiespecies population [17]. A notable exception to this are mutations located in G190 position: G190S and G190A both have reduced replication efficiency relative to wild-type and K103N-mutants. Wang et al described that reductions in the rates of RNase H cleavage by these mutants were consistent with their relative reductions in replication efficiency [18]. Our research shows a clinical correlation for this, as in two cases mutations in G190 position had minimal representation within viral population (patient 2 and 3 samples, figure 1). Despite this, in patient 3 sample, mutational viral load was >1000 c/mL due to high maternal viral load value. Considering NNRTI-RAMs were observed in 17.5% of naïve patients in this cohort, these drugs should not be recommended in pregnant women in Argentina and other Latin-American countries. This also should be taken in consideration in other settings (eg. African women), where efavirenz is still widely prescribed.

Conversely, PI mutations had low representation within quasiespecies population with low mutational viral load, and potential transmissibility. This is of importance considering these drugs as alternative option for naïve pregnant women. Considering NRTI-RAMS, we found high representation and mutational viral load for M41L and T215I, associated to resistance to thymidine analogs. M184I/V was infrequent in naïve pregnant

women. This low prevalence is of importance regarding a potential of starting dual therapy with lamivudine + dolutegravir in naïve non-fertile women in our country. Therefore, updated local studies evaluating prevalence of M184I/V mutations in general population are needed.

Our study has limitations considering its retrospective nature. First, it was undertaken in stored samples from a prior epidemiological survey, therefore, does not reflect an updated prevalence of transmitted drug resistance in this population. In this context, development of epidemiological surveys of transmitted drug resistance with either population or UDS are necessary in our setting [19-20]. Second, the number of samples analyzed and mutations described was limited, penalizing extrapolation to other mutations and other populations.

In conclusion, this research describes that NNRTI-RAMs are predominant within the viral population of pregnant women samples, usually exceeding the threshold of 1000 c/mL, indicating potential higher risk of perinatal transmission. This information is potentially relevant for the clinical management of maternal ART and neonatal prophylaxis.

ACKNOWLEDGEMENTS

Data in this paper were presented in part at the 23rd International AIDS Conference - AIDS 2020 Virtual, 6-10 July 2020 (abstract PEB0276).

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37>. Accessed 11 January 2021.
- Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines#:~:text=Trying%20to%20Conceive-,The%20Panel%20on%20Treatment%20of%20Pregnant%20Women%20with%20HIV%20Infection,who%20are%20trying%20to%20conceive>. Accessed 11 January 2021.
- EACS. European Guidelines for the treatment of people living with HIV (PLWH) in Europe. Guidelines. 2019. Available at <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines>. Accessed 26 November 2020.
- Sociedad Argentina de Infectología. VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Available at: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/771-vii-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2018-2019>. Accessed 26 November 2020.
- Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2016; 374(8):761-70. doi: 10.1056/NEJMra1505256
- Bissio E, Barbás M, Bouzas M, Cudolá A, Salomón H, Espínola L, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(2): 504-510. doi: 10.1093/jac/dkw445.
- Zapiola I, Cecchini D, Fernández Giuliano S, Martínez M, Rodríguez C, Bouzas MB. Resistencia de HIV-1 a drogas antirretrovirales en gestantes del área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2016; 76(6):349-354. PMID: 27959842.
- Avila-Rios S, Sued O, Rhee SY, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0158560. doi: 10.1371/journal.pone.0158560.
- Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(3):346-355. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30702-8.
- Arias A, López P, Sánchez R, Yamamura Y, Rivera-Amill V. Sanger and Next Generation Sequencing Approaches to Evaluate HIV-1 Virus in Blood Compartments. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(8):1697. doi: 10.3390/ijerph15081697. PMID: 30096879
- Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, Mellors JW. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017; 12(2):182-189. doi: 10.1097/COH.0000000000000344.
- Lee ER, Parkin N, Jennings C, Brumme CJ, Enns E, Casadellà M, et al. Performance comparison of next generation sequencing analysis pipelines for HIV-1 drug resistance testing. *Sci Rep.* 2020; 10(1):1634. doi: 10.1038/s41598-020-58544-z.
- Taylor T, Lee ER, Nykoluk M, Liang B, Capina R, Gauthier MK, et al. A MiSeq-Hydra platform for enhanced HIV drug resistance genotyping and surveillance. *Sci Rep* 2019; 9(1): 8970. doi: 10.1038/s41598-019-45328-3.
- Paredes R, Tzou PL, van Zyl G, Barrow G, Camacho R, Carmona S, et al. Collaborative update of a rule-based expert system for HIV-1 genotypic resistance test interpretation. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0181357. doi: 10.1371/journal.pone.0181357.
- Dimeglio C, Raymond S, Nicot F, Jeanne N, Carcenac R, Lefebvre C, et al. Impact of the mutational load on the virological response to a first-line rilpivirine-based regimen. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(3):718-721. doi: 10.1093/jac/dky495.
- Pan American Health Organization. Strategy and plan of action for elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in Latin America and the Caribbean: Regional Monitoring

- Strategy. 3. ed. Washington, D.C.: PAHO, 2013. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/6083>. Accessed 11 January 2021.
17. Namasivayam V, Vanangamudi M, Kramer VG, Kurup S, Zhan P, Liu X, Kongsted J, et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem.* 2019; 62(10):4851-4883. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00843.
 18. Wang J, Dykes C, Domaoal RA, Koval CE, Bambara RA, Demeter LM. The HIV-1 reverse transcriptase mutants G190S and G190A, which confer resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, demonstrate reductions in RNase H activity and DNA synthesis from tRNA^{Lys,3} that correlate with reductions in replication efficiency. *Virology.* 2006; 348(2):462-74. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.014.
 19. Hamers RL, Paredes R. Next-generation sequencing and HIV drug resistance surveillance. *Lancet HIV.* 2016; 3(12):e553-e554. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30151-5.
 20. Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. *J Int AIDS Soc.* 2020 ;23(9):e25611. doi: 10.1002/jia2.25611.

Agustín Julián-Jiménez¹
Juan González del Castillo²
Eric Jorge García-
Lamberechts²
Rafael Rubio Díaz¹
Itziar Huarte Sanz³
Carmen Navarro Bustos⁴
Francisco Javier Martín-
Sánchez²
Francisco Javier Candel
González⁵
en nombre del grupo
INFURG-SEMES*

Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de Urgencias

¹Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Universidad de Castilla La Mancha, Toledo, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Donosti, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España.

⁵Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

Article history

Received: 12 March 2021; Revision Requested: 9 April 2021; Revision Received: 9 April 2021; Accepted: 15 April 2021; Published: 25 May 2021

RESUMEN

Objetivo. Analizar la utilidad de un nuevo modelo predictivo de bacteriemia (5MPB-Toledo) en pacientes atendidos por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los servicios de urgencias.

Métodos. Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de los hemocultivos obtenidos en pacientes mayores de 18 años atendidos por NAC en 74 servicios de urgencias desde el 1 de noviembre de 2019 hasta el 31 de marzo 2020. Se analizó la capacidad predictiva del modelo con el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) y se calculó el rendimiento diagnóstico del punto de corte elegido con su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Resultados. Se incluyeron 1.020 episodios de hemocultivos extraídos. De ellos, se consideraron como bacteriemias verdaderas 162 (15,9%) y como hemocultivos negativos 858 (84,1%). Entre los negativos, 59 (5,8%) se consideraron contaminados. El ABC-COR del modelo fue de 0,915 (IC 95%: 0,898-0,933). El rendimiento diagnóstico del modelo con un punto de corte ≥ 5 puntos consigue una sensibilidad de 97,5% (IC 95%: 95,1-99,9), especificidad de 73,2% (IC 95%: 70,2-76,2) un valor predictivo positivo de 40,9% (IC 95%: 36,4-45,1) y un valor predictivo negativo de 99,4% (IC 95%: 99,1-99,8).

Conclusión. El modelo 5MPB-Toledo podría ser útil para predecir bacteriemia en los pacientes adultos atendidos en el servicio de urgencias por un episodio de NAC.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad. Bacteriemia. Modelo predictivo. Hemocultivos. Procalcitonina. Factores predictores. Escala pronóstica. Servicio de Urgencias.

Usefulness of the 5MPB-Toledo model to predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia in the Emergency Department

ABSTRACT

Objective. To analyse a new risk score to predict bacteremia in the patients with Community-acquired Pneumonia (CAP) in the emergency departments.

Patients and methods. Prospective and multicenter observational cohort study of the blood cultures ordered in 74 Spanish emergency departments for patients with CAP seen from November 1, 2019, to March 31, 2020. The predictive ability of the model was analyzed with the area under the Receiver Operating Characteristic curve (AUC-ROC). The prognostic performance for true bacteremia was calculated with the chosen cut-off for getting the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

Results. A total of 1,020 blood samples were cultured. True cases of bacteremia were confirmed in 162 (15.9%). The remaining 858 cultures (84.1%) were negative. And, 59 (5.8%) were judged to be contaminated. The model's area under the receiver operating characteristic curve was 0.915 (95% CI, 0.898-0.933). The prognostic performance with a model's cut-off value of ≥ 5 points achieved 97.5% (95% CI, 95.1-99.9) sensitivity, 73.2% (95% CI, 70.2-76.2) specificity, 40.9% (95% CI, 36.4-45.1) positive predictive value and 99.4% (95% CI, 99.1-99.8) negative predictive value.

Conclusion. The 5MPB-Toledo score is useful for predicting bacteremia in the patients with CAP seen in the emergency departments.

Keywords: Community-acquired Pneumonia. Bacteraemia. Clinical prediction rule. Blood cultures. Procalcitonin. Predictors. Risk score. Emergency Department.

Correspondencia:
Agustín Julián-Jiménez
Servicio de Urgencias-Coordinador de Docencia, Formación, Investigación y Calidad.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.
Avda. de Barber nº 30. C.P.: 45.004. Toledo, España.
Teléfono: +34925269200-ext 48560. - FAX: +34925269372
E-mail: agustinj@secam.jccm.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el 1-2% de los pacientes que se atienden en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) se diagnostican de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) [1]. Su incidencia oscila entre 2-5 casos/1.000 habitantes/año [2]. En su atención inicial se toman hemocultivos (HC) en el 15-20% de pacientes con el diagnóstico de NAC [1,2]. Ésta es responsable de la mayoría de sepsis y shock sépticos diagnosticados en los SUH. Asimismo, representa la primera causa de muerte y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (2-10%) por enfermedad infecciosa desde los SUH [1,2]. Se le atribuye una mortalidad global del 10-14% a los 30 días según la edad y factores de riesgo asociados, entre ellos la coexistencia de bacteriemia que aumenta la mortalidad hasta el 20-25% [1-4].

Se define como bacteriemia la presencia de bacterias en la sangre, que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los HC [4]. Estos permiten el diagnóstico etiológico de la infección, aportan información sobre la sensibilidad del microorganismo y favorecen la optimización del tratamiento antimicrobiano en su primera atención y en su evolución [4].

La rentabilidad diagnóstica de los HC es muy variable (2-20%) [4-6] y su indicación para extraerlos continua siendo controvertida [7]. Por otro lado, los HC con aislamiento significativo en pacientes dados de alta desde urgencias (BPAU) pueden representar un 3-5% [8] y los HC contaminados hasta el 20-40% de los aislamientos [9]. Estos hechos representan verdaderos problemas, al conllevar un incremento de las pruebas diagnósticas, estancia hospitalaria, costes y la administración de tratamientos antibióticos innecesarios o, en su caso, altas improcedentes en los casos de BPAU [7,10].

Los focos más frecuentes de las bacteriemias verdaderas (BV) son la infección del tracto urinario (45-55%) y la NAC (10-25%) y las bacterias aisladas son *Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae* [4-6].

La sospecha y confirmación de BV tiene un relevante significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones a tomar en el SUH (indicar el alta o ingreso, extraer HC y administrar el antimicrobiano adecuado y precoz) [10]. Distintos factores predictivos de BV se han publicado en los últimos años, pero son pocos los evaluados específicamente en pacientes con NAC [11-14]. Recientemente, se ha publicado un nuevo modelo predictivo de bacteriemia (5MPB-Toledo) que consigue un área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) de 0,946 (IC 95%:0,922-0,969) [15].

El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad de dicho modelo en los pacientes diagnosticados de NAC en los SUH.

MÉTODOS

Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo de los HC extraídos en 74 SUH españoles en pacientes adultos (≥ 18 años) a los que se realizó un seguimiento durante 30 días y se mantuvo el diagnóstico de NAC. Los centros participantes pertenecen al grupo INFURG-SEMES (Grupo de Infecciones de

la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) (Ver anexo).

Desde el 1 de noviembre de 2019 al 31 de marzo de 2020 se incluyeron por oportunidad los HC obtenidos de pacientes diagnosticados de NAC en los que también se registraron los datos de las cinco variables del modelo "5MPB-Toledo" [15].

Para la elaboración y desarrollo de este estudio se asumieron y adoptaron las definiciones, técnicas, métodos establecidos para la recogida de muestras, valores de referencia, variables estudiadas del estudio primigenio del 5MPB-Toledo y se reprodujeron todos los aspectos metodológicos y de análisis estadístico contemplados en su elaboración [15]. En primer lugar, para el análisis del comportamiento de la escala original, se construyó un sistema de puntuación de riesgo en el que se asignó una puntuación a cada variable del modelo 5MPB-Toledo: temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ (1 punto), índice de Charlson ≥ 3 (1 punto), frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto (1 punto), un recuento de leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$ (1 punto) y una concentración de procalcitonina (PCT) $\geq 0,51$ ng/ml (4 puntos) [15]. Así, se categorizó a los pacientes en bajo (0-2 puntos), moderado (3-5 puntos) y alto (6-8 puntos) riesgo.

La capacidad de discriminación del modelo predictivo se analizó calculando el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se evaluó la calibración del modelo mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Posteriormente, se validó internamente el resultado obtenido mediante un análisis de remuestreo (*bootstrapping*) con 1.000 remuestreos y se calculó el ABC-COR y su IC 95%. Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos.

En segundo lugar, se determinó el mejor punto de corte (PC) con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y falsos positivos mediante el índice de Youden. Así, se calculó el rendimiento diagnóstico de este PC con su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

En todos los contrastes, se rechazó la hipótesis nula con error α menor a 0,5. El análisis estadístico se realizó con los paquetes IBM-SPSS® Statistics 22 para Windows y STATA 12.0.

El estudio siguió los protocolos de nuestros centros e internacionales (Declaración de Helsinki) y para la utilización de los datos de los pacientes que se codificaron para asegurar la confidencialidad de los mismos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo (nº:398/2109), así como por los CEIC/CEIm de referencia de los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron 1.020 episodios de HC extraídos. La edad media de los pacientes fue de 69,5 (DE 17,9) años, 653 eran va-

Tabla 1 Características clínico-epidemiológicas, de evolución, analíticas y de destino la muestra global y estudio univariable en función de la existencia o no de bacteriemia verdadera				
	Total n=1.020	Bacteriemia verdadera n=162 (15,9%)	Hemocultivos negativos n=858 (84,12%)	Valor p
DATOS DEMOGRÁFICOS-EPIDEMIOLÓGICOS				
Edad (años), media (DE)	69,49 (17,94)	70,44 (17,07)	69,31 (18,10)	0,460
Edad ≥ 65 años, n(%)	645 (63,2)	100 (61,7)	545 (63,5)	0,363
Género masculino, n(%)	653 (64,0)	103 (63,6)	550 (64,1)	0,483
Institucionalizado, n(%)	99 (9,7)	16 (9,9)	83 (9,7)	0,515
Toma de AB en 72 horas previas, n(%)*	165 (51,7)	21 (50,0)	144 (52,0)	0,470
Ingreso en el último mes previo, n(%)	81 (7,9)	22 (13,6)	59 (6,9)	0,005
COMORBILIDADES				
Neoplasia sólida, n(%)	93 (9,1)	16 (9,9)	77 (9,0)	0,404
Leucemia/Linfoma, n(%)	55 (5,3)	14 (8,7)	41 (4,8)	0,043
Enfermedad hepática, n(%)	16 (1,6)	10 (6,2)	6 (0,7)	<0,001
Enfermedad cardíaca crónica, n(%)	99 (9,7)	21 (13,0)	78 (9,1)	0,087
Enfermedad renal crónica, n(%)	94 (9,2)	25 (15,4)	69 (8,0)	0,004
Enfermedad cerebrovascular, n(%)	130 (12,7)	19 (11,7)	111 (12,9)	0,392
Demencia, n(%)	147 (14,4)	24 (14,8)	123 (14,3)	0,477
EPOC, n(%)	227 (22,3)	39 (24,1)	188 (21,9)	0,304
Diabetes Mellitus, n(%)	195 (19,1)	35 (21,6)	160 (18,6)	0,219
Índice de Charlson ^a [media (DE)]	2,78 (2,39)	3,56 (2,59)	2,63 (2,33)	<0,001
Índice de Charlson ≥3, n(%)	489 (47,9)	111 (68,5)	378 (44,1)	<0,001
Índice de Barthel ^b [media (DE)]	81,46 (32,37)	78,78 (33,50)	81,97 (32,15)	0,254
Índice de Barthel ≤60, n(%)	213 (21,4)	40 (25,0)	173 (20,7)	0,135
DATOS CLÍNICOS Y DE GRAVEDAD				
Temperatura en grados centígrados [media (DE)]	37,78 (1,09)	37,90 (1,21)	36,90 (1,07)	0,010
Temperatura > 38,3°C, n(%)	327 (32,1)	82 (50,6)	245 (28,6)	<0,001
FC en lpm [media (DE)]	102,09 (21,92)	108,31 (22,69)	100,93 (21,59)	<0,001
FC > 90 lpm, n(%)	737 (73,0)	129 (81,6)	608 (71,4)	0,004
FR en rpm [media (DE)]	21,46 (7,24)	25,02 (8,94)	20,48 (6,58)	<0,001
FR ≥22 rpm, n(%)	536 (52,5)	124 (76,5)	412 (48,0)	<0,001
Alteración de la consciencia ECG ≤14, n(%)	228 (22,9)	52 (33,3)	176 (20,9)	0,001
PAS en mmHg [media (DE)]	121,25 (29,57)	112,09 (29,42)	123,01 (29,29)	<0,001
PAS < 100 mmHg, n(%)	271 (26,6)	67 (41,4)	204 (23,9)	<0,001
Criterios de sepsis (SRIS ≥2), n(%)	748 (73,3)	145 (89,5)	603 (70,3)	<0,001
Criterios de sepsis grave (Sepsis-2), n(%)	417 (41,7)	107 (68,2)	310 (36,8)	<0,001
Criterios Shock séptico (Sepsis-2), n(%)	159 (15,9)	58 (36,5)	101 (12,0)	<0,001
qSOFA ≥2, n(%)	261 (25,6)	69 (42,6)	192 (22,4)	<0,001
Criterios Shock séptico (Sepsis-3), n(%)	116 (11,6)	50 (31,4)	66 (7,9)	<0,001

Tabla 1 Características clínico-epidemiológicas, de evolución, analíticas y de destino de la muestra global y estudio univariable en función de la existencia o no de bacteriemia verdadera (cont.)				
	Total n=1.020	Bacteriemia verdadera n=162 (15,9%)	Hemocultivos negativos n=858 (84,12%)	Valor p
HALLAZGOS DE LABORATORIO				
Leucocitos por mm ³ [media (DE)]	14.762 (12.005)	16.869 (13.101)	14.363 (11.752)	0,006
Leucocitosis > 12.000/mm ³ , n(%)	649 (63,6)	128 (79,0)	521 (60,7)	<0,001
Cayados (bandas) > 10%, n(%)	65 (8,9)	23 (19,7)	42 (6,9)	<0,001
Plaquetas por mm ³ [media (DE)]	230.980 (109.139)	199.630 (95.657)	236.900 (110.560)	<0,001
Trombopenia < 150.000/mm ³ , n(%)	188 (18,6)	48 (29,8)	140 (16,4)	<0,001
Procalcitonina en ng/ml [media (DE)]	3,67 (10,11)	12,34 (18,43)	2,03 (6,40)	<0,001
Procalcitonina ≥ 0,51 ng/ml, n(%)	404 (39,6)	159 (98,1)	245 (28,6)	<0,001
Proteína C reactiva en mg/l [media (DE)]	18,029 (13,35)	22,81 (15,37)	17,43 (12,77)	<0,001
Proteína C reactiva ≥ 9 mg/l, n(%)	651 (69,6)	110 (74,3)	541 (68,7)	0,103
Creatinina ≥ 2 mg/dl, n(%)	124 (12,2)	42 (25,9)	82 (9,6)	<0,001
DATOS DE EVOLUCIÓN Y DESTINO				
Días desde inicio de la clínica [media (DE)]	4,51 (7,02)	3,56 (3,51)	4,68 (7,49)	0,004
Destino inicial de los pacientes				<0,001
Alta	133 (13,1)	7 (4,30)	126 (14,7)	
Planta de hospitalización	761 (74,6)	112 (69,1)	649 (75,6)	
Unidad de Cuidados Intensivos	112 (11,0)	33 (20,4)	79 (9,2)	
Fallecimiento en urgencias	14 (1,4)	5 (3,1)	9 (1,0)	
Estancia hospitalaria en días [media (DE)]	8,83 (8,24)	10,65 (7,31)	8,50 (8,35)	0,004
Reconsulta e ingreso tras el alta desde Urgencias	113 (11,1)	16 (9,9)	97 (11,3)	0,395
Mortalidad a los 30 días	150 (14,7)	41 (25,3)	109 (12,7)	<0,001

Hemocultivos negativos 858: incluyen los 799 sin aislamiento y los 59 definidos como contaminados.

* No se incluyen los valores perdidos

DE: desviación estándar; n: número; AB: antibióticos; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; C: centígrados;

FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto.

^a Índice de Charlson (Descrito en referencia 16).

^b Índice de Barthel.

Criterios de sepsis (SRIS ≥2) según conferencia de Consenso de 2001 (Sepsis-2) (Descritos en referencia 2)

Criterios de sepsis (qSOFA ≥2) según la tercera conferencia de consenso (Sepsis-3) (Descritos en referencia 2)

rones (64%). De ellos, se consideraron como BV 162 (15,9%) y como HC negativos 858 (84,1%). Entre los negativos, 59 (5,8%) se consideraron contaminados. Finalmente, cabe señalar que 7(4,3%) de las BV fueron clasificadas como BPAU en pacientes dados de alta tras la valoración en el SUH o tras haber permanecido en observación unas horas.

En la tabla 1 se muestran algunas de las características sociodemográficas, epidemiológicas, comorbilidades, funcionales, clínicas, de gravedad, analíticas, de evolución y destino

de los pacientes con los datos del estudio comparativo de los casos de BV frente a los HC negativos.

Las bacterias aisladas fueron: *S. pneumoniae* 113 (69,7%), *Haemophilus influenzae* 12 (7,4%), *Klebsiella pneumoniae* 11 (6,8%), bacilos gramnegativos 9 (5,5%), *Pseudomonas aeruginosa* 6 (3,7%), *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina 5 (3,1%), *Moraxella catarrhalis* 4 (2,5%).

El ABC-COR del modelo 5MPB-Toledo para los pacientes con neumonía fue de 0,915 (IC 95%: 0,898-0,933; p<0,001).

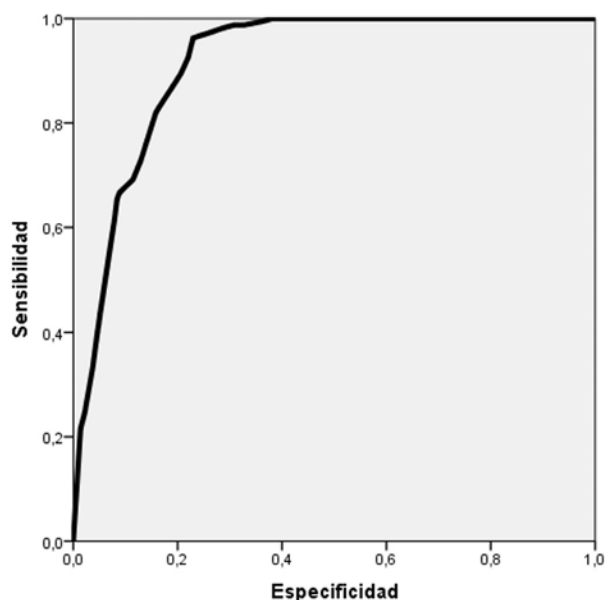


Figura 1 Capacidad predictiva de bacteriemia del 5MPB-Toledo en los pacientes con NAC

Modelo 5MPB-Toledo	ABC-ROC (IC 95%)	Valor de p
En pacientes con NAC	0,915 (0,898-0,933)	p < 0,001
Original	0,946 (0,922-0,969)	p < 0,001

Modelo 5MPB-Toledo: modelo de 5 variables Predictivas de Bacteriemia de Toledo.
NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

ABC-ROC: Area Bajo la Curva – Receiver Operating Characteristic.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

El test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow presentó un valor de p de 0,624. La validación interna, mediante la técnica de remuestreo (*bootstrapping*) fue de 0,910 (IC 95%: 0,884-0,935).

En la figura 1 se muestra el ABC-COR de la muestra de pacientes con NAC y los datos comparativos con el ABC-COR del modelo original [15]. El rendimiento diagnóstico del 5MPB-Toledo considerando el PC \geq 5 puntos consigue una sensibilidad de 97,5% (IC 95%: 95,1-99,9), especificidad de 73,2% (IC 95%: 70,2-76,2), un valor predictivo positivo de 40,9% (IC 95%: 36,4-45,1) y un valor predictivo negativo de 99,4% (IC 95%: 99,1-99,8). Se categorizó a los pacientes en bajo (0-2 puntos), moderado (3-5 puntos) y alto (6-8 puntos) riesgo, con una probabilidad de bacteriemia de 0,6%, 12,3% y 87,7%, respectivamente. Por su parte, el porcentaje de pacientes incluidos en los grupos bajo, moderado y alto riesgo fue: 467 (45,8%), 244 (23,9%) y 309 (30,3%), respectivamente.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio permiten confirmar la utilidad de un sencillo modelo de riesgo para predecir bacteriemia

en los pacientes con NAC. La recientemente publicada escala de puntuación 5MPB-Toledo [15] incluye variables fácilmente obtenibles en el primer momento de la atención de estos pacientes: exploratorias (T^a y FR), de comorbilidad (índice de Charlson) [16] y analíticas (recuento de leucocitos y concentración sérica de PCT). Por lo tanto, puede representar una útil herramienta de ayuda a la hora de predecir la existencia de bacteriemia, para así optimizar las decisiones más importantes e inmediatas que se deben tomar en los SUH: indicación de extracción de HC, administrar una terapia antimicrobiana adecuada y precoz y el ingreso hospitalario o el alta domiciliaria, entre otras [7,12].

El muy buen rendimiento pronóstico de bacteriemia, con un ABC-COR obtenida de 0,915, discretamente inferior a la publicada del modelo original de 0,946 [15] y en un artículo que lo valida de 0,930 [20], y la distribución obtenida del porcentaje de BV en cada grupo de riesgo (0,6% en el de bajo, 12,3% en el de moderado y el 87,7% en el de alto riesgo) clasifican a los pacientes en tres categorías bien diferenciadas. Por su parte, el PC \geq 5 puntos obtiene una S del 97,5% y un VPN del 99%, lo que puede representar una garantía y ayuda evidente para descartar la existencia de bacteriemia en aquellos pacientes con diagnóstico clínico de NAC en el SUH.

Todavía en la actualidad, aunque la técnica de extracción de los HC está bien protocolizada [3,4], existen controversias en relación a cuándo debemos obtenerlos en el SUH [1,4,7]. A pesar de ello, es una práctica creciente en la valoración inicial de los pacientes con sospecha NAC en el SUH [1,2]. En estos, la sospecha de bacteriemia tiene un importante significado diagnóstico y pronóstico. Pero, además, los HC también se obtienen en el SUH como garantía de continuidad asistencial, ya que del conocimiento de sus resultados dependerá el manejo y evolución posterior del paciente en su destino final [7,11].

En este escenario, se ha acentuado el estudio de los factores predictores de bacteriemia y se han propuesto distintos modelos predictivos para los SUH de distinta complejidad [12-15]. En ellos, ha adquirido una gran relevancia el papel que pueden jugar los biomarcadores, y en especial la PCT [17,18], como factores predictores independientes de bacteriemia. Se ha demostrado que su capacidad diagnóstica puede igualar, e incluso superar, la de distintos modelos [13,17,18].

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: la indicación de solicitar HC se realiza según las decisiones del médico responsable, los casos fueron incluidos por oportunidad (cuando los investigadores estuvieron de guardia) o la importante tasa de HC contaminados (5,8%). No obstante, creemos que los resultados representan un fiel reflejo de la realidad de nuestros SUH donde la incidencia de pacientes con NAC es muy importante cuantitativa y cualitativamente [1,2].

En conclusión, el modelo 5MPB-Toledo podría ser de utilidad para la estratificación de riesgo de bacteriemia en los pacientes con NAC atendidos en el SUH. Ya que es capaz de predecirla adecuadamente con variables fácilmente disponibles y, junto al juicio clínico y otras variables independientes del pro-

ceso y del paciente, facilita la toma de decisión de indicación de obtención de HC en los SUH y la estrategia diagnóstico-terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

***Otros miembros del grupo INFURG-SEMES (Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) participantes en el estudio:** Josep Maria Guardiola Tey (Hospital de Sant Pau de Barcelona), Marta Álvarez Alonso (Hospital Universitario de Fuenlabrada), Begoña Mora Ordoñez (Hospital Virgen de la Victoria de Málaga), Oscar Álvarez López (Hospital Universitario de Móstoles), Ferrán Llopis-Roca (Hospital Universitario de Bellvitge), Mar Ortega Romero (Hospital Clínic de Barcelona), Esperanza Puga Montalvo (Hospital Campus de la Salud de Granada), Ramón Perales Pardo (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete), Mikel Martínez-Ortiz de Zarate (Hospital Universitario de Basurto), María José Marchena González (Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva), María del Mar Sousa Reviriego (Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera), José María Ferreras Amez (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Villena García del Real (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela), Belén Arribas Entrala (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza), Marta Honrado Fernández de Valderrama (Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro), Eva Quero Motto (Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia), Agustín Arévalo Velasco (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca), Manel R. Chanovas-Borràs (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa), María Bóveda García (Hospital La Fe de Valencia), Pascual Piñera Salmerón (Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia), Ángel Estella García (Hospital Universitario de Jerez), Octavio José Salmerón Béliz (Hospital Universitario Fundación de Alcorcón), Guillermo Buriillo Putze (Hospital Universitario de Canarias), Ester Monclús Cols (Hospital Sant Jaume de Calella de Barcelona), Marta Balaguer Catalán (Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia), Manuel Gil Mosquera (Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid), Félix González Martínez (Hospital Virgen de la Luz de Cuenca), Ainhoa Urraca Gamaury (Complejo Asistencial de Zamora), Jesús Álvarez-Manzanares (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Luis Quero Reboul (Hospital Virgen de la Merced de Osuna), Agurtzane Auzmendi Aguirre (Hospital de Mendara de Gipuzkoa), Federico Melgosa Latorre (Hospital de Alto Deba de Arrasate), Francisco José Ezponda Inchauspe (Hospital de Zumárraga), Pilar Jiménez (Hospital de Antequera), Josefina Monedero La Orden (Hospital de Almansa), Ariel Ruben Lindo Noriega (Hospital de Villarrobledo), Marta Iglesias Vela (Complejo Asistencial Universitario de León), Inmaculada Adán Valero (Hospital de Valdepeñas), Julio Javier Gamazo-Del Río (Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo), Belén Rodríguez (Hospital Universitario Rey Juan Carlos), Francisco J Aramburu (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Bárbara Díaz García (Hospital de Barbanza), Virginia Álvarez Rodríguez (Hospital Universitario de Getafe), Ángel José Macías López (Complejo Asistencial de Ávila), María Debán Fernández (Hos-

pital Central de Asturias), Fernando Rodríguez Pérez-Reverte (Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena en Murcia), Neus Robert (Hospital de Can Ruti), Silvia Flores Quesada (Hospital San Pau i Santa Tecla de Tarragona), Rosa García García (Hospital Virgen de las Nieves de Granada), Raquel Rodríguez Calveiro (Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo), Manuel García Novio (Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo), Laura González González (Hospital del Salnes de Vilagarcía de Arousa), Elena Carrasco Fernández (Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares), María Pilar Lozano García (Hospital Universitario de Guadalajara), Rigoberto Del Río Navarro (Hospital de Torre Vieja), Elizabeth Ortiz García (Hospital Santa Bárbara de Soria), Leopoldo Sánchez Santos (Hospital Universitario de Burgos), Rosario Peinado (Hospital Infanta Cristina de Badajoz), Beatriz Valle Borrego (Hospital Severo Ochoa de Leganés), Pablo Javier Marchena Yglesias (Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat), Cristina Herranz Martínez (Hospital de Viladecans de Barcelona), Núria Pomares (Fundació Hospital de Mollet).

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Roche, Thermo Scientific Biomarkers, B.R.A.H.M.S. AG y Biomerieux.

El resto de autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Ningún autor ha recibido compensación económica por participar en este trabajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31: 186-202. PMID: 29619807
2. Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, González del Castillo J, et al. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias* 2019;31:123-135. PMID: 30963741
3. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:335-40. doi: 10.1016/j.eimc.2018.03.005
4. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Puyol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. En-

- ferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:111-30. doi: 10.1016/S0213-005X(07)74242-8
5. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Aspiroz C, Ezpeleta Galindo A, Boned Juliani B. Estacionalidad de las bacteriemias en urgencias. *Emergencias*. 2019;31:399-403. PMID: 31777211
 6. Rubio Díaz R, Nieto Rojas I, Julián-Jiménez A. Importancia de los resultados de los hemocultivos: especial atención para los solicitados desde los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:459-61. doi: 10.37201/req/075.2020
 7. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R. Hemocultivos en el servicio de urgencias: ¿podemos predecir las bacteriemias?. *Emergencias*. 2019;31:375-6. PMID: 31777207
 8. Mòdoli Deltell JM, Tudela Hita P. Bacteriemia oculta o bacteriemia en pacientes adultos dados de alta desde Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:111-3. doi: 10.1016/j.medcli.2013.09.010
 9. Zafar Iqbal-Mirza S, Serrano Romero de Ávila V, Estévez-González R, Rodríguez-González D, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A. Capacidad de la procalcitonina para diferenciar bacteriemia verdadera de los hemocultivos contaminados en el servicio de urgencias. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2019; 37:560-8. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.012
 10. Rubio Díaz R, Nieto Rojas I, Julián-Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias: seis años después. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2021;39:102-10. doi: 10.1016/j.eimc.2020.04.006
 11. Zafar Iqbal-Mirza S, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, De Rafael González E, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A. Factores predictores de bacteriemia en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por infección. *Rev Esp Quimioter* 2020;33:32-43 doi: 10.37201/req/075.2019
 12. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models—a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 295–301. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.023
 13. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:245-56. PMID: 28276227
 14. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AMW, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: An external validation of a clinical decision rule. CONSIDER Sepsis Network. *Eur J Emerg Med*. 2016; 23: 44–9. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000203.
 15. Julián-Jiménez A, Iqbal-Mirza SZ, De Rafael González E, Estévez-González R, Serrano Romero-De Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en los pacientes atendidos por infección en el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2020;32:81-89. PMID: 32125106
 16. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
 17. Contenti J, Occelli C, Lemoel F, Ferrari P, Levraut J. Capacidad diagnóstica de presepsina comparada con otros biomarcadores para predecir sepsis y shock séptico en pacientes con infección, basada en la definición de Sepsis-3 (estudio PREDI). *Emergencias*. 2019. 31:311–7. PMID: 31625302
 18. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel-González FJ. Utilidad y valor pronóstico de los biomarcadores en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:501–510. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024
 19. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2016;51:529-39. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.07.003
 20. Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Navarro Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zárate M, et al. Validación del modelo predictivo de bacteriemia (5MPB-Toledo) en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.12.007>

Bahadır Topuz
Murat Zor
Sercan Yılmaz
Engin Kaya

Uncommon adverse events of intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment: A report of three cases

Gulhane Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey

Article history

Received: 30 December 2020; Revision Requested: 23 February 2021; Revision Received: 25 February 2020; Accepted: 21 March 2021; Published: 6 May 2021

Sir,

Intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) has been used in the treatment of high-risk superficial bladder cancer for over 40 years [1]. Despite high efficacy rates, several side effects have been reported in various conditions. Most of these adverse effects are mentioned as local side effects such as frequency, dysuria, hematuria and cystitis that all are frequent and usually resolve spontaneously [2]. Nevertheless, intravesical BCG administration may cause serious reactions such as granulomatous prostatitis, epididymo-orchitis, miliary tuberculosis, pneumonitis, septicemia and even death, approximately in 8% of patients [3]. In addition to these reactions, some very rare side effects may occur including spondylodiscitis, reactive arthritis, muscle abscess, hepatitis, vascular involvement, cutaneous involvement and ocular involvement [4]. Herein we aimed to present three extremely rare adverse events of intravesical BCG administration and discuss the treatment options according to the current literature.

The first case was a 61-year-old male patient that had been started on an induction intravesical BCG (120 mg SII ONCO BCG, India) treatment course. After the third instillation the patient admitted to our clinic with dysuria, suprapubic pain and fatigue. His medical history revealed high dose (three times higher than normal dose) intravesical BCG administration. The patient hospitalized and the BCG program was suspended. Routine blood and urinalysis were performed. Elevation of C-reactive protein (CRP) (43.3 mg/L), decrease in white blood cell count (WBC) ($2.6 \times 10^3/\text{L}$), and a severe decrease in platelet count ($2.00 \times 10^3/\text{L}$) were documented. Other routine blood and urine tests were within normal ranges. Pre-treatment platelet count was also documented to be in normal

ranges ($142.00 \times 10^3/\text{L}$). Hematological work-up revealed no other cause for this thrombocytopenic condition except high dose BCG toxicity. The patient initially treated with two units of thrombocyte replacement and the platelet count increased to $65.00 \times 10^3/\text{L}$ on the same day. No bleeding complication was seen. No more thrombocyte replacement needed and the final platelet count was $170.00 \times 10^3/\text{L}$ in the second week. The patient was discharged without any complication on the fifteenth day. The patient was tumor free on his two years follow-up.

To date only one case report documented bone marrow involvement secondary to intravesical BCG therapy [5]. The patient had thrombocytopenia with hypercalcemia and acute kidney disease. He also had systemic manifestations including lethargy, malaise, night sweats, weight loss and fever. The authors succeeded to confirm *M. bovis* on bone marrow and successfully treated the patient with antituberculosis drugs. Our patient did not need antituberculosis medication because conservative management with platelet replacement and discontinuation of BCG was successful. Discontinuation of symptoms and improvement in laboratory findings drive us neither to perform bone marrow biopsy nor any further investigation.

The second case was a 61-year-old male patient that was started induction intravesical BCG (120 mg SII ONCO BCG, India) therapy. One month after completion of BCG therapy, he admitted to our outpatient clinic with fever, cough, weakness, penile mass, and vision loss in the left eye. The patient was hospitalized and routine blood, urine and radiological tests were performed. His physical examination was normal except round, firm, well-shaped two penile subcutaneous masses. Penile ultrasonography revealed 15x5 mm and 10x6 mm anechoic cystic lesions that were located subcutaneously at the ventral side and radix of the penis (Figure-1a). In order to evaluate vision loss orbital magnetic resonance imaging (MRI) was performed. It revealed left optic disc involvement and a 3.5 mm mass nearby the left optic disc (Figure-1b). On

Correspondence:
Murat ZOR, M.D.
Gulhane Research and Training Hospital, Department of Urology
06010 Etlik, Ankara, Turkey
Telephone: 00 90 312 3045607 and 00 90 530 8207615
Fax: 00 90 312 3044475
E-mail: murat804@yahoo.com



Figure 1A



Figure 1B



Figure 1C

Figure 1: A: Anechoic cystic lesions at the ventral side of the penis and radix of the penis. B: The left optic disc involvement. C: Swelling and erythema in his hand.

chest computed tomography, diffuse micronodules were observed in both lungs suggesting miliary tuberculosis. Cranial MRI revealed multiple lesions in the left parietal lobe, the left frontal lobe, and the right temporal lobe. Simultaneously penile lesions were excised, and histopathological examination finally revealed a granulomatous inflammation. Transbronchial lung biopsy from pulmonary nodules was also confirmed the systemic granulomatous inflammation. Antituberculosis treatment was immediately initiated with isoniazid (300 mg/day), rifampicin (600 mg/day) and ethambutol (1200 mg/day). On the 1st month follow-up, symptoms are regressed and radiological responses were seen. But his vision loss progressed and finalized with nearly 75% vision loss in the left eye. Antituberculosis treatment continued for 12 months. He had a low grade bladder tumor recurrence on 20th month, but tumor free for the last three years.

In the literature the most frequent genitourinary complication of intravesical BCG therapy is granulomatous prostatitis, however, penile involvement is extremely rare and to our knowledge only 11 cases reported to date [6]. But, no optic disc involvement was reported to date, making our case unique in the literature. Clinical presentations of penile involvement were reported to be heterogeneous including penile edema, papules, ulcers and abscess. Our case was presented with an asymptomatic penile mass. The infrequent presentations of these complications make the treatment more difficult, thus there is no clearly defined treatment modalities. For systemic BCG complications, the European Association of Urology recommends to treat patients with 6 months course of three antituberculosis drugs [7]. Previously published cases are reported complete resolution after antituberculosis treatment [7]. Our case had two penile

granulomas and one was excised for diagnosis. The other was completely disappeared after antituberculosis treatment confirming the current literature.

The third case was a 71-year-old patient that was receiving intravesical BCG (120 mg SII ONCO BCG, India) treatment due to bladder cancer. After 5 cycles of BCG treatment, he was admitted to our outpatient clinic with increasing pain and swelling in his hand, foot and knee joints for one month (Figure-1c). These complaints were restricting his life; moreover he was using a walking stick for these complaints. He was previously referred to orthopedics and vascular surgery outpatient clinics, and even underwent right knee arthrocentesis. Due to his medical history and physical examination, we thought that the diagnosis might be reactive arthritis secondary to BCG instillation. BCG treatment was stopped. Rheumatology consultation revealed left foot metatarsophalangeal, right knee, left hand first, second and third phalanx joint reactive arthritis. In his blood analysis WBC was $10.04 \times 10^3/\text{ml}$, sedimentation rate was 44 mm/h, ASO was 405 IU/ml, CRP was 14.9 g/dl, and rheumatoid factor (RF) was <20 IU/ml. Basic blood immunologic autoantibodies, serological and virological test results were all normal. The patient was started methylprednisolone 16 mg twice a day, naproxen twice a day and calcium carbonate + vitamin D3 once a day. He had a significant recovery on the first week. The steroid treatment was continued for six months. The patient was well and tumor free on two-year follow-up.

Arthritis is a rare complication of BCG treatment. Reported prevalence is variable, ranging between 0.5% and 3.6% [8]. Polyarthritis is the most common clinical presentation that can be symmetric or asymmetric with similar prevalence. Mono-oligoarthritis is less common seen and tend to be in asymmetric pattern [8]. Knee and ankle are the most effected joints. It has a favorable course and vast majority of cases can be successfully treated with NSAID monotherapy, corticosteroid monotherapy or in combination. It is reported that joint symptoms last about within two months and fully recover (93.2%) within six months [8]. Consistently with the literature our case was presented with oligo-arthritis involving knee, ankle and small hand joints, and he was successfully treated with NSAID and steroid combination.

Intravesical use of BCG has played a major role in the treatment of non-muscle invasive bladder carcinoma since its advent in 1976. The mechanism of action is poorly understood and highly controversial; however, it is generally thought to be secondary to a kind of nonspecific local immune system stimulation [2]. However playing a central role in bladder cancer treatment, intravesical BCG may manifest with a variety of complications ranging from cystitis and death. The most important and key step of the management of BCG complications is the prompt recognition of the clinical scenario. However, wide variety of these conditions make diagnosis sometimes challenging for specialists. The mechanism underlying the complications is also not fully understood [9]. While some authors advocate hypersensitivity reactions secondary to BCG therapy, some others suggest an

infectious disease due to dissemination of *M. bovis* [10]. Local complications of intravesical BCG are generally mild and can be easily treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), antipyretics, antispasmodics and anticholinergic drugs. But antituberculosis therapy may be needed for systemic complications with more severe symptoms. Rare systemic and loco-regional complications are not frequent and unfortunately due to its rarity diagnosis is sometimes challenging.

FUNDING

None to declare.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180–183. doi: 10.1016/S0022-5347(17)58737-6.
2. Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhalla S, Shah R, King BF. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *Radiographics*. 2019 Jan-Feb;39(1):80–94. doi: 10.1148/rg.2019180014.
3. Liu Y, Lu J, Huang Y, Ma L. Clinical Spectrum of Complications Induced by Intravesical Immunotherapy of Bacillus Calmette-Guérin for Bladder Cancer. *J Oncol*. 2019;2019:6230409. doi: 10.1155/2019/6230409.
4. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(17):236–254. doi: 10.1097/MD.000000000000119.
5. Nayar N, Briscoe K. Systemic Bacillus Calmette-Guerin sepsis manifesting as hypercalcaemia and thrombocytopenia as a complication of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Intern Med J*. 2015; 45(10):1091–2. doi: 10.1111/imj.12876.
6. Lestre SI, Gameiro CD, João A, Lopes MJ. Granulomas of the penis: a rare complication of intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4):759–62. doi: 10.1590/s0365-05962011000400021.
7. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*. 2008;7:667–74. Doi: 10.1016/j.eursup.2008.08.001.
8. Freixa M, Úria S, da Silva GN. Reactive Arthritis - A Rare Complication of Intravesical BCG Instillation. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(3):001448. doi: 10.12890/2020_001448.

9. Waked R, Choucair J, Chehata N, Haddad E, Saliba G. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment's severe complications: A single institution review of incidence, presentation and treatment outcome. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020 Feb 3;19:100149. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100149.
10. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(2):140-8. doi: 10.1086/344908.

Pilar López-Juárez^{1,*}
Leticia Serrano-Oviedo^{1,*}
José Manuel Pérez-Ortiz^{1,2}
Inmaculada García-Jabalera³
Natalia Bejarano-Ramírez^{2,4}
Francisco Javier Gómez-Romero^{1,2}
José Ramón Muñoz-Rodríguez^{1,2}
Francisco Javier Redondo-Calvo^{1,2,5}

Estudio comparativo de ingresos por COVID-19 entre la primera y la segunda onda en una cohorte de 1.235 pacientes

¹Unidad de Investigación Traslacional. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

²Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla-La Mancha, España.

³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

⁴Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

⁵Servicio de Anestesiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

Article history

Received: 5 January 2021; Revision Requested: 8 February 2021; Revision Received: 16 February 2020; Accepted: 2 March 2021; Published: 29 April 2021

Estimado editor: El coronavirus SARS-CoV-2 es el responsable de la enfermedad COVID-19 que, desde que se definió como pandemia en marzo de 2020, está azotando a gran parte de los países a nivel global [1]. España fue una de las naciones más afectadas por la enfermedad desde el inicio de la primera onda pandémica, y en concreto, la comunidad autónoma de Castilla-La Mancha, resultó ser una de las regiones con mayor incidencia, como demostró la encuesta serológica española de prevalencia de anticuerpos [2].

En diversos países se han observado dos grandes oleadas de casos de COVID-19. En España la primera onda se desarrolló durante la primavera de 2020. En verano, tras las medidas de confinamiento, la desescalada, el uso de mascarilla y la promoción del distanciamiento social, se redujo sustancialmente el número de casos, hasta que a finales de agosto de 2020 se produjo un repunte significativo de los mismos. Desde ese momento, comenzó la segunda onda pandémica [3] en la que seguimos enfrentándonos al desafío que supone esta amenaza para los pacientes, el sistema sanitario y la economía mundial [4]. Existen datos que apuntan a que esta segunda onda podría diferir de la primera en factores tales como el rango de edad o la gravedad de la enfermedad, pero las diferencias entre ambos periodos no están claramente establecidas [3,5].

Este estudio pretende hacer un análisis comparativo de los pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGU CR) durante la primera y la segunda onda de COVID-19, con la intención de mejorar la comprensión de esta enfermedad para futuras ondas.

El HGU CR atiende a una población de aproximadamente 200.000 habitantes. Se incluyó en el estudio a los adultos in-

gresados con prueba positiva por qRT-PCR para SARS-CoV-2. El periodo de estudio fue del 11 de febrero al 11 de mayo, y del 1 de agosto al 13 de noviembre, intervalos correspondientes a una teórica primera y segunda onda pandémica. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética (C-376 v.1).

Los datos fueron recogidos de forma anonimizada de las Historias Clínicas Electrónicas: características generales y antecedentes personales (edad, sexo, hipertensión arterial, embarazo, patología cardíaca y respiratoria), días de ingreso, síntomas clínicos (fiebre, disnea, tos, anosmia, diarrea y vómitos), linfopenia, radiografía de tórax, infiltrados pulmonares, tratamiento (ventilación invasiva y uso de fármacos como tocilizumab o corticoides) y tasa de letalidad en ingresados (fallecimientos entre número de ingresados positivos).

Las diferencias estadísticas entre los dos periodos se analizaron mediante la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas en el análisis descriptivo. Se realizó un análisis previo de la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y se recurrió al test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como recuentos y porcentajes y se usó la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$ y los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (versión 24.0 para Windows, IBM, US).

Al comparar los 392 pacientes de la segunda onda con respecto a los 843 pacientes de la primera (Tabla 1), se observó una mayor prevalencia de pacientes con edad entre 30 y 39 años ($p = 0,035$), una media de diez días más de ingreso ($p < 0,001$) y una tasa de ingreso inferior (4 ingresos/día respecto a 19 ingresos/día, $p < 0,001$).

Respecto a los antecedentes, los pacientes de la segunda onda presentaron una mayor prevalencia de patología cardíaca ($p = 0,011$). En cuanto a los síntomas, se observaron porcentajes inferiores de fiebre ($p < 0,001$) y mayores de disnea ($p = 0,047$) y anosmia ($p < 0,001$).

La única diferencia reflejada en el tratamiento fue un mayor uso de corticoides en la segunda onda ($p < 0,001$). No hubo

Correspondencia:

José Ramón Muñoz Rodríguez.

Unidad de Investigación Traslacional. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

E-mail: jmunozrodriguez@sescam.jccm.es

*Ambos autores han contribuido por igual

Tabla 1 Comparación de características, antecedentes, síntomas y tratamiento de los pacientes de la segunda onda con respecto a la primera.			
	1ª onda (n=843)	2ª onda (n=392)	
	11/02 – 11/05	01/08 – 13/11	p-valor
Edad, años (M ± DE)	69,3 ± 16,1	67,8 ± 17,1	0,248
18-30 años	13/843 (1,5)	5/386 (1,3)	
30-39 años	17/843 (2,0)	23/386 (6,0)	
40-49 años	78/843 (9,3)	36/386 (9,3)	
50-59 años	128/843 (15,2)	55/386 (14,2)	0,035
60-69 años	158/843 (18,7)	65/386 (16,8)	
70-79 años	180/843 (21,4)	83/386 (21,5)	
>80 años	269/843 (31,9)	119/386 (30,8)	
Sexo, mujer	385/843 (45,7)	178/386 (46,1)	0,885
Días de ingreso (M ± DE)	28,6 ± 16,7	38,5 ± 27,5	<0,001
Ingresos/día (M ± DE)	19,0 ± 16,3	4,1 ± 3,0	<0,001
Hipertensión arterial	479/843 (56,8)	219/379 (57,8)	0,753
Patología cardíaca	176/841 (20,9)	105/381 (27,6)	0,011
Patología respiratoria	157/838 (18,7)	72/383 (18,8)	0,979
Embarazo	1/842 (0,1)	3/386 (0,8)	0,095
Fiebre	580/842 (68,9)	222/383 (58,0)	<0,001
Disnea	427/842 (50,7)	216/380 (56,8)	0,047
Tos	428/842 (50,8)	176/377 (46,7)	0,181
Anosmia	35/842 (4,2)	38/381 (10,0)	<0,001
Diarrea	133/842 (15,8)	57/382 (14,9)	0,696
Vómitos	59/842 (7,0)	29/382 (7,6)	0,714
Linfopenia	452/843 (53,6)	199/381 (52,2)	0,652
Radiografía de tórax	833/843 (98,8)	365/370 (98,6)	0,811
Infiltrados pulmonares	706/840 (84,0)	308/380 (81,1)	0,196
Ventilación Invasiva	58/843 (6,9)	37/386 (9,6)	0,099
Tocilizumab	50/841 (5,9)	23/386 (6,0)	0,993
Corticoides	329/842 (39,1)	324/356 (91,0)	<0,001
Tasa de letalidad	194/843 (23,0)	72/386 (18,7)	0,085

M: Media, DE: Desviación Estándar.

diferencias en cuanto a la tasa de letalidad en la segunda onda, aunque ésta fue ligeramente inferior (18,7% frente al 23% de la primera, $p=0,085$).

En el periodo de estudio, ingresaron en nuestro centro 1235 pacientes. La segunda onda registró 392 ingresos, menos de la mitad que en la primera, en un rango similar de tiempo de aproximadamente 3 meses. Como comienzan a notificar otros autores, nuestro estudio refleja una menor sobrecarga asistencial y menores tasas de ingreso hospitalario [6,7]. Todo ello sumado a la experiencia clínica adquirida, dotación de material, avances en los tratamientos y prevalencia de ingreso en edades

más jóvenes (6% frente a 2% de ingresos en edades comprendidas entre 30-39 años), han permitido un manejo más óptimo de los pacientes. A su vez, se ha observado una tasa de letalidad inferior (18,7% frente a 23%), incluso menor de lo que otros grupos refirieron en sus zonas en la primera onda [8].

Los datos de la segunda onda reflejan diferencias en nuestra cohorte al ingresar pacientes con mayor patología cardíaca como comorbilidad. Destaca también una sintomatología parcialmente diferente al ingreso, con menor presencia de fiebre y mayor prevalencia de anosmia y disnea. Este hecho probablemente sea debido a un mayor conocimiento de la enfermedad

por parte de la población y una anamnesis más exhaustiva y dirigida al ingreso hospitalario [8,9].

Respecto al tratamiento, observamos un aumento del uso de corticoides en relación al primer periodo. Como otros autores ya han publicado, la indicación debería ser individualizada, pero parece existir evidencia en favor de su uso para pacientes en situación moderada-grave [10,11]. La mayor disponibilidad de recursos posibilitó un aumento de la aplicación de la ventilación invasiva en las unidades de críticos, derivando en un soporte y manejo más eficiente en los casos de insuficiencia respiratoria [6,7].

Este estudio presenta limitaciones, ya que analiza los ingresos y las características de los pacientes de un solo centro hospitalario, no pudiendo extrapolar los datos a toda el área de salud. Además, en el momento del análisis, todavía no se había producido el final de la segunda onda por lo que el dato de letalidad podría diferir ligeramente.

Los datos recogidos en nuestro centro hospitalario reflejan un menor impacto de la segunda onda, con una menor tasa de ingresos y periodos más largos de los mismos. Aunque el perfil de los pacientes difiere ligeramente entre las dos ondas pandémicas, el manejo clínico implementado podría estar reflejando una disminución de la tasa de letalidad.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osuchowski MF, Aletti F, Cavaillon J-M, Flohé SB, Giamarellos-Bourboulis EJ, Huber-Lang M, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Evolving Reality, Global Response, Knowledge Gaps, and Opportunities. *Shock Augusta Ga.* 2020;54(4):416-37. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001565
2. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;396(10250):535-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
3. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, Hernández-Flix S, Febrer G de, Parra S, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *medRxiv.* 14 de diciembre de 2020;2020.12.10.20246959 [Preprint]. 2020 [citado el 16 de febrero de 2021]. DOI: 10.1101/2020.12.10.20246959
4. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020 Jul 29;8:383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383
5. Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, Bernard DW, Davis JJ, Shukla M, et al. Molecular Architecture of Early Dissemination and Massive Second Wave of the SARS-CoV-2 Virus in a Major Metropolitan Area. *mBio* 2020;11(6). DOI: 10.1128/mBio.02707-20
6. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, et al. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. *J Infect.* 2 de noviembre de 2020; DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.033
7. Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased Case Fatality Rate of COVID-19 in the Second Wave: A study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis.* 6 de septiembre de 2020; DOI: 10.1111/tbed.13819
8. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020 Nov; 220(8): 480-494. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
9. Golpe R, Blanco N, Castro-Añón O, Corredoira J, García-Pais MJ, Pérez-de-Llano LA, et al. Factors Associated to Hospital Admission in a Care Protocol in COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(10):676-7. DOI: 10.1016/j.arbr.2020.05.009
10. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales - Coronavirus [Internet]. [citado 16 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>
11. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 06 de 2020;324(13):1330-41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.

Alicia Serrera Álvarez
Marta García Coca

Aislamientos de *Turicella otitidis* en exudados óticos durante el año 2020

Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Quironsalud Madrid, España

Article history

Received: 12 January 2021; Revision Requested: 12 February 2021; Revision Received: 23 March 2021; Accepted: 29 March 2021; Published: 3 June 2021

Estimado Sr. Editor:

Turicella otitidis es un bacilo grampositivo corineforme descrito en 1994, tras la secuenciación de ARN 16s. Es controvertido su papel como causante de otitis media, porque es un colonizante habitual del conducto auditivo externo. El objetivo de este trabajo fue estudiar los aislamientos de *T. otitidis* en exudados óticos de pacientes con sospecha de otitis media aguda (OMA) en el Hospital Universitario Quironsalud de Madrid durante el año 2020. Durante el periodo de estudio se recibieron 273 exudados óticos en el laboratorio. Se cultivaron en placas de agar Sangre, agar Columbia CNA, agar McConkey, agar Chocolate y agar Sabouraud con cloranfenicol. Las placas se incubaron a 37 °C en atmosfera de 5% de CO₂. La lectura de las placas se realizó a las 24 y 48 horas. La identificación se realizó mediante la tarjeta ANC del sistema Vitek2® (BioMérieux) y la sensibilidad se determinó por el método de difusión en disco en placas de Mueller Hinton + 5% sangre de caballo + 20 mg/l β-NAD. Se utilizaron los puntos de corte EUCAST para *Corynebacterium* spp. Se revisó la historia clínica de los pacientes en cuyos exudados óticos se aisló el microorganismo en estudio. De los 273 exudados óticos, el 71% se consideraron positivos (n=195). *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (n=39), seguido de *Candida parapsilosis* (n=25) *Streptococcus pneumoniae* (n=16) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=12). *T. otitidis* se aisló en 18 de los exudados óticos procesados. En 7 muestras se aisló junto a otros microorganismos: *P. aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Vibrio alginolyticus*, *S.s pneumoniae*, *C. parapsilosis*, *Candida albicans* y *Haemophilus influenzae*. En todos estos pacientes estos microorganismos se consideraron el agente etiológico de la infección. En 11 pacientes se aisló *T. otitidis* en cultivo puro, 5 de estos pacientes tenían menos de 5 años. En la historia

clínica de estos pacientes se diagnosticó otitis media aguda y en 10 pacientes se instauró tratamiento, uno de los pacientes no recibió tratamiento o no tenemos el dato. La bacteria fue sensible al tratamiento pautado empíricamente en 8 de estos pacientes (1 se trató con gentamicina, 5 con betalactámicos y 2 con ciprofloxacino). Se produjeron recaídas posteriores en 3 de estos pacientes en menos de 2 meses. En dos de ellos se obtuvo cultivo de control donde se aisló *C. parapsilosis* y *T. otitidis* respectivamente. En dos de los pacientes tratados con quinolonas el microorganismo fue resistente. Ni en estos pacientes ni en el paciente no tratado, se produjeron recaídas posteriormente o no se tiene el dato. En la Tabla 1, se resume los datos obtenidos en estos 11 pacientes. Si tomamos el conjunto de los 18 exudados óticos para el estudio de sensibilidad, el microorganismo tuvo los siguientes patrones: el 100% de los aislamientos fueron sensibles a tetraciclinas, vancomicina, rifampicina y linezolid. El 90% fue sensible a gentamicina, el 86% a penicilina, el 53% a clindamicina y el 33% a ciprofloxacino. El papel de *T. otitidis* en la patogénesis de la OMA continúa siendo objeto de debate. Encontramos en la literatura casos donde este microorganismo ha sido asociado con otitis media [1-3]. Incluso hay casos en la literatura en que se la relaciona con un absceso retroauricular [4] y con una otitis complicada con mastoiditis [2,5,6]. Los patógenos que encontramos principalmente implicados en la OMA son *S. pneumoniae*, *H. influenzae no tipificable* (NTHi) y *Moraxella catarrhalis* aparecen como colonizadores de la nasofaringe y se cree que estos ascienden por la trompa de Eustaquio hasta el oído medio a menudo después de un episodio de infección viral del tracto respiratorio superior. Sin embargo, aunque *T. otitidis* se suele encontrar en el fluido del oído medio, su aislamiento en nasofaringe es poco frecuente, siendo un indicador de que estos organismos como posibles otopatógenos se comportarían de manera diferente a los principales patógenos [7]. La aparición de las nuevas vacunas que protegen frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae tipo B (Hib)* podrían haber disminuido la incidencia de estos microorganismos como causantes de OMA,

Correspondencia:
Alicia Serrera Álvarez
Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Quironsalud Madrid, España
Doctor Fleming 44, Apto 410
28036 Madrid
Email: aliserrera@hotmail.com

Tabla 1 Esquema resultados de pacientes donde se aisló *T. otitidis* en cultivo puro

Paciente	Edad (años)	GEN	CIP	CC	VAN	LZD	PEN	TET	RIF	Tratamiento instaurado	Sensible	Tratamiento previo	Recaída a los dos meses	Cultivo recaída
1	78	S	R	S	S	S	S	S	S	GEN	SI	CIP	NO/ND	NO
2	1	S	R	S	S	S	S	S	S	AMC	SI	NO	SI	<i>T. otitidis</i>
3	44	S	R	R	S	S	S	S	S	PEN	SI	AMC	SI	<i>Candida parapsilosis</i>
4	1	S	R	S	S	S	S	S	S	AMC	SI	NO	SI	NO
5	12	S	R	S	S	S	S	S	S	CIP	NO	NO	NO/ND	NO
6	4	S	S	R	S	S	S	S	S	CIP	SI	NO	NO/ND	NO
7	6	S	R	R	S	S	S	S	S	NO TRATAMIENTO		NO	NO/ND	NO
8	5	S	R	R	S	S	S	S	S	CIP	NO	NO	NO/ND	NO
9	42	S	S	S	S	S	S	S	S	AMC	SI	AMC	NO/ND	NO
10	13	S	S	R	S	S	S	S	S	AMC	SI	AZT	NO/ND	NO
11	40	S	S	R	S	S	S	S	S	CIP	SI	AMC	NO/ND	NO

GEN: Gentamicina tópica, CIP: Ciprofloxacino tópico, PEN: Penicilina tópica, AMC: Amoxicilina-Ácido clavulánico oral, AZT: Azitromicina oral, S: Sensible, R: Resistente, ND: No dato

y haber proporcionado un nicho para la colonización y proliferación de otros microorganismos como *T. otitidis*. No obstante, dichas vacunas disminuyen la colonización nasofaríngea de los serotipos que incluyen, al mismo tiempo que facilitan el aumento de la colonización por serotipos no vacunales [8,9]. Más de dos tercios de los niños de tres años ya han padecido uno o más episodios de OMA, la incidencia máxima se observa entre los 6 y 24 meses de edad [10]. En nuestro estudio solo dos de los pacientes pertenecen a ese rango de edad, siendo 4 de los nueve pacientes restantes adultos. Se ha estudiado a *T. otitidis* en el conducto auditivo externo de adultos y niños sanos por lo que no se puede descartar su papel como microbiota auditiva normal [11]. En nuestro estudio, aunque se produjeron tres recaídas, solo en uno de los pacientes se aisló de nuevo *T. otitidis* que inicialmente era sensible al tratamiento pautado. Sin embargo, los dos pacientes cuya cepa era resistente a las quinolonas, no acudieron de nuevo a consulta por recaída o no se tiene este dato. Dadas las discrepancias en la resolución de estas infecciones y ante la falta de datos posteriores de recaída, cabe preguntarse si se resolvieron espontáneamente, lo que evidenciaría un cuadro autolimitado que posiblemente no requiriese tratamiento antibiótico. La tarjeta Vitek permite identificar el microorganismo de manera eficiente y es posible que el desarrollo de técnicas diagnósticas como la espectrofotometría de masas y las técnicas de biología molecular permitan identificar aún con más fiabilidad este microorganismo y asociarlo a otras patologías [11, 12] sobre todo cuando no se encuentre en cultivo puro. *T. otitidis* ha sido descrita como sensible a penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, cloranfenicol, ciprofloxacino, aminoglucósidos, rifampicina, tetraciclinas, linezolid, teicoplanina y vancomicina; las únicas excepciones son clindamicina y eritromicina [1]. En nuestro caso de las 18 cepas estudiadas solo el 53% fueron sensibles a clinda-

micina y solo el 33% a quinolonas. Para eritromicina no tenemos puntos de corte con los criterios de EUCAST. En nuestro hospital durante el periodo de estudio, *T. otitidis* representó el quinto microorganismo más frecuentemente aislado en cultivo puro en exudados óticos. Según nuestro estudio, ciprofloxacino y clindamicina no serían un tratamiento de elección para la otitis cuando se aísla *T. otitidis*. Son necesarios más estudios para valorar si se trata de un patógeno real cuando se aísla en cultivo puro en este tipo de infecciones o estamos subestimando su implicación clínica al considerarlo un mero colonizante.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- von Graevenitz A, Funke G. *Turicella otitidis* and *Corynebacterium auris*: 20 years on. Infection. 2014;42(1):1-4. doi: 10.1007/s15010-013-0488-x. P.
- De Frutos M, López-Urrutia L, Aragón R, Vegas AM, Vázquez M, Eiros Bouza JM. *Turicella otitidis*, aportaciones a su posible papel en la etiología de la patología infecciosa del oído. Rev Esp Quimioter. 2018;31(3):278-281. PMID: 29696957.
- Correa Martínez L, González Velasco C, Gaona Álvarez CE, Sánchez Castañón J. Otitis externa por *Turicella otitidis*: a propósito de dos casos. Rev Esp Quimioter. 2017;30(6):474-475. PMID: 29171744.

4. Reynolds SJ, Behr M, McDonald J. *Turicella otitidis* as an unusual agent causing a posterior auricular abscess. J Clin Microbiol. 2001;39(4):1672-3. doi: 10.1128/JCM.39.4.1672-1673.2001.
5. Jeziorski E, Marchandin H, Jean-Pierre H, Guyon G, Ludwig C, Lalande M, et al. Infections *Turicella otitidis*: à propos d'un cas d'otite moyenne compliquée de mastoïdite. Arch Pediatr. 2009;16(3):243-7. doi: 10.1016/j.arcped.2008.12.011. .
6. Dana A, Fader R, Sterken D. *Turicella otitidis* mastoiditis in a healthy child. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(1):84-5. doi: 10.1097/00006454-200101000-00020. PMID: 11176577.
7. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C, Anderson D, Mok D, Coates H, et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. BMC Microbiol. 2018;20;18(1):13. doi: 10.1186/s12866-018-1154-3.
8. Keller LE, Robinson DA, McDaniel LS. Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*: Emergence and Pathogenesis. mBio. 2016;7(2):e01792. doi: 10.1128/mBio.01792-15.
9. Khattak, Z E and F Anjum, *Haemophilus Influenzae*, in StatPearls. 2020: Treasure Island (FL). PMID: 32965847.
10. Díez O, Batista N, Bordes A, Lecuona M, Lara M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(6):387-93. doi: 10.1157/13106964.
11. Lappan R, Jamieson SE, Peacock CS. Reviewing the Pathogenic Potential of the Otitis-Associated Bacteria *Alloiooccus otitis* and *Turicella otitidis*. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:51. doi: 10.3389/fcimb.2020.00051.
12. Koumaki D, Koumaki V, Boumpoucheropoulos S, Katoulis A, Bitados P, Stefanidou M, et al. *Turicella otitidis* as an Unusual Agent Causing Palmoplantar Eczema: An Emerging Pathogen. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(2):001458. doi: 10.12890/2020_001458.

David Sánchez Ramos¹
Carolina Pinto Plá²
Ana De Gracia León²
Javier Colomina Rodríguez¹

Complicación infecciosa poco frecuente tras autoinyecciones intramusculares

¹Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

²Unidad de Enfermedades infecciosas, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Article history

Received: 28 January 2021; Revision Requested: 29 March 2021; Revision Received: 31 March 2021; Accepted: 9 April 2021;
Published: 29 May 2021

Sr. Editor:

Mycobacterium phlei (actualmente *Mycolicibacterium phlei*) es una micobacteria de crecimiento rápido clasificada en el grupo IV de Runyon y filogenéticamente relacionada con *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium smegmatis* [1]. Tradicionalmente ha sido considerada como una micobacteria ambiental, con bajo potencial patogénico, habiendo sido reportados muy pocos casos de infección en humanos [2-6].

Presentamos el caso de una paciente de 70 años, de profesión sanitaria, con antecedentes médicos de hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo, síndrome ansioso-depresivo, colecistectomía y tabaquismo activo. La paciente fue derivada desde Atención Primaria (AP) a consultas de Traumatología por la aparición de un bultoma en el muslo.

A la anamnesis refiere que en los meses previos se había autoinyectado periódicamente antiinflamatorios por vía intramuscular en el muslo derecho para el tratamiento de un dolor radicular tipo ciática. A los pocos días de la última inyección, presentó una caída casual con contusión sobre el mismo muslo y, posteriormente, se autodetectó una pequeña masa a dicho nivel que fue creciendo progresivamente, a pesar de varias pautas de antiinflamatorios y antibióticos beta-lactámicos prescritas por su médico de AP. No presentó fiebre, adenopatías locoregionales inguinales, ni pérdida objetiva de peso, aunque refirió astenia y anorexia en los últimos meses.

En la analítica se observó una mínima repercusión inflamatoria general, destacando PCR de 6 mg/dL y VSG de 42 mm/h. La ecografía de partes blandas reveló una colección en tejido celular subcutáneo del muslo, de paredes irregulares y con áreas ecogénicas pseudonodulares avasculares en su interior, sugestivas de detritus (Figura 1).

Con diagnóstico de tumefacción en cara anterior del tercio medio del muslo derecho, precuadricipital (recto anterior) de apariencia quística y adherida a planos profundos, se decidió drenaje percutáneo, obteniendo 40 mL de un líquido turbio-purulento para estudio. El análisis anatomopatológico mostró una reacción inflamatoria de tipo granulomatosa, descartando lesiones de malignidad. Por otro lado, el estudio microbiológico mediante examen microscópico reveló la presencia de abundantes leucocitos, y la ausencia de bacterias tras tinción de Gram o de bacilos ácido alcohol-resistentes tras la tinción de Auramina.

Tras 55 horas de incubación del líquido de drenaje en frascos de hemocultivos se detectó la presencia de pequeños bacilos, pleomórficos, grampositivos (Figura 2A). En los subcultivos en agar chocolate crecieron, a las 48-72 horas, colonias pequeñas puntiformes irregulares y de ligero color amarillento (Figura 2B) que fueron identificadas, con un alto grado de confianza (score= 2.1) mediante tecnología de MALDI-TOF (Bruker®) como *M. phlei* y confirmado mediante secuenciación del ARNr 16S.

El estudio de susceptibilidad a antimicrobianos, mediante microdilución (Sensititre™ RAPMYCOI, Thermo Scientific®) y E-test (Liofilchem®), mostró CMI elevadas a amoxicilina-clavulánico (>64 mg/L), cefoxitina (>128 mg/L), cefotaxima (>32 mg/L), imipenem (>64 mg/L) y cotrimoxazol (>8 mg/L) que fueron interpretadas como resistentes, y CMI bajas a tobramicina (<1 mg/L), ciprofloxacino (0,5 mg/L), doxiciclina (1 mg/L), linezolid (2 mg/L) y claritromicina (0,5 mg/L) que fueron interpretadas como sensibles, según los criterios del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para micobacterias de crecimiento rápido [7].

Tras el aislamiento microbiológico se contactó con la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) que revisó el caso iniciando doble antibioterapia con moxifloxacino 400 mg/24h y claritromicina 250 mg/12h. Se decidió continuar en monoterapia con ciprofloxacino a dosis tolerables (250mg/12h) debido

Correspondencia:
Javier Colomina Rodríguez.
Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010, Valencia (España).
Teléfono: 961973675.
E-mail: jcolominarodri@yahoo.es



Figura 1 | Ecografía de partes blandas: colección de 57x22mm en tejido celular subcutáneo del muslo derecho.

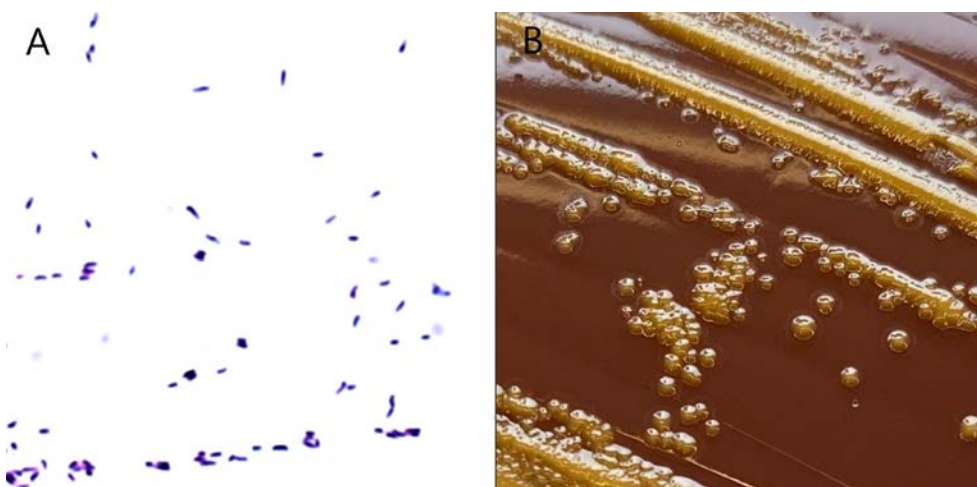


Figura 2 | A) Tinción de Gram: pequeños bacilos, pleomórficos, grampositivos. B) Medio de cultivo de agar chocolate (72 horas de incubación en atmósfera de 5% CO₂) mostrando colonias de ligero color amarillento.

a la aparición de efectos adversos gastrointestinales y posibles interacciones con su medicación ansiolítica.

Tras una leve mejoría, a los 4 meses la paciente sigue refiriendo tumefacción y un bulto en el muslo, que impresionó de recidiva a la exploración, por lo que se intervino con limpieza y desbridamiento del absceso a través de abordaje anterior, realizando exéresis de la cápsula y remitiendo nuevas muestras a microbiología. Los cultivos microbiológicos volvieron a detec-

tar el aislamiento de *M. phlei* con idéntico resistotipo.

Desde consultas de UEI se decidió continuar el mismo tratamiento antibiótico durante 4 semanas más. Al cabo de un mes se confirmó, vía telefónica, una buena evolución y la desaparición de la tumoración.

El diagnóstico de las infecciones por *M. phlei* se ha visto clásicamente dificultado hasta la aparición de técnicas de

identificación basadas en espectrometría de masas y biología molecular. Puede crecer en medios no selectivos a partir de las 48-72 h de incubación, y en la tinción de Gram puede confundirse con otros bacilos grampositivos con morfología corineforme, lo que dificulta su diagnóstico.

Entre los pocos casos reportados en la literatura se incluyen peritonitis, artritis, osteomielitis, infección músculoesquelética y de implante cardíaco, siendo la mayoría de ellos en pacientes sin inmunosupresión subyacente. Algunos autores refieren que *M. phlei* inactivado y administrado por vía inhalatoria alivia la respuesta inmune celular y atenúa la inflamación de vías respiratorias pudiendo ser eficaz como tratamiento antiastmático [8].

Al igual que otras micobacterias de crecimiento rápido, *M. phlei* se caracteriza por presentar resistencia a los fármacos antituberculosos tradicionales como rifampicina, etambutol, isoniazida, estreptomycin y pirazinamida [9]. Aunque no existen pautas de consenso, se recomienda analizar la susceptibilidad a otros antibióticos como cefoxitina, doxiciclina, cotrimoxazol y ciprofloxacino, así como el empleo de desbridamiento quirúrgico seguido de una terapia combinada durante varias semanas [2].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Pettersson BM, Behra PR, Ramesh M, Dasgupta S, Bhattacharya A et al. The *Mycobacterium phlei* Genome: Expectations and Surprises. *Genome Biol Evol*. 2016 Apr 8;8(4):975-85. DOI: 10.1093/gbe/evw049.
2. Karnam S, Alla VM, Kwon J, Harbert T, Sharma A, Airey K et al. *Mycobacterium phlei*, a previously unreported cause of pacemaker infection: thinking outside the box in cardiac device infections. *Cardiol J*. 2011;18(6):687-90. DOI: 10.5603/cj.2011.0034.
3. Aguilar JL, Sanchez EE, Carrillo C, Alarcón GS, Silicani A. Septic arthritis due to *Mycobacterium phlei* presenting as infantile Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 1989 Oct;16(10):1377-8. PMID: 2810265.
4. Spiegl PV, Feiner CM. *Mycobacterium phlei* infection of the foot: a case report. *Foot Ankle Int*. 1994 Dec;15(12):680-3. DOI: 10.1177/107110079401501211.
5. Paul E, Devarajan P. *Mycobacterium phlei* peritonitis: a rare complication of chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1998 Jan;12(1):67-8. DOI: 10.1007/s004670050407.
6. McGee AW Jr, Dean CS, Ignatiuk A, Savelli C, Kleck CJ. *Mycobacterium phlei* Vertebral Osteomyelitis. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2019 Dec 5;3(12):e18.00069. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00069.
7. Huang WC, Yu MC, Huang YW. Identification and drug susceptibility testing for *nontuberculous mycobacteria*. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jun;119 Suppl 1:S32-S41. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.05.002.
8. Ming M, Li C, Luo Z, Lv S, Sun Q. The effect of inhaled inactivated *Mycobacterium phlei* as a treatment for asthma. *Mol Med Rep*. 2017 Feb;15(2):777-783. DOI: 10.3892/mmr.2016.6087.
9. Esteban J, Navas E. Treatment of infections caused by *nontuberculous mycobacteria*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Nov;36(9):586-592. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.10.008.

Mayra Matesanz¹
Ana Poza¹
Amaia Iñurrieta¹
Eddita Fernández-Díaz¹
Marta Arroyo¹
Ignacio Domínguez²
Francisco Javier Candel³

Dalbavancin was effective and safe after one year of treatment in a complicated osteoarticular infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

¹Hospital at Home Unit. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain

²Spine Unit. Traumatology and Orthopaedic Surgery. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain

³Clinical Microbiology and Infectious Diseases. IdISSC and IML Health Institutes Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain

Article history

Received: 1 February 2021; Revision Requested: 25 March 2021; Revision Received: 27 March 2021; Accepted: 1 April 2021;

Published: 6 May 2021

Sir,

Osteomyelitis is a subacute/chronic infectious process that is often perpetuated by the presence of contaminated osteosynthesis material, which cannot always be removed due to the surgical risk involved. The success rate in chronic infection after removal and with prolonged antimicrobial treatment is less than 40%, leading to suppressive antibiotic strategies which in more than 50% of cases are withdrawn due to toxicity. Dalbavancin is a long-acting lipopeptide that has demonstrated outstanding in vitro activity against resistant Gram-positive bacteria. There is evidence for the effectiveness and safety of dalbavancin in biweekly dosing schedules. This could be useful in the treatment of infections that require prolonged treatment in home care units. However, we were unaware of the presence of side effects in suppressive treatments. We present the case of a young patient with infantile cerebral palsy, with functional dependence and a coxofemoral osteoarticular infection complicated by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), perpetuated by the migration of a Harrington bar used for vertebral fixation that invaded the joint. Intravenous dalbavancin was administered at a dose of 1,500 mg every 15 days for one year. Clinical and analytical parameters were determined to assess efficacy and safety.

A 41-year-old male with a history of chronic ischaemic-anoxic motor ischaemic encephalopathy of perinatal origin with total body involvement and tetraparietal expansion, symptomatic epilepsy since the age of 13-14 years, related to the encephalopathy. He has had a gastrostomy tube for more than 10 years due to swallowing spasticity with propulsive defect and aspiration pneumonia. Severe neuropathic scoliosis and operated in 1996 with Harrington bars and Luque wires.

Under treatment with lacosamide, phenobarbital, prokinetics, laxatives for constitutional constipation and protein supplements.

From July 2018 to March 2019 the patient developed up to four episodes of fever, lumbar pain, right coxalgia, wound on the external and upper thigh and a palpable collection (figure 1). In all of them, blood tests revealed leukocytosis with left shift, as well as elevated CRP levels. The CT scan showed Harrington bar migration, coxofemoral joint invasion and contiguous collection (figure 2). In the culture of the collection, MRSA was isolated in all episodes in association with *Proteus mirabilis* with different antibiogram phenotypes (figure 1, table 1). On up to three occasions the case was brought to the attention of the Spine Unit of the Traumatology and Orthopaedic Surgery Department, which rejected the removal of osteosynthesis material due to the high surgical risk involved. Suppressive treatment was started for 6 weeks, keeping the patient afebrile and with a progressive decrease in biomarkers (CRP). The suppressive treatment regimens were initially combinations of linezolid 600 mg every 12 hours associated with ceftriaxone 2g every 24 hours iv. In the first cycle of treatment the patient developed thrombopenia and cholestasis. Subsequent treatment regimens were performed with daptomycin 10 mg/kg/day and ertapenem 1 g/24h. After the third episode of clinical recurrence, the case was discussed again with the Spine Unit who accepted the surgical revision. The Harrington Bar that caused the invasion of the coxofemoral joint was removed. The contralateral one and the Luque wires, which were included in the spinal arthrodesis, were maintained.

Two months after removal, the patient returned to the emergency department with fever 38.5°C, a spontaneous fistula with abundant purulent content, leukocytosis with left deviation and a CRP of 18.6 mg/dl. In the culture of the purulent material, MRSA with the same phenotype was reisolated. Suppressive treatment with dalbavancin 1500 mg every 15 days was started, with early clinical improvement, and the patient remained afebrile, and CRP decreased. During the months of

Correspondence:
Francisco Javier Candel
Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IdISSC and IML Health institutes
Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain.
E-mail: francisjavier.candel@salud.madrid.org

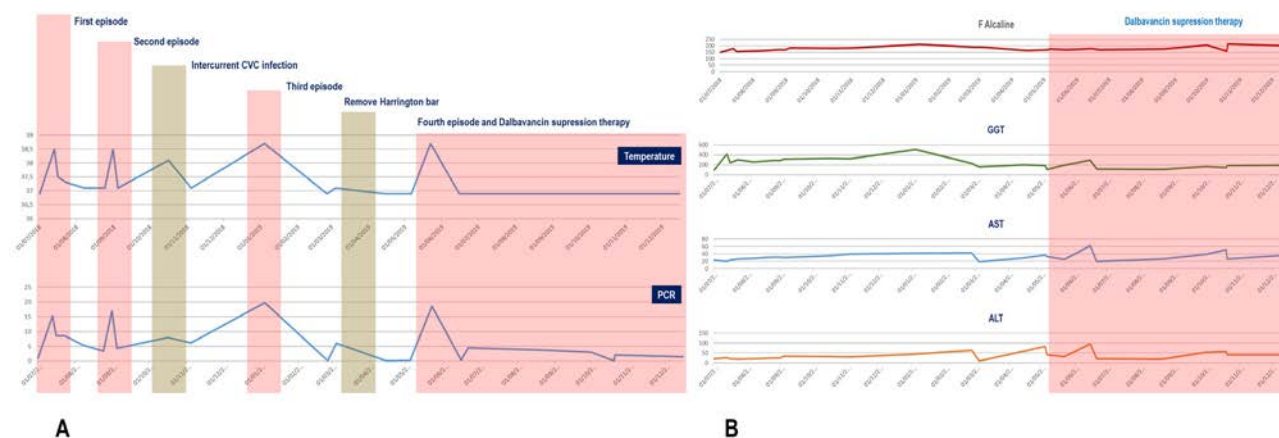


Figure 1 A: Temperature and PCR monitoring during process. B: Monitoring of hepatic profile during process.

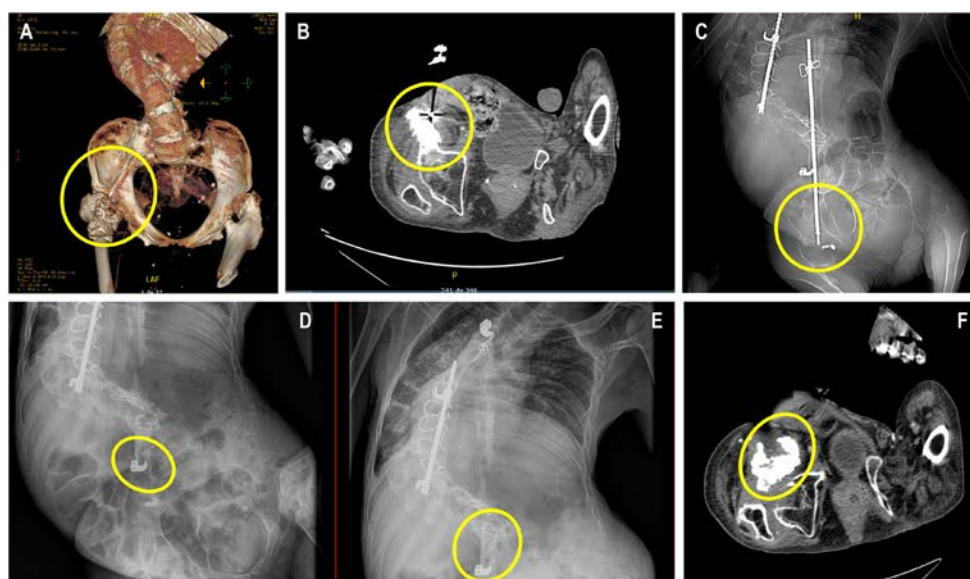


Figure 2 A, B and C (13/7/2018). Migrated Harrington bar invading coxofemoral joint. D and E (4/3/2019). Removal of the migrated Harrington bar, paravertebral approach. Impossibility to remove wire ties. F: (27/1/2020). Almost complete dislocation and destruction of the right coxofemoral joint. Zones of bone proliferation and areas of low attenuation suggestive of intra-articular collections in resolution are identified.

the COVID-19 pandemic, she continued to be monitored by telephone and analytical controls did not develop any clinical signs of toxicity or liver biochemical alterations (figure 1). The radiological control of January 2020 by CT reported a dislocation and almost complete destruction of the right coxofemoral joint. Areas of bony proliferation and areas of low attenuation suggestive of intra-articular collections were identified in resolution (figure 2F). Treatment was maintained every 15 days until 29 June 2020, with weekly, fortnightly, and then monthly

monitoring of temperature, CRP and liver function parameters. At review in December 2020 and January 2021, he remained asymptomatic.

Dalbavancin is a long-acting lipopeptide with a fatty acid chain responsible for its long-estimated half-life of up to 14 days, which has demonstrated extraordinary in vitro activity against resistant Gram-positive strains, specifically MRSA, where it has a MIC₅₀ of 0.03 mg/l and a MIC₉₀ of 0.12 mg/l, being 10 times more potent than vancomycin and 10 times more

Table 1 *Staphylococcus aureus* isolation with the same phenotype in all cultures (July and August 2018, January 2019). *Proteus mirabilis* isolation with different phenotypes.

<i>Staphylococcus aureus</i>	MIC	Interpretation	<i>Proteus mirabilis</i> (1st isolate)	MIC	Interpretation	<i>Proteus mirabilis</i> (2nd and 3rd isolates)	MIC	Interpretation
Penicilin	> 8	Resistant	Amoxicillin	> 8	Resistant	Amoxicillin	> 8	Resistant
Amoxicilin/clavulanic	> 8/16	Resistant	Amoxicilin/clavulanic	> 8/2	Resistant	Amoxicilin/clavulanic	≤ 8/2	Susceptible
Oxacillin	4	Resistant	Cefuroxime	≤ 0,5	Susceptible	Cefuroxime	≤ 0,5	Susceptible
Gentamicin	≤ 4	Susceptible	Cefoxitin	≤ 0,5	Susceptible	Cefoxitin	≤ 0,5	Susceptible
Vancomycin	2	Susceptible	Ceftriaxone	≤ 0,5	Susceptible	Ceftriaxone	≤ 0,5	Susceptible
Clindamycin	> 0,5	Resistant	Cefepime	< 1	Susceptible	Cefepime	< 1	Susceptible
Daptomycin	≤ 0,5	Susceptible	Aztreonam	0,25	Susceptible	Aztreonam	0,25	Susceptible
Linezolid	4	Susceptible	Meropenem	≤ 0,12	Susceptible	Meropenem	≤ 0,12	Susceptible
trimetoprim sulfametoxazol	≤ 1/19	Susceptible	Piperacillin-Tazobactam	≤ 8/4	Susceptible	Piperacillin-Tazobactam	≤ 8/4	Susceptible
Levofloxacin	> 2	Resistant	Ciprofloxacin	2	Resistant	Ciprofloxacin	0,5	Susceptible
Dalbavancin	0,06	Susceptible	Gentamicin	16	Resistant	Gentamicin	≤ 0,12	Susceptible
			Amikacin	8	Intermediate	Amikacin	≤ 0,12	Susceptible

potent than linezolid [1, 2]. It has a protein binding of 93%, its elimination half-life is 372 hours (333-405) and it maintains a concentration of more than 8 mg/L for one month, both after infusion at a dose of 1000 mg on the first day, adding 500 mg a week, and maintaining a dose of 1500 mg every two weeks [3].

In clinical studies in skin and soft tissue infection, no differences were found with respect to sequential therapy with vancomycin and linezolid [4]. In the comparative study on skin and soft tissue infection, the primary efficacy and safety endpoints between different dalbavancin strategies. No differences were found at 14 days in the 20% reduction in erythema 48-72 hours after initiation of therapy, in clinical success or in adverse effects between the fractionated treatment schedule of 1,000 mg first dose with a second 500 mg per week or a single dose schedule of 1,500 mg [5], with both doses included in its data sheet. Dalbavancin is also active in the bacterial population embedded in the biofilm. Experimental models suggest that dalbavancin is distributed in bone, skin and joint tissue at concentrations above the MIC of *S. aureus* over long periods of time even after a significantly reduced dosing regimen [6], which would suggest prolonged treatment strategies with lower than standard doses while maintaining effectiveness [7].

In clinical studies in skin and soft tissue infection, there is no evidence that dalbavancin is distributed in bone, skin and joint tissue at concentrations expected to exceed the MIC for *S. aureus* over long periods of time after a significantly reduced dosing regimen [7], which would even suggest prolonged treatment strategies with lower than standard doses while maintaining effectiveness. There is also evidence of little or no toxicity during prolonged treatment in patients who have had toxicity with other drugs previously and in whom osteosynthesis material cannot be removed [8,9].

Suppressive therapy was maintained for 1 year after removal of part of the osteosynthesis material with excellent tolerance and the patient remained asymptomatic 6 months after the end of treatment. The long half-life, which even allows removal of permanent vascular access in prolonged treatment, the in vitro activity against all Gram-positive bacteria, the activity in biofilm and its excellent tolerability make this antibiotic an extraordinarily useful tool in home hospitalisation units in general and particularly in suppressive strategies in comorbid patients when the implant cannot be removed.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):1260-3. doi: 10.1128/AAC.01453-08.
2. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(3):304-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.024.
3. Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M, Dowell J, Mosconi G, Malabarba A, White RJ, Henkel TJ. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide.

- J Antimicrob Chemother. 2005;55 Suppl 2: ii25-30. doi: 10.1093/jac/dki008.
4. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med. 2014;370(23):2169-79. doi: 10.1056/NEJMoa1310480.
 5. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. Clin Infect Dis. 2016;62(5):545-51. doi: 10.1093/cid/civ982. PMID: 26611777;
 6. Knafl D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36(4): 677. PMID: 27896496
 7. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(4): 1849-1855. doi: 10.1128/AAC.04550-14. PMID: 25561338
 8. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(5): e02280-18. doi: 10.1128/AAC.02280-18. PMID: 30858217
 9. Buzón L, Mora-Fernández M, Perales JM, Ortega M, Álvarez-Paredes L, Morán MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study" Rev Esp Quimioter. 2019; 32(6): 532-538. PMID: 31642637.

Mikele Macho-Aizpurua¹
Itziar Angulo-López¹
Jesus-María Arciniega-
García²
José-Luis Díaz-de-Tuesta
del-Arco¹

Bacteriemia de origen urinario por *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *sunkii*

¹Osakidetza, Hospital Universitario Basurto, Servicio de Microbiología Clínica y Control de Infección. Avenida Montevideo 18, 48013 Bilbao, España.

²Osakidetza, Hospital Universitario Basurto, Servicio de Urología. Avenida Montevideo 18, 48013 Bilbao, España.

Article history

Received: 5 February 2021; Revision Requested: 7 March 2021; Revision Received: 7 March 2021; Accepted: 1 April 2021;
Published: 3 June 2021

Sr. Editor:

Los microorganismos del género *Lactobacillus* son comensales de las mucosas orofaríngea, digestiva y genitourinaria femenina [1]. Presentan escasa o nula virulencia en personas inmunocompetentes y podrían actuar inhibiendo el crecimiento de microorganismos patógenos en el tracto gastrointestinal y genitourinario al producir ácido láctico por fermentación de la glucosa. La prevalencia de las infecciones causadas por estos microorganismos está subestimada porque su aislamiento suele considerarse una contaminación; incluso, el valor clínico del aislamiento de lactobacilos en muestras estériles es objeto de debate; aunque, cada vez, se describe con mayor frecuencia su implicación en infecciones, especialmente en pacientes inmunodeprimidos [1].

Aunque la infección del tracto urinario (ITU) por *Lactobacillus delbrueckii* es una entidad descrita cada vez con mayor frecuencia [2-6], el caso que presentamos de bacteriemia por *L. delbrueckii* ssp. *sunkii* de origen urinario, es muy poco común: mujer de 92 años, con antecedentes de dislipemia, hipotiroidismo y leucopenia autoinmune, diverticulosis colónica y enfermedad de Parkinson. Acude a Urgencias por fiebre, vómitos y malestar general. En la exploración física la paciente estaba desorientada, somnolienta y con dolor en fosa ilíaca izquierda. Presentaba fiebre de 38,4°C y taquicardia de 124 lpm. En la analítica destacaban urea de 85 mg/dL, creatinina de 1,50 mg/dL, 4.220/μL leucocitos con 85,3% de neutrófilos y proteína C reactiva de 227,8 mg/L. El análisis sistemático de orina mostraba parámetros dentro de la normalidad. En la citometría de flujo (UF-1000i® Sysmex) se observaban 51 leucocitos/μL, 8.156 bacterias/μL, 20 hematias/μL y 55 células epiteliales/μL; y en la TAC abdomino-pélvica urolitiasis obstructiva izquierda. Se ad-

ministró piperacilina-tazobactam previa extracción de cultivos y se realizó una derivación urinaria. En el urocultivo, tras 24 horas de incubación a 37°C, se observaron >100.000 UFC/mL de pequeñas colonias azules en cultivo puro en el medio cromogénico BD Chromagar Orientation Medium. Por espectrometría de masas (Maldi-Tof®, Bruker Daltonics, GmbH) se identificó *L. delbrueckii* ssp. *sunkii* (score de 2.06). Simultáneamente, a las 27 horas de incubación se obtuvo crecimiento en el frasco anaerobio de hemocultivo BD (BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F flask (BD Diagnostics, Sparks, MD). La tinción de Gram mostraba bacilos grampositivos no esporulados; y en los subcultivos en agar sangre Brucella (BD Brucella 5% SB) y en chocolate (GC choco BD), incubados a 37°C en atmósfera anaerobia y en atmósfera aerobia con 5% de CO₂ respectivamente, aparecían colonias alfa-hemolíticas y catalasa negativas. La identificación coincidió con la del urocultivo (score de 2.41). Siguiendo las recomendaciones establecidas por EUCAST para anaerobios grampositivos, se realizó la lectura del antibiograma mediante tiras de gradiente en agar Mueller-Hinton sangre desfibrinada (Mueller Hinton BD) tras 24 horas de incubación a 37°C y 5% de CO₂. La cepa fue sensible a ampicilina (CMI=0,25 mg/L), amoxicilina-clavulánico (CMI=0,125 mg/L), piperacilina-tazobactam (CMI=0,38 mg/L), imipenem (CMI=0,047 mg/L), clindamicina (CMI=0,047 mg/L) y vancomicina (CMI=0,25 mg/L) y resistente a metronidazol (CMI >256 mg/L). La paciente evolucionó favorablemente tras 11 días de antibioterapia y se procedió al alta hospitalaria al cabo de 33 días de ingreso por motivos sociales.

Las infecciones asociadas al género *Lactobacillus* incluyen bacteriemia, endocarditis, ITU y otras infecciones localizadas [1]. La bacteriemia y la endocarditis afectan principalmente a inmunodeprimidos tras manipulaciones orodentales y procedimientos endoscópicos en pacientes con fístulas o neoplasias intestinales o ginecológicas [6]. La ITU suele pasar desapercibida tras el análisis bioquímico de orina, al tratarse de bacterias que no reducen los nitratos. Sin embargo, el crecimiento puro y significativo de lactobacilos en urocultivo debe considerarse, máxime si se acompaña de bacteriemia. La mayoría de lactoba-

Correspondencia:
Mikele Macho-Aizpurua
Hospital Universitario Basurto, Servicio de Microbiología Clínica y Control de Infección. Avenida Montevideo 18, 48013 Bilbao, España.
Teléfono: 665929262
E-mail: mkl_jei@hotmail.com

cilemias de origen urinario se presentan en mujeres de 60 a 70 años. Entre los factores de riesgo de infección por este microorganismo se incluyen: la urolitiasis; la inmunosupresión secundaria a diabetes o cáncer, y el uso previo de antibióticos [2-5] ya que favorece la selección de microorganismos resistentes. Otro factor que podría favorecer la lactobacilemia es el consumo de probióticos [7]. La mortalidad atribuible a la bacteriemia por lactobacilos es baja. En el trabajo de Husni et al. la bacteriemia se resolvió en el 98% de los pacientes [8]. En otras series la mortalidad al año alcanza el 48%, atribuible en gran medida a las enfermedades de base de los pacientes [7]. Por tanto, aunque estos microorganismos raramente son patógenos, pueden ser marcadores de enfermedad severa y rápidamente fatal [4]. Respecto al tratamiento, aunque no existe consenso, la lactobacilemia puede tratarse con betalactámicos como ampicilina, asociando aminoglucósidos en endocarditis [9].

En este caso, la paciente presentaba urolitiasis y estasis urinaria; no se observaba un uso previo de antibióticos ni probióticos; pero, al igual que lo descrito en otros casos [3-6], presentaba hipotiroidismo. *L. delbrueckii* presenta una resistencia uniforme a cotrimoxazol, fosfomicina, ciprofloxacino y muy extendida a vancomicina y metronidazol [4]. La cepa aislada en nuestra paciente fue sensible a vancomicina, característica común de especies del grupo *Lactobacillus acidophilus* [10]; y la evolución clínica fue favorable con piperacilina/tazobactam.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slover C, Danziger L. *Lactobacillus*: a Review. Clin Microbiol Newsl. 2008;30(4):23-27. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2008.01.006.
2. Bernier M, Njomnang Soh P, Locht A, Prots L, Félice R, Senescau A et al. *Lactobacillus delbrueckii*: probable agent of urinary tract infections in very old women. Pathol Biol (Paris). 2012;60(2): 140-2. doi: 10.1016/j.patbio.2010.04.003.
3. Darbro BW, Petroelje BK, Doern GV. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. J Clin Microbiol. 2009;47(1):275-7. doi: 10.1128/JCM.01630-08.
4. Duprey KM, McCrear L, Rabinowitch BL, Azad KN. Pyelonephritis and Bacteremia from *Lactobacillus delbrueckii*. Case Rep Infect Dis. 2012;2012:745743. doi: 10.1155/2012/745743.
5. Jiménez-Guerra G, Pérez-Ramírez MD, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Infección del tracto urinario por *Lactobacillus delbrueckii*, microorganismo usado como probiótico. Rev Esp Quimioter. 2017;30(3):229-230.
6. Jover-García J, Colomina-Rodríguez J. Infección urinaria por *Lactobacillus delbrueckii*. Caso 658. [cited 15 November 2020]. Available from: <http://www.wider.es/casosclnicos/>.
7. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen, Ville V et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. Clin Infect Dis. 2004;38(1):62-9. doi: 10.1086/380455.
8. Husni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. Clin Infect Dis. 1997;25(5):1048-1055. doi: 10.1086/516109.
9. Cannon, JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1): 31-40. doi: 10.1007/s10096-004-1253-y.
10. Klare I, Konstabel C, Werner G, Huys G, Vankerckhoven V, Kahlmeter G et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. J Antimicrob Chemother. 2007;59(5):900-912. doi: 10.1093/jac/dkm035.